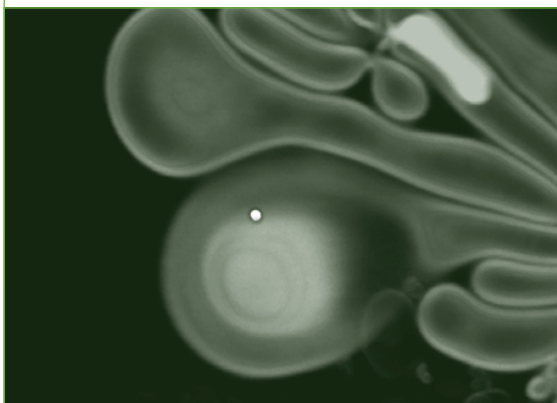


GENES & DIALOGUE

Nanomédecine

Observable uniquement
au microscope laser:
nanoparticules incluses
dans une enveloppe
de lipides.



La nanotechnologie offre un grand nombre d'applications possibles, y compris en médecine. Grâce à des développements révolutionnaires, la Suisse passe pour être le berceau de la nanotechnologie. Mais quelles que soient les promesses que présentent les nouvelles applications, les chercheurs sont d'accord: l'étude des risques qu'elles comportent est tout aussi importante.

Nanotechnologie (du grec *nanos* – nain) signifie étude et développement de matériaux, de structures et de processus se situant dans une taille de l'ordre de 100 nm au maximum. Par comparaison: un cheveu humain est environ 100 fois plus épais! Hormis la taille des matériaux étudiés, ce qui caractérise la nanoscience, c'est qu'elle réunit la physique, la chimie et la biologie.

La nanotechnologie a déjà fait son entrée dans de nombreux domaines de notre vie quotidienne – dans les crèmes solaires, les laques et les couleurs, par exemple, mais aussi dans les processeurs les plus modernes. En médecine également, les possibilités de la nanotechnologie doivent trouver une application.

La nanomédecine peut d'ores et déjà afficher ses premiers succès: dans le domaine du diagnostic grâce à des produits de contraste, issus de la nanotechnologie, qui se fixent spécifiquement dans le tissu que l'on entend analyser. Dans le développement de médicaments, où l'on utilise des «nanopuces protéiques». En cancérologie, où l'on attend beaucoup des nanoparticules qui sont injectées dans le tissu tumoral. Ces particules peuvent ensuite être chauffées pour détruire les cellules tumorales environnantes.

Même si elles sont de l'ordre de l'infinitésimal, ces nanoparticules n'en ouvrent pas moins l'accès à une diversité apparemment énorme de possibilités, de chances, mais aussi de risques. Il importe donc d'évaluer ces risques. Comment des matériaux nanostructurés agissent-ils sur notre organisme? Quelles seront les conséquences sur l'environnement si de nouvelles formes de nanoparticules sont libérées? Dans quelques mois débutera un Programme National de Recherche sur le thème «Chances et risques liés aux nanomatériaux» placé sous la direction du Prof. Peter Gehr, président de la Fondation Gen Suisse.

En nanomédecine, il faut évaluer séparément les risques en fonction de l'utilisation, de la technologie et du matériau. Ainsi, l'éventail de la recherche sur les risques est aussi vaste que l'éventail des applications. Au début, il est pratiquement impossible d'appréhender totalement les conséquences de nouvelles technologies. La décision relative à l'ampleur du risque qui peut être assumée dépend de la maladie de chaque patient pris individuellement.

Une chose est sûre, il nous faudra mener encore bien des recherches avant de pouvoir épuiser le potentiel de la nanotechnologie en médecine. Dans cette édition du Gen Dialog, nous allons observer plus en détail la recherche nanomédicale en Suisse. Où en est la nanomédecine? Quelles sont les chances et les risques qui y sont liés? Ces questions sont abordées par le Prof. Hunziker, de l'Hôpital universitaire de Bâle, et le Prof. Krug, de l'EMPA, à Saint-Gall.

D^r Fabienne Jäggi
Directrice de la Fondation Gen Suisse

Sommaire

Portrait d'un projet de
recherche: transport ciblé
de médicaments grâce
à des nanoconteneurs
p. 2

Le professeur Patrick
Hunziker, spécialiste
de nanomédecine, lors
de l'entretien
p. 3

Chances et risques
liés à la nanomédecine:
entretien avec le
professeur Harald
Krug de l'EMPA
p. 4

«En Suisse, un travail de pionnier important a été accompli.»

