



Jean-Marc GROGNET

Jean-Marc GROGNET est pharmacien (1980) et docteur es sciences pharmaceutiques (1984). Il est également diplômé de l'Institut d'administration des entreprises (Université Paris I Sorbonne). Après avoir dirigé le Laboratoire d'études du métabolisme des médicaments et le Groupe de pharmacologie clinique à la Direction des sciences du vivant du CEA, et avoir été professeur à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires (INSTN), il a rejoint la Direction de la recherche technologique du CEA dont il est le directeur scientifique depuis 2002. La Direction de la recherche technologique du CEA mène des travaux sur les puces à ADN depuis 1995 et a un important programme de recherche sur les nouvelles technologies pour la biologie et la santé.

Nanobiotechnologies : présent, promesses et enjeux

Les nano - biotechnologies se situent à l'interface des nano-sciences et de la biologie. Elles tirent profit des méthodes de miniaturisation et de fabrication collective développées pour les micro et nano -technologies afin de réaliser de nouveaux outils d'étude du vivant ou de nouveaux moyens d'action sur les cellules ou les organismes vivants. La rencontre de la physique et de la biologie n'est pas chose récente. Le début de XX ème siècle avait vu la rencontre fructueuse de la chimie et de la biologie qui allait donner la possibilité de fabriquer des remèdes non plus à partir d'extraits des plantes que la nature prodiguait, mais par synthèse chimique totale conduisant ainsi à l'expansion du nombre de médicaments disponibles pour soigner efficacement un nombre croissant d'affections. Le milieu du XX ème siècle a vu les méthodes de la physique s'appliquer avec succès à l'étude du vivant conduisant à ce que l'on appellera la biologie moléculaire dont l'un des premiers résultats marquant sera la résolution de la structure tridimensionnelle des acides nucléiques et d'autres macro-molécules par application des méthodes de diffraction des rayons X étendant ainsi les études de cristallographie à la biologie. Nous assistons aujourd'hui à une nouvelle convergence celle des nano-sciences et des sciences

du vivant. Les microtechnologies et les nanotechnologies qui ont déjà bouleversé les technologies de l'information et de la communication s'appliqueront demain à de problèmes biologiques.

Mon propos sera aujourd'hui de vous présenter ces nanobiotechnologies et je le ferai en deux parties. La première concernera la présentation de ce que sont les nanotechnologies aujourd'hui et particulièrement leur apport dans le domaine des sciences du vivant. Dans une deuxième partie, j'aimerais parler de la façon dont les risques liés à ces nouvelles technologies sont analysés et comment se mène aujourd'hui le débat sur les nanotechnologies, débat qui préfigure peut être les grandes lignes des débats de demain. Mieux vaut prévenir que guérir et c'est en initiant très tôt la réflexion et l'échange que l'on peut éviter de tomber dans les ornières dont il n'est plus possible alors de sortir.

LES NANOTECHNOLOGIES...

On ne peut pas s'empêcher de débiter une présentation sur les nanotechnologies sans rappeler **l'échelle des tailles** dont il est question. Chacun connaît le millimè-

tre, la millièème partie du mètre, mille fois (1000) plus petit c'est le micromètre et encore mille fois moins c'est le nanomètre. Le nanomètre est donc le milliardième de mètre. Je rappellerai ici que toute la vie se passe à cette échelle. Un atome représente environ un dixième de nanomètre et l'ADN fait environ trois nanomètre de diamètre. Bien que nos cellules, par exemple un globe rouge aient un diamètre de quelques micromètres, il faut préciser que les réactions chimiques de la vie ne se déroulent pas dans l'ensemble du volume de la cellule mais dans plusieurs sous-compartiments qui sont eux à l'échelle nanométrique. Il est difficile pour nous d'appréhender cette échelle qui est bien loin de notre quotidien, mais une image peut y contribuer. Si un atome avait le diamètre d'un ballon de football, alors un cheveu dont le diamètre est à peu près de 20 à 50 micromètres couvrirait l'espace qui va du stade du PSG à Paris à celui de l'AJ Auxerre soit environ 180 kilomètres. Qu'y a-t-il de nouveau aujourd'hui et pourquoi parle-t-on tant de nanotechnologies? Les technologues et les physiciens ont au cours des dizaines d'années précédentes appris à maîtriser la matière et sont capables aujourd'hui de fabriquer des objets qui ont eu des tailles micrométriques et aujourd'hui qui sont nanométriques. Il y a des objets qui fonctionnent à cette échelle et je voudrais en donner quelques exemples.

