

# Nanomédecine : enjeux et pilotage

## Questions à partir du projet CLINATEC

### Introduction

**Professeur William DAB**

**Professeur titulaire de la chaire d'Hygiène et sécurité du CNAM,  
ancien Directeur général de la santé**

Mesdames et Messieurs, bonsoir et bienvenue à cette sixième séance du Nanoforum du CNAM, organisée à la demande de la Direction générale de la santé et des autres administrations centrales concernées, en partenariat avec l'association VivAgora, le *Journal de l'environnement* et l'Observatoire du principe de précaution. Comme toujours, Armelle George-Guiton, Dorothée Benoît-Browaëys, Gilles Hériard-Dubreuil et Laurent Pitoun ont beaucoup travaillé pour l'organisation de cette séance. Je les en remercie.

Je voudrais également remercier le groupe des acteurs grenoblois qui s'est exprimé lors du dernier forum et qui manifeste sa motivation en revenant parmi nous ce soir. Ces acteurs pourront, bien entendu, prendre la parole. Toutefois, le comité d'organisation a souhaité que, ce soir, les questions de gouvernance soient introduites par Madame Rambaud qui représente le collectif inter-associatif sur la santé (CISS). Ce collectif regroupe des associations plus particulièrement actives dans le domaine de la santé. Cependant, le groupe inter-associations de Grenoble, qui a beaucoup étudié le sujet de la gouvernance, a aussi préparé une série de questions qui guideront nos échanges ce soir.

Le thème du Nanoforum de ce soir est l'application des nanotechnologies à la médecine, ce que certains appellent déjà la « nanomédecine ». En apparence, il s'agit d'un sujet très spécialisé, ce qui explique peut-être que nous ayons moins de participants que les fois précédentes. Toutefois, un certain type d'enjeux relatifs à cette nanomédecine ne concerne pas uniquement les spécialistes. Ce questionnement rejoint la réflexion abordée lors du Nanoforum du mois d'avril sur la décision et l'organisation des développements des applications médicales des nanosciences.

Comme ce champ est très vaste, nous avons dû opérer des choix. Parmi toutes les avancées qui se profilent, la neurologie a retenu notre attention. En effet, les avancées dans ce domaine sont très prometteuses et nous disposons d'équipes réputées, notamment au sein de Clinathec.

Le cerveau et le système nerveux ont toujours fasciné l'Homme. Commandant la pensée, les mouvements et le fonctionnement de nombreux systèmes, cet organe est complexe et fragile. Or en raison du vieillissement de la population, de certaines habitudes de vie et des pollutions, la fréquence des maladies neurologiques ne cesse de croître. Déjà plus de 10 % de la population mondiale, 450 millions d'êtres humains, souffrent aujourd'hui de maladies neurologiques et psychiatriques dont beaucoup sont incurables. Les nanosciences apparaissent dès lors comme un espoir.

Nous attendons donc des nanosciences de meilleures capacités diagnostiques et thérapeutiques. Par exemple, nous en attendons la possibilité de remplacer des structures nerveuses détruites. Cela peut signifier vaincre la cécité, supprimer des tremblements, ou encore redonner une autonomie aux paraplégiques. Ces approches soulèvent toutefois de grandes inquiétudes. Certaines sont classiques

et concernent les effets secondaires indésirables, tandis que d'autres sont plus radicales et causées par la perspective que l'homme acquière des capacités de manipulation de la pensée et des émotions ou des moyens de modifier le fonctionnement cérébral. Sous prétexte d'améliorer l'efficacité individuelle, de telles manipulations menacent l'identité de l'espèce humaine. Ces craintes concernent également l'environnement, la création d'armes redoutables ou encore le respect de la vie privée. De nombreux livres et films de science fiction illustrent et alimentent ces craintes. La perspective de l'utilisation de cette science à des fins purement commerciales est terrifiante. N'est-ce pas le statut même du corps humain qui est ici en jeu ?