De minuscules conteneurs transportant directement les médicaments jusqu'au site d'action font naître de grands espoirs en nanomédecine. Grâce à cette nouvelle forme de traitement, les effets indésirables devraient être fortement diminués.

Il y aura bientôt 30 ans, les bases des nanosciences étaient jetées avec l'invention du microscope électronique à effet tunnel en Suisse. Aujourd'hui encore, la Suisse figure dans le peloton de tête mondial en termes de nanosciences. Cela est dû, entre autres, au Pôle de Recherche National (PRN) intitulé «Nanoscale Science», qui assure depuis 2001 la promotion de la recherche dans le domaine des nanosciences. Projet de recherche interdisciplinaire conçu à long terme, il s'agit d'un réseau de hautes écoles et d'instituts de recherche, ainsi que de partenaires industriels, piloté depuis le centre de compétence de l'Université de Bâle.

Un projet du PRN, mené sous la direction du Professeur Hunziker de l'Hôpital universitaire de Bâle, est consacré à la recherche et au dé-

veloppement des «Drug Delivery Systems». Objectif: renforcer l'efficacité des médicaments et réduire en même temps les effets indésirables à un minimum.

Le traitement médicamenteux des maladies entraîne souvent des effets indésirables. Cela est dû entre autres au fait que les médicaments ne peuvent pas être acheminés spécifiquement jusqu'à un organe ou à un tissu donné. Il arrive en effet souvent qu'un principe actif attaque non seulement les cellules malades, mais également le tissu sain.

Dans la chimiothérapie anticancéreuse, par exemple, ces effets indésirables sont lourds. Le traitement est dirigé contre des cellules qui se divisent rapidement. Mais une chimiothérapie ne s'attaque pas seulement aux cellules cancéreuses, elle atteint aussi d'autres cellules de l'organisme qui se divisent. Par exemple les cellules des racines capillaires, raison pour laquelle les patients perdent leurs cheveux.

A l'aide de la nanotechnologie, l'équipe de chercheurs travaillant autour du Prof. Patrick Hunziker s'efforce de trouver le moyen de transporter des principes actifs de manière ciblée jusqu'aux cellules malades de l'organisme. Ce faisant, le principe actif est emballé dans des «nanoconteneurs». Il s'agit de petites billes creuses constituées de lipides, une substance analogue aux corps gras, telle qu'on la trouve sous une forme comparable comme enveloppe des cellules somatiques.

Ces enveloppes sont constituées de protéines grâce auxquelles les nanoconteneurs repèrent certaines cellules somatiques et peuvent s'y fixer. Dès que les nanoconteneurs ont atteint leur objectif et se sont arrimés à la cellule cible, de petits canaux s'ouvrent dans l'enveloppe. Le principe actif est alors libéré et passe par ces canaux (voir Figure). Une fois qu'ils ont rempli leur tâche, les conteneurs constitués de lipides et de protéines sont dégradés par l'organisme.

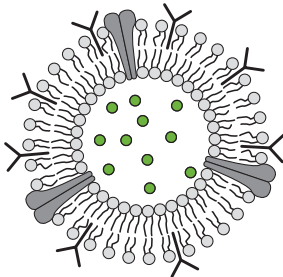
Cette technique n'est toutefois pas encore suffisamment développée et analysée pour que l'on puisse l'utiliser d'ores et déjà en routine. Les spécialistes s'accordent toutefois pour dire que ce type de traitement offre une grande chance dans la lutte contre de nombreuses maladies – le cancer par exemple.

Posologie plus faible et effets indésirables réduits grâce au transport ciblé de médicaments.

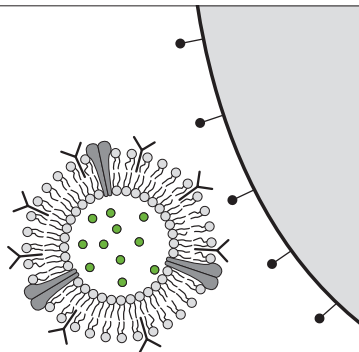
Emballés dans des nanoconteneurs constitués de substances analogues aux corps gras, les médicaments sont directement acheminés jusqu'au tissu sur lequel ils doivent agir. Grâce à des protéines situées à leur surface, les conteneurs identifient les cellules cibles et se lient spécifiquement à elles. Une fois l'arrimage effectué, des canaux s'ouvrent au niveau de l'enveloppe du conteneur et libèrent le médicament.