Le meilleur exemple réside certainement dans le domaine des **technologies de l'information**. L'objet élémentaire du trai-

tement de l'information, celui qui permet à la fois de faire du stockage d'information sous forme binaire (des 0 ou des 1) ou des opérations logiques, c'est le transistor. La taille d'un transistor lorsqu'il fut découvert en 1947 correspondait à peu près à la taille d'un pouce. Aujourd'hui les transistors sont fabriqués par gravure sur des tranches de Silicium et ils ont une taille largement inférieure au micromètre. La taille des transistors dans les puces de nos ordinateurs des années 1990 était d'environ un micromètre. La décroissance de taille a été quasiment exponentielle. On a aux alentours des années 2000, franchi la taille de 180 nanomètres. Cette année a vu se franchir le seuil des 100 nanomètres puisque les nouveaux processeurs qui vont sortir renferment des transistors de 90 nanomètres. On peut donc dire que les technologies de l'information sont entrées dans le domaine des nanotechnologies.

La « road map », la feuille de route des nanotechnologies nous montre que dans les années 2010 les transistors feront moins de 30 nanomètres (22 nanomètres exactement). La croissance de l'informatique au cours des dernières années s'est largement nourrie de ce phénomène de miniaturisation. L'industrie électronique est capable de fabriquer de plus en plus petit, et de façon collective ce qui conduit à des lots de fabrication absolument gigantesques de 100 milliards de transistors. Cela a entraîné une réduction des coûts incroyable, puisque un million de transistors valait le prix d'une

maison au début des années 70, le prix d'un vélo dans les années 80, le prix d'une plaquette de chewing-gum au début des années 2000. Aujourd'hui, on estime qu'un million de transistors vaut moins d'un centime d'euro. Les prévisionnistes envisagent un marché des nanotechnologies, dépassant les 1000 milliard de dollars aux alentours de 2015-2020 dont 10 à 15% pourraient concerner les nanobiotechnologies.

D'ores et déjà, les chercheurs explorent les pistes qui permettront d'**aller encore plus loin** dans la fabrication d'objets minuscules en manipulant des atomes de façon individuelle. Ce n'est pas de la science-fiction, cela se fait quotidiennement dans des laboratoires de recherche. La littérature scientifique regorge d'exemples de ce sujet. Par exemple, les physiciens déposent de façon aléatoire des atomes de Manganèse sur une microscopique plaque de Cuivre. Il est ensuite possible de déplacer les atomes de manganèse un à un par une technique physique tout à fait simple qui s'apparente à faire se mouvoir une pointe extrêmement fine à quelques nanomètres au dessus de la surface. La fine pointe en déplacement est capable en quelque sorte de coller les atomes individuellement et ainsi de les guider vers une position définie à la surface du métal. On peut ainsi créer des objets en apportant un à un les atomes constitutifs.

Un domaine riche de promesses est celui des **nano matériaux** c'est-à-dire des matériaux dans lesquels seront disposés