La nanomédecine ne peut donc pas se réduire à une explication de ses prouesses attendues. Plus ses capacités d'intervention seront puissantes et plus elles poseront de questions de responsabilité sociale, lesquelles ne concernent pas que les experts. Plus les bénéfices seront tangibles et plus nous risquons de manquer de prudence. Cependant, il serait regrettable que des développements utiles soient freinés à cause d'une méfiance excessive. Toutefois, qui sera en mesure de fixer les limites de l'acceptabilité ? Qui pourra juger quel bénéfice est préférable à quel autre ? Qui définira les limites du normal et du pathologique et de ce qui justifie une correction ? Jusqu'où peut-on magnifier la notion de performance, avec les dérives que le dopage en milieu sportif nous laisse aisément entrevoir ? Que se passera-t-il si une personne refuse d'améliorer ses performances ? Perdra-t-elle son emploi, ses droits sociaux, ses assurances ? Face à ces questions complexes, le seul respect des normes juridiques et techniques ne peut suffire. Les normes et les règles seront toujours en retard sur la réalité. En l'occurrence, nous avons affaire à un développement extraordinairement rapide. Nous avons donc besoin d'une réflexion collective mêlant responsabilité, éthique et science pour imaginer de nouveaux outils de régulation favorisant le progrès tout en limitant les risques de dérapage.

En conclusion, tous les progrès médicaux ne viennent pas des nanosciences et toutes les menaces ne leur sont pas liées. Se focaliser sur ces seules approches serait prendre le risque d'en ignorer d'autres, en apparence moins novatrices, mais en réalité tout aussi préoccupantes. Cependant, il est vrai que le développement de la nanomédecine est d'une grande actualité et mérite débat. Telle est la problématique qui sous-tend le programme de ce soir.

# **Les aspects innovants des applications médicales des nanotechnologies avec une brève présentation de CLINATEC**

**Pr. François BERGER**  
Inserm Grenoble

**Pr. William DAB**

Je remercie chaleureusement les trois personnes qui ont accepté d'introduire les différents chapitres de notre débat et Eric Gaffet qui a accepté à nouveau la tâche difficile de conclure nos échanges.

Le professeur François Berger est un précurseur de ce que l'on pourrait appeler les nano-neurosciences. Il est passionné par ce qu'il développe, tout en étant demandeur d'un débat sur les intérêts et les limites des possibilités offertes par les nano-interventions. Avec lui, nous allons comprendre comment les chercheurs pensent, comment ils travaillent et quelles questions ils se posent. Nous découvrirons donc la nouveauté de ces applications médicales. Enfin, nous étudierons les moteurs de la création du projet Clinathec afin de clarifier sa nature, car les avis à son sujet sont contradictoires.

**Pr. François BERGER**

Je vous remercie avant tout pour cette invitation à participer à un débat de qualité. Je vous parle aujourd'hui en tant que médecin chercheur. Je me situe à l'interface entre l'innovation technologique et l'application chez les patients. La question à laquelle je tenterai de répondre ce soir concerne le problème technologique d'un hypothétique glissement de la médecine vers la nanomédecine.

## **I. De la médecine à la nanomédecine**

### **1. Les limites du paradigme anatomo-clinique**

La pratique médicale actuelle repose sur le paradigme anatomo-clinique né de la révolution de l'autopsie, qui, en son temps, fut bien plus violente que la révolution des nanotechnologies. Ainsi, 90 % de nos pratiques reposent encore sur une démarche qui consiste toujours à ouvrir le corps pour diagnostiquer l'organe malade. Les imageries les plus modernes restent insuffisantes par exemple en cancérologie, il reste nécessaire de prélever des fragments de tissu pour regarder au microscope et décider d'un diagnostic et d'un traitement adéquat. Cette approche macroscopique comporte toutefois une limite, car il est difficile de prévoir l'efficacité et la toxicité des traitements. Le retard est encore plus important dans les maladies neurodégénératives. Les maladies de Parkinson et d'Alzheimer ne sont découvertes chez le patient que quand elles sont symptomatiques, c'est-à-dire quand la structure cérébrale est déjà quasiment détruite à 50 %. Nous n'avons pas accès aux tissus pathologiques dans ces maladies en raison des risques iatrogènes des prélèvements chirurgicaux, expliquant le retard cognitif et thérapeutique dans ces affections neurodégénératives.