Les nanoconteneurs transportent des médicaments jusqu'au site d'action

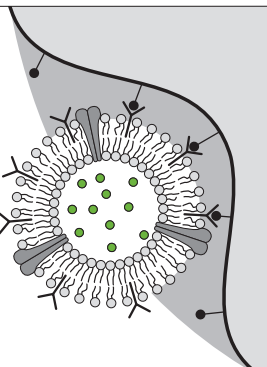
Nanoconteneurs avec principe actif inclus



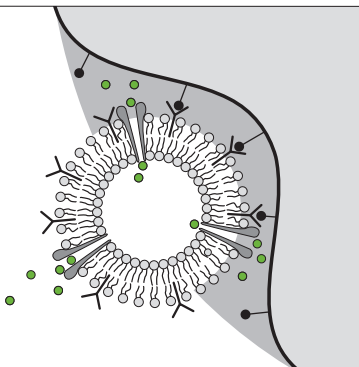
Le nanoconteneur approche de la cellule cible



Arrimage du nanoconteneur à la cellule cible



Les canaux du nanoconteneur s'ouvrent, libérant le principe actif



«Nanomédecine veut dire recourir aux nanosciences pour le bien des patients.»

Sous la direction du Prof. Hunziker, le recours prometteur aux nanoconteneurs fait l'objet de recherches à l'Hôpital universitaire de Bâle. Dans cet entretien, Hunziker parle des chances qu'offre la nanomédecine, mais aussi des risques que comportent toujours les nouvelles technologies.

Monsieur Hunziker, qu'entend-on par nanomédecine?

La nanomédecine est l'application des nanosciences et des nanotechnologies pour le bien des patients. La nanotechnologie est la technologie fondamentale du 21^e siècle – ses principales applications concernant l'informatique ainsi que le secteur de la santé et de la médecine.

Qu'est-ce que «Nano» a apporté à la médecine?

Grâce à la nanotechnologie, nous disposons de nouveaux instruments et de nouveaux microscopes qui nous permettent d'avoir un accès incroyable au monde des particules infinitésimales. Nous avons ainsi découvert que les cellules biologiques sont en fait très fortement nanostructurées et qu'elles disposent d'un grand nombre de «nanomachines». La nanotechnologie nous fournit des instruments qui sont suffisamment petits et fins pour nous permettre d'identifier avec précision et de réparer les dommages survenant dans le système complexe de notre organisme.

Quelles seront les principales applications de la nanotechnologie en médecine?

Les applications possibles sont très diverses: on citera les nanoparticules métalliques ou nanomatériaux en pharmacothérapie ainsi que dans l'imagerie diagnostique, les instruments médicaux ayant des propriétés de surface spécifiques, les systèmes informatiques issus de la nanotechnologie, les nanocapteurs ou nanosystèmes complexes qui mesurent des paramètres dans leur environnement et réagissent en conséquence.

Dans quelles maladies ces technologies trouvent-elles leurs applications?

Les champs d'application médicaux vont des maladies cardio-vasculaires et infectieuses en passant par le cancer et les maladies du système nerveux jusqu'aux implants et aux prothèses tissulaires. Une fois par an a lieu le congrès européen de nanomédecine clinique (CLINAM). C'est l'occasion pour l'élite des médecins spécialisés dans les domaines les plus divers de rencontrer des spécialistes des nanosciences. On y regroupe les problèmes les plus urgents rencontrés en médecine, et l'on discute en commun pour déterminer quelles applications de la nanotechnologie permettront de trouver une solution.

Quelle est l'importance de la nanotechnologie dans le diagnostic?

En matière de nanodiagnostic, on investit actuellement beaucoup dans le développement de nouveaux appareils pour simplifier les tests diagnostiques qui peuvent aujourd'hui encore être très

éprouvants pour les patients. Une nouvelle conception du nanodiagnostic consiste à pouvoir mesurer l'ensemble des paramètres significatifs à partir d'une goutte de sang en l'espace de cinq minutes au chevet du malade.