des particules nanométriques (par exemple des tubes de carbone, des tubes de taille nanométrique uniquement constitués d'atomes de carbone) dans le but d'obtenir des performances nouvelles comme la résistance accrue à la température, à l'abrasion, aux agressions externes etc.. On peut penser également donner des potentialités totalement nouvelles à ces matériaux. On imagine des nanomatériaux qui seraient capables de s'auto réparer. Par exemple , s'il y a une fissure en leur sein, le comblement pourrait se faire de façon automatique. Un des exemples emblématiques, c'est la structuration des surfaces. Pourquoi certaines feuilles de plantes sont-elles auto nettoyantes ? Tout simplement parce que les gouttes d'eau ne sont pas retenues à leur surface. Elles glissent et entraînent les saletés accumulées sur la surface. La plante est arrivée à ce résultat non pas en effectuant un traitement chimique de la feuille, mais par une subtile structuration de sa surface. Si on observe au microscope ces surfaces on voit des picots de taille sub-microscopique qui tapissent la surface de la feuille et qui en modifient les propriétés d'adhésion vis à vis des gouttes d'eau. Ces dernières ne s'étalent plus comme elles le feraient sur une surface plane mais restent bien sphériques dont totalement mobiles à la surface. Aujourd'hui des produits basés sur ce principe sont développés car on est capable de réaliser quasi industriellement de telles structurations nanoscopiques. On peut penser raisonnablement que, dans quelques années, nos maisons seront équipées des

vitres totalement auto nettoyantes. Les nanotechnologies permettent également de moduler d'autres propriétés des matériaux telles les capacités d'émission, de transmission ou de captation de la lumière.

Un concept utilisant au maximum les potentialités des micro-nanotechnologie est né ces dernières années. Il s'agit de la **pous-sière intelligente**. L'idée est que l'on peut grâce aux technologies de miniaturisation, regrouper dans des volumes extrêmement faibles, un grand nombre de fonctions de type électroniques. Par exemple, certains ont imaginé que l'on pourra dans un futur proche disposer dans une boîte de 1 mm de coté une caméra, un système de traitement des données, une unité de transmission de l'information, une source d'énergie. Ces dispositifs pourraient être dispersés un peu n'importe où et l'instigateur de cette dispersion pourrait collecter à distance et de façon excessivement discrète des informations. Des travaux sont en cours sur ce sujet et ils pourraient déboucher dans les 10 ans qui viennent. On imagine sans peine les applications qui pourraient être envisagées.

...ET LEUR APPORT AUX SCIENCES DU VIVANT

Regardons maintenant à quels résultats peuvent prétendre les nanotechnologies dans les sciences du vivant. Je citerai trois exemples qui correspondent aux trois mieux que vise la médecine moderne « mieux dia-

gnostiquer, mieux soigner, mieux compenser les déficits ». Le premier sera les **puces à ADN**. Les nanotechnologies ont fait entrer ses dispositifs dans la pratique de tous les jours des laboratoires de recherche. En bref, le principe des puces à ADN est le suivant. On dispose de façon ordonnée différents fragments d'acides nucléiques sur des surfaces extrêmement petites, des surfaces qui font à peu près la taille d'un ongle. On le fait de façon à répartir plusieurs milliers de sondes différentes chacune spécifiques de la séquence d'une partie d'un gène. Sans rentrer dans les détails de leur fonctionnement, ces dispositifs permettent de mesurer simultanément sur un échantillon biologique de volume extrêmement réduit (quelques microlitres voire moins), la diminution ou l'augmentation de l'expression des gènes. Sur une seule puce, on peut potentiellement voir la régulation de quasiment tous les 30 000 gènes de l'organisme. Les applications sont nombreuses en recherche bien sûr quand on cherche à connaître la biologie naturelle des gènes et leurs multiples interrelations mais aussi cela permet de connaître les gènes impliqués dans une pathologie et d'espérer ainsi obtenir de nouveaux moyens de diagnostic. La recherche technologique progresse également dans la voie d'intégrer à la surface d'une puce l'ensemble des fonctions d'un laboratoire d'analyse. Ce concept de Lab on Chip (laboratoire sur puce) conduirait à des dispositifs permettant des mesures biologiques complexes (bactériologiques, virologiques ou chimiques) très rapides sur des volumes d'échantillons très faibles. On

44

Nano-
biotech-
nologies :
présent,
promesses
et enjeux

voit ici un grand nombre d'applications dans la surveillance de l'environnement et dans le diagnostic rapide au lit du malade ou dans le cabinet du médecin sans recourir à des laboratoires de grande taille.