Depuis une trentaine d'années, de nombreux travaux sur les biologies moléculaires et cellulaires tentent de comprendre le mécanisme des maladies. Ces travaux nous amènent à l'échelle nanométrique. Malheureusement, les conclusions de ces études ont montré qu'il n'existe pas de gène miraculeux expliquant la plupart des maladies. Bien au contraire, nous avons affaire à des

pathologies cancéreuses et dégénératives qui sont actuellement interprétées comme une dérégulation moléculaire complexe qui émerge en fonction du génome d'un patient, de son histoire et de son mode de vie. L'enjeu des nanotechnologies est de pouvoir analyser cet échelon nanométrique et moléculaire et de pouvoir intégrer sa complexité dans les pratiques médicales. Les outils dont nous disposons nous permettent de fabriquer et de manipuler à l'échelle du nanomètre avec une convergence technologique utile pour miniaturiser, modifier chimiquement des surfaces, ou utiliser des nanoparticules.

## **2. Le recours nécessaire aux nanotechnologies**

Je vais vous donner un exemple de illustrant l'apport des nanotechnologie en clinique. Il s'agit de l'ingénierie nano-particulaire qui fabrique des particules de plus en plus élaborées. Celles-ci sont aussi bien utilisées dans les crèmes de beauté que dans certains systèmes médicaux qui permettent de détecter, par exemple, une métastase hépatique. Il existe actuellement quelques centaines de nanoparticules validées et utilisées dans le domaine de l'imagerie médicale. Dans l'avenir, nous pourrons voir la fonction moléculaire dans un organe avec, par exemple, des nanoparticules fluorescentes : un chirurgien peut opérer avec un outil macroscopique en s'aidant de la fluorescence. La recherche dans le domaine du cerveau et des maladies cancéreuses est actuellement focalisée sur la recherche de biomarqueurs dans le sang circulant de façon à permettre une détection précoce, une prédiction de la réponse thérapeutique et un suivi de la maladie sous traitement. Ces travaux ont soulevé des problèmes éthiques. Le directeur général de l'INSERM a ainsi démissionné à la suite d'une polémique concernant les biomarqueurs. En cancérologie, seuls cinq biomarqueurs ont été validés. Dans le cadre des maladies neurodégénératives, aucun ne l'a été. Un des marqueurs les plus connus, le PSA utilisé dans le cancer de la prostate, vient même d'être interdit dans un certain nombre de pays du nord de l'Europe. Les chercheurs sont donc confrontés une difficulté technologique pour trouver la maladie à l'état de trace dans le sang circulant.

Les nanotechnologies ont répondu à ce problème en développant des stratégies de greffage de nanoparticules sur des anticorps. Les cantilever apporte une autre solution : Lorsque l'antigène tumoral se fixe sur l'anticorps, il induit une modification nanométrique qui produit un courant électrique. Lorsqu'une dizaine de biomarqueurs sont détectés, un signal électrique alerte en continu de l'évolution de la maladie. Ce type d'avancée nous ouvre des perspectives d'analyses de la maladie et la possibilité de trouver des marqueurs dans le sang circulant, en dehors du tissu pathologique avec une sensibilité inégalée. La prudence est cependant nécessaire. Des tests sur des milliers de patients doivent être réalisés dans des conditions de rigueur absolue avant la validation et l'autorisation de ces biomarqueurs. Nous pouvons entrevoir la possibilité de rendre la biodétection de molécules un million de fois plus sensible qu'elle ne l'est actuellement dans les laboratoires d'analyse. Des années de travail et d'importantes sommes d'argent sont toutefois nécessaires avant de valider ces espoirs.

Actuellement, la plupart des laboratoires se sont dirigés vers une quête, peut-être fantasmagique, de détection de la maladie à la périphérie. Les thérapies ciblées ont été un grand succès. Par exemple, dans la lutte contre le cancer du sein, l'utilisation d'anticorps contre des antigènes, spécifiquement employés si la patiente exprime cette cible thérapeutique, permet d'avoir un traitement personnel extrêmement efficace et beaucoup moins toxique que la chimiothérapie. Une notion en émerge : rester en dehors du tissu constitue peut-être une erreur épistémologique. Il faut l'analyser pour déterminer la présence de la cible de ces traitements personnalisés. Cela se vérifie également dans les maladies neurologiques, tumorales ou neurodégénératives. Prenons l'exemple d'un patient atteint de glioblastome. Sa maladie n'apparaît plus sur l'IRM après son opération et, pourtant, un an plus tard une récurrence entraînera le plus souvent le décès du patient. Il est donc impératif d'accéder au tissu de la façon la plus nano-invasive possible.