Vous menez des recherches sur les «Drug Delivery Systems». Qu'est-ce qui caractérise cette forme de traitement?

Les objets nanostructurés possèdent des propriétés particulières que l'on peut utiliser pour transporter de manière ciblée un médicament jusqu'au site où il doit agir.

Quels avantages cela présente-t-il?

Cela permet de réduire les effets indésirables et de renforcer en même temps l'effet souhaité. Ainsi devient-il par exemple possible d'utiliser des médicaments hépatotoxiques. Grâce aux «Drug Delivery Systems», ils peuvent pour ainsi dire échapper au passage par le foie. De plus, les médicaments peuvent être plus faiblement dosés, car ils sont directement transportés jusqu'au site d'action.

Que pensez-vous des préoccupations liées aux risques potentiels de la nanotechnologie?

Il est important de clairement séparer la nanotechnologie de la question de la nanopoussière dans l'air. De mémoire d'homme, nous sommes entourés d'une infinité de nanoparticules émises par l'industrie ou par un feu ouvert, et qui pénètrent par aspiration dans nos poumons.

Quels sont les risques de la nanomédecine?

En médecine, des nanoparticules sont administrées en petites quantités. Nos travaux de recherche nous permettent d'exercer un bien meilleur contrôle sur les nanoparticules. Le fait est que toutes les nouvelles technologies impliquent une certaine dose de risque qui n'est pas pleinement prévisible. Les chances et les risques des nouvelles technologies doivent toujours être soigneusement pesés et mis en parallèle.

Avec quelle intensité la recherche sur les risques est-elle pratiquée?

Environ 50 pour cent de l'énergie déployée dans la recherche et des moyens financiers investis sont consacrés à déterminer si les nanoparticules sont toxiques et, si oui, dans quelle mesure.

Quel rôle la Suisse joue-t-elle dans la recherche consacrée à la nanotechnologie et à la nanomédecine?

En Suisse, un travail de pionnier a été réalisé dans quelques domaines des nanosciences. Les microscopes à balayage, qui ont été inventés à Rüşchlikon, n'en sont qu'un exemple. Le Prof. Heinrich Hofmann, de l'EPF, a ouvert la voie dans le domaine des nanoparticules métalliques. De nombreux sujets des nanosciences ont été lancés en Suisse voici 20 ans. Mais, en nanomédecine précisément, de gros investissements ont été consentis dans l'intervalle par de nombreux pays européens.



Prof. Dr Patrick Hunziker, médecin-chef adjoint du Département de médecine intensive de l'Hôpital universitaire de Bâle et professeur de cardiologie et de médecine intensive à l'Université de Bâle. Le professeur Hunziker a entamé ses travaux consacrés aux nanosciences à la fin des années quatre-vingt-dix. Il est aujourd'hui l'un des médecins suisses de premier plan dans ce domaine et jouit d'une réputation internationale.

Clinam – European Foundation for Clinical Nanomedicine
Clinam est une fondation d'utilité publique œuvrant pour la promotion de la nanoscience en médecine. Elle soutient les applications médicales de la nanotechnologie porteuses d'avenir dans les domaines de la prévention, du diagnostic et du traitement. (www.clinam.org)

Chances et risques liés à la nanomédecine

La diversité des applications possibles de la nanotechnologie est grande – l'éventail des risques possibles ne l'est pas moins.

L'utilisation des nanomatériaux n'est pas l'exclusivité de la médecine. Tel est aussi le cas dans la technologie de l'information, les industries textile et alimentaire, l'électronique et de nombreux autres domaines. Pour pouvoir mieux évaluer les possibilités, les limites et les répercussions de l'emploi de ces matériaux, le Fonds National Suisse lancera en décembre 2010 le Programme de Recherche National 64 – «Chances et risques liés aux nanomatériaux» –, sous la direction du Prof. Peter Gehr, président de la Fondation Gen Suisse.

Les affirmations relatives aux risques de la nanotechnologie ne peuvent jamais être rapportées qu'à

des applications isolées. Dans le monde des nano-dimensions, les matériaux présentent des propriétés physiques entièrement différentes, et l'on est encore loin de savoir clairement comment se comportent les nanoparticules et les nanomatériaux dans des systèmes biologiques ou dans le contexte écologique.