Une deuxième application peut être prise dans le domaine des **médicaments** où existe pléthore d'exemples. Tout d'abord des nano particules peuvent se comporter en elles-mêmes comme un médicament. Je prendrai un exemple de la littérature qui montre le résultat de l'administration de nano-particules d'or à des animaux porteurs d'une tumeur expérimentale. Les nano-particules vont se concentrer sélectivement dans la tumeur. Ensuite, on les « active » spécifiquement de l'extérieur par un moyen physique approprié par exemple un rayonnement électro-magnétique. Il résulte de l'interaction rayonnement - nanoparticules une modification physico-chimique locale (élévation de température, ionisation locale, etc..) qui contribue à détruire plus efficacement les cellules cancéreuses. On peut également faire des nano particules creuses qui renferment un médicament et portent à leur surface des molécules qui permettent de diriger et/ou de concentrer le médicament au bon endroit. Les structures nanométriques peuvent circuler dans l'organisme sans être éliminées trop rapidement en raison même de leur petite taille qui les rend furtifs. Ce concept avait été imaginé par un immunologiste de la fin du XIX^{ème} siècle, Paul Ehrlich, qui l'avait dénommé « Magic Bullet » (projectile magique). Le médica-

ment irait droit à sa cible sans impacter d'autres cellules que les cellules à traiter et donc n'entraîne pas (ou moins) d'effets indésirables. Un autre exemple décrit des systèmes qui allient à la fois les possibilités de fabrication de la microélectronique et la pharmacologie. Il s'agit d'une plaque de silicium de moins d'un millimètre, dans laquelle des trous ont été faits afin d'y disposer un médicament. Chaque cavité est recouverte par une feuille d'or. Par un micro circuit électrique, on est capable d'envoyer spécifiquement un courant électrique dans un opercule déterminé. Le courant électrique fait fondre la feuille d'or par effet thermique et le médicament est libéré dans l'organisme dans lequel le dispositif est implanté. En utilisant comme substance de l'insuline, les auteurs de ce travail ont pu moduler le taux de glucose chez des rats.

Dernier point, la possibilité de **connecter le vivant**, des cellules nerveuses, les neurones par exemple, **avec des dispositifs électroniques**. De récents travaux faits en Allemagne ont montré la faisabilité de greffes de neurones sur des dispositifs électroniques. Il est ainsi possible de faire passer de l'information enfin des électrons donc de l'information, vers le neurone mais également dans l'autre sens, de récupérer des informations du neurone vers le système électronique et de les analyser.

Cette alliance de l'électronique et du vivant est au début de son développement et les perspectives sont grandes tant dans le

domaine du diagnostic (possibilité de mesurer des paramètres vitaux en permanence) que dans le domaine des prothèses.

Le préfixe « nano », a le vent dans le dos, c'est le moins que l'on puisse dire. Si l'on consulte une base de données des publications médicales internationales, on peut constater la croissance impressionnante du nombre des articles qui ont mis le préfixe « nano » dans leur titre. On voit une multiplication par 10 en l'espace de 6 ans de ce nombre. Jusque dans les années 2000, c'était un sujet réservé à une petite communauté, et depuis soit la communauté est en train d'exploser soit tout le monde est en train de récupérer le nom « nano ».

comme un essaim, de collaborer tous entre eux, de collecter de l'information, des images en l'occurrence et d'aider le diagnostic d'une maladie. En résumé, faire de l'imagerie de l'intérieur même du corps. Manque de chance, le programme de contrôle est mal fait. Les robots prennent leur autonomie et commence alors le début de la catastrophe même si le « happy end » est au rendez-vous. D'autres personnes ont repris cette peur. Le Prince Charles d'Angleterre a parlé de la boue grise, c'est-à-dire du risque qu'il y avait à fabriquer des nano robots qui s'auto reproduiraient et qui envahiraient le monde. Cette espèce de gelée grise pourrait couvrir la terre et dévorer la vie (concept d'écophagie). D'autres structures se sont inquiétées des dangers plus proches de nous que représentent ce qu'on appelle des TAGS RFID. Ce sont des étiquettes (TAGS), radio fréquence (RF) qui permettent une identification de l'objet qui les portent (ID, identification). On pourrait les mettre dans les vêtements que vous achetez et ils pourraient renseigner des tierces personnes sur vos habitudes, modes de vie etc.. Certains groupements pensent qu'il s'agit d'une atteinte potentielle grave à la vie privée et militent pour leur interdiction.

Bien entendu, il y a eu aussi des **investissements** que je qualifierai d'**institutionnels**. Je n'en citerai qu'une. Un rapport parlementaire de l'Office parlementaire de l'évaluation des choix scientifiques et techniques (OPECST), écrit par les sénateurs RAOUL et LORRAIN et qui est intitulé « nano scien-

LE DÉBAT AUJOURD'HUI

On a vu un discours extrêmement positif jusqu'à présent, les « nano » vont à peu près tout révolutionner depuis l'information jusqu'à la santé. Mais les choses ne sont pas si simples, elles sont rarement simples dans les domaines de la biologie, de la santé et de l'éthique. Et notamment, on voit apparaître **des interrogations et voire des oppositions**. Je ne les citerai pas toutes. La première, médiatiquement importante a été un livre de Michael CRICHTON, l'auteur de Jurassic Park, qui a sorti « Proie ». « Proie » raconte une expérience dans laquelle des chercheurs fabriquent des nano robots qu'on injecte dans l'organisme humain. Ils sont capables de se regrouper

ces et progrès médical », (www.senat.fr). J'ai repris de leur analyse quelques éléments qu'ils ont été mis en évidence. Le premier est le problème de toxicité notamment celle liée aux nano particules pour faire simple. Il s'agit entre autres d'un problème de sécurité sanitaire et environnementale. On est loin de l'autoréplication, des nano robots ou de la boue grise. C'est quelque chose de beaucoup plus présent car cela correspond au modèle que l'on a en tête suite aux problèmes liés à l'amiante. Si l'on fabrique à la tonne des nano particules et qu'on les inclut dans des objets de tous les jours, risquerait-on de voir ces nanoparticules se disperser. Que vont devenir ces nano particules dans l'environnement ? Que vont-elles faire au niveau de nos organismes ? Cette question reste totalement ouverte. Je dirais que c'est un champ entier d'étude. Je ne suis pas sûr que l'on ait à ce jour toutes les méthodes scientifiques disponibles et validées pour étudier la toxicité de ces nano particules. Le deuxième problème réside dans la dualité « usage et mésusage ». Les poussières intelligentes inquiètent car elles pourraient porter une atteinte grave au respect de la vie privée. On peut penser à inventer des systèmes qui pourraient récolter des informations sur nous totalement à notre insu. On peut aussi penser également à la possibilité de mettre des puces sous la peau, et de pouvoir vous détecter à tout endroit et à tout moment. On peut aussi redouter que les nanotechnologies ne se contentent pas de nous aider à compenser des fonctions altérées par l'âge ou la ma-

ladie On peut penser passer de l'homme réparé à l'homme augmenté. J'ai décrit plus haut cette possibilité de faire des connexions, entre des dispositifs électroniques et la matière vivante. Bien entendu, il est imaginable de l'utiliser pour remplacer les fonctions qui auraient été perdues ou altérées, ou qui ont été absentes à la naissance. Sur ce dernier point, on pourra montrer que la situation n'est pas si simple en termes d'acceptabilité. Il y a quelques années, les implants cochléaires destinés à rendre l'audition à des enfants sourds de naissance ont été très attaqués par des associations de sourds. On peut craindre que les nanotechnologies nous permettent de faire un homme augmenté par exemple en greffant une rétine qui voit dans l'infrarouge pour des applications loin de la nature de l'homme. Par ailleurs, si on est capable de faire pénétrer dans l'organisme des bons produits, les médicaments, on est aussi capable de faire pénétrer des mauvais produits, des poisons. Le risque d'un usage dévoyé est patent.