S'agissant de la nanotechnologie en médecine, comme dans toutes les applications médicales, s'applique le principe selon lequel les traitements nouveaux ne reçoivent leur autorisation de mise sur le marché que lorsque leur sécurité d'emploi a été contrôlée en détail. Dès lors qu'il est question de l'utilisation chez l'être humain, il importe de soigneusement peser les bénéfices et les risques. Tout doit être fait pour atténuer foncièrement les souffrances et maintenir les risques à un niveau aussi faible que possible.

«Bénéfices thérapeutiques et effets indésirables doivent toujours être mis en parallèle.»

A l'EMPA, à Saint-Gall, le Prof. Harald Krug et son team étudient les interactions entre les nanomatériaux et les systèmes biologiques. Monsieur Krug explique de quelle manière il évalue les chances et les risques liés à la nanomédecine.

Monsieur Krug, où en est actuellement la nanomédecine?

La nanotechnologie au sens strict est encore peu utilisée en médecine. Un exemple d'application réside dans le premier traitement par nanoparticules, pour lequel la fin de la troisième phase des études cliniques est prévue dans un proche avenir. En l'occurrence, des nanoparticules d'oxyde de fer sont directement injectées dans le tissu tumoral, puis chauffées par un champ magnétique. La chaleur détruit alors les cellules tumorales.

Mais les nouveaux traitements rencontrent régulièrement de nombreux obstacles, de sorte que, comme dans le cas présent, 20 ans peuvent s'écouler avant qu'ils ne soient effectivement mis en œuvre.

Depuis longtemps, il est question de nanoconteneurs à utiliser. Quels sont donc les problèmes?

Ces systèmes sont quelque peu plus complexes que les particules de fer, et il reste encore ici des problèmes fondamentaux à résoudre. A l'heure actuelle, il est par exemple impossible d'acheminer les principes actifs en quantité suffisante jusqu'au tissu cible. Le problème est que les protéines situées à la surface des nanoconteneurs sont dégradées trop rapidement.

Les nanoconteneurs permettent-ils de mener des traitements sans effet indésirable?

Les effets secondaires de médicaments sont toujours possibles, cela vaut aussi pour les médicaments transportés par les nanoconteneurs. Grâce à une administration ciblée, les nanoconteneurs devraient toutefois contribuer à réduire les effets indésirables. Il faut peser les bénéfices thérapeutiques et les effets indésirables. Dans certaines conditions, on accordera plus d'importance au succès d'un traitement qu'aux effets indésirables qui pourraient en résulter. Si un patient voit dans un traitement sa «dernière chance», sa tolérance aux risques sera élevée en conséquence.

Où voyez-vous les risques de la nanomédecine?

Bien entendu, les effets indésirables d'une nouvelle application constituent toujours un sujet central. Mais, outre les effets indésirables, il convient aussi de prendre d'autres risques en considération tels que les conséquences qu'entraîne la persistance de résidus dans l'organisme, sans oublier les préoccupations éthiques.

Où en sera la nanomédecine dans 20 ans?

Je pense que, d'ici là, les problèmes des «Drug Delivery Systems» que nous avons évoqués auront été résolus, et que cette technique entrera en application. Un autre sujet porteur d'avenir concernera la régénérescence des tissus, et en particulier du tissu nerveux. A l'aide de nanoparticules et de champs magnétiques, on pourrait acheminer de manière ciblée des cellules jusqu'à certains sites de l'organisme ou jusqu'au cerveau. Mais on pourrait bien sûr pousser encore beaucoup plus loin les spéculations.



Le Prof. Dr Harald Krug, directeur du Département de recherche «Materials-Biology Interactions» et membre de la direction de l'Empa à Saint-Gall. Ses travaux se concentrent sur le développement de nouveaux matériaux nanotechnologiques utilisables en médecine ainsi que sur l'étude des possibles effets indésirables de ces matériaux. (www.empa.ch)

Adresse de contact:

Fondation
GEN SUISSE
Case postale
3000 Berne 14
Tél.: +41 31 356 73 84
Fax: +41 31 356 73 01
contact@gensuisse.ch
www.gensuisse.ch