Et puis troisième sujet, ce sont les **aspects éthiques**. Ces nano dispositifs, peuvent récolter un très grand nombre d'informations. Je vous ai dit des dizaines de milliers d'informations sur l'expression de gènes sur un seul échantillon microscopique. Une série entière de questions très importantes se pose. Qui va conserver ces données ? Qui va les garder et dans quel but ? Qui va être propriétaire de ces données, et qui va me garantir que ces données

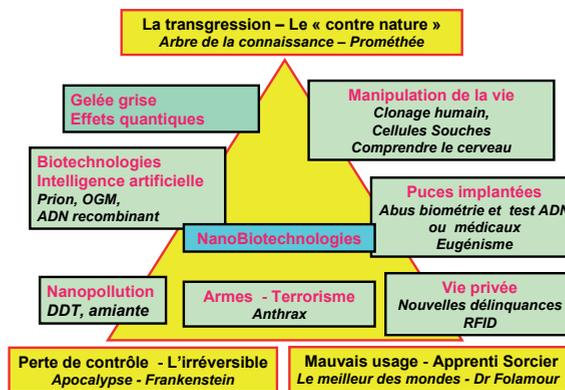
qui sont obtenues sur moi, vont pouvoir me servir dans 20 ou 30 ans pour me soigner ? Il faut également voir que ces traitements auront des coûts que l'on peut penser importants. Se posera alors de façon accrue le problème de l'accès aux soins et de l'égalité des chances face à la maladie notamment entre les pays du nord et ceux du sud.

Je voudrai souligner en premier lieu une particularité que présente ce sujet par rapport à d'autres. Quand on parle de précautions, de risques, on pense effectivement aux OGM ou au nucléaire. Le débat a fait ou fait rage bien après que les recherches aient été effectuées. Les inquiétudes apparaissent au moment où dans la vie de tous les jours, on voit le résultat des recherches sous forme de produits tangibles ou d'installations existantes à proximité de chez soi. Les discussions s'établissent parfois au moment où l'on subit ou l'on croit subir les effets de ces recherches. Dans le cas des nanotechnologies, il y a une différence notable. Le débat a largement commencé alors que la technologie n'en est qu'au stade de la recherche et qu'à ce jour les produits n'existent pas ou existent tout juste.

Je conclurai sur une représentation que j'ai emprunté à Louis LAURENT (voir son

article Nanotechnologies : nouvel âge d'or ou nouvel apocalypse sur le site Internet du CEA : www.cea.fr). Il s'agit d'un triangle qui illustre bien notre discussion. A un sommet, on peut placer la notion de mauvais usage dont la figure emblématique est l'apprenti sorcier du film de Stanley Kubrick « Docteur Folamour ». Au deuxième sommet, se place la notion d'irréversibilité ou de perte de contrôle développée par exemple dans l'histoire de Frankenstein. Le dernier sommet est occupé par la transgression et les actions « contre-nature » connues depuis l'antiquité sous la forme du mythe de Prométhée. Clairement, le débat sur les nano technologies se situe bien à l'intérieur de ce triangle.

D'après Louis LAURENT (CEA)



Jean-Marc GROGNET

Directeur Scientifique
 Direction de la recherche technologique au
 Commissariat à l'Énergie Atomique

48
 Nano-
 biotech-
 nologies :
 présent,
 promesses
 et enjeux

futuribles

PERSPECTIVES



Au sein des éditions Futuribles, la collection Perspectives entend promouvoir une philosophie, des concepts, des méthodes et des études de cas montrant comment nous pouvons **devenir des artisans d'un avenir choisi**, conciliant le progrès des sciences et des techniques avec l'exigence de la performance globale et du progrès humain. Les ouvrages de cette collection sont **publiés en deux langues pour favoriser l'indispensable dialogue entre cultures et civilisations.**

Directeur de collection : André-Yves Portnoff

Diffusion : Corinne Roëls - diffusion@futuribles.com

Futuribles, 47 rue de Babylone, F-75007 Paris / Tél : 33 (0)1 53 63 37 70

Fax : 33 (0)1 42 22 65 54 / diffusion@futuribles.com

www.futuribles.com