Le cerveau est inaccessible. Sa fonctionnalité est incroyablement complexe. Si le cerveau est lésé, il se régénère beaucoup moins vite qu'un autre organe tel que le foie. La plupart des thérapeutiques des pathologies cérébrales sont des thérapeutiques systémiques. Pourtant, il est connu que le cerveau fonctionne en réseau de neuromédiateurs. Il serait plus efficace d'agir en un endroit discret du cerveau pour avoir une modulation de ce réseau à visée thérapeutique. Mettre un implant dans le cerveau peut être plus efficace que l'approche pharmacologique qui peut envahir tout le cerveau sans distinction avec d'importants effets secondaires. Il faut se méfier de la notion d'agressivité et de non-agressivité. Entrer dans le cerveau avec des drogues peut être globalement plus agressif qu'avec des implants ou dans le future des stratégies issues des nanotechnologies. Le projet Clinatec se situe dans ce secteur.

## II. Les perspectives de Clinatec

### 1. Présentation et origine du projet

Clinatec est un lieu dédié au développement et à la validation des microtechnologies et des nanotechnologies d'interface avec le vivant, initialement focalisées sur le cerveau. La spécificité de ce projet grenoblois provient du partenariat indispensable et synergique mis en œuvre avec les acteurs des nanosciences, les technologues, les biologistes et les médecins. Clinatec est un site où sont mis en pratique les concepts d'innovation micro/nanotechnologique dans les meilleures conditions d'efficacité et de sécurité pour les patients. Notre objectif est de valider les innovations nanotechnologiques avec par exemple le meilleur de l'imagerie pour le *monitoring* d'un patient, ce que ne permet et ne nécessite pas la gestion quotidienne d'un hôpital. Ce projet est organisé en partenariat avec le CHU, qui sera le responsable médical sanitaire de la structure, et le CEA, sur le site du CEA à Grenoble. C'est un projet qui est encore en maturation, synergique avec les acteurs locaux et qui repose sur un passé de collaboration commune qui en assure la faisabilité.

Le projet global se situe dans le développement d'interface théranostique, diagnostique, thérapeutique apportant aussi des solutions de monitoring intelligent, adaptée au cerveau et à la thérapeutique de maladies dégénératives ou tumorales. Le point de départ est une découverte du professeur Benabid, en 1987, qui a défini la neurochirurgie fonctionnelle. Actuellement, la neurochirurgie est essentiellement lésionnelle, c'est-à-dire que la guérison s'effectue par retrait de fragments de tissu dans le cerveau. Or cette méthode est très limitative puisque toute zone du cerveau est fonctionnelle. En 1987, les maladies de Parkinson qui résistaient au traitement pouvaient être traitées par une approche très périlleuse : l'électrocoagulation d'une zone particulière du cerveau. Les effets secondaires étaient connus, mais justifiés par le handicap majeur des patients, tous résistants aux traitements conventionnels avec un handicap majeur. La découverte « miraculeuse » du professeur Benabid fut d'observer, lors de stimulations à haute fréquence qu'il induisait, l'inactivation de la structure. Stimuler à haute fréquence entraînait les mêmes effets que la lésion et, dès lors que la stimulation s'arrêtait, le patient revenait à son état antérieur. Cette thérapeutique fonctionnelle et réversible constitue une avancée considérable, par la mise en place d'une stratégie thérapeutique réversible et non lésionnelle avec une efficacité majeure dans le traitement de la maladie de Parkinson.

### 2. Applications

Quelque vingt ans plus tard, cette thérapeutique est une technologie validée : le *brain pacemaker*, est actuellement commercialisé par une entreprise américaine. A ce jour, environ 40 000 patients en ont bénéficié à travers le monde, des Etats-Unis à la Chine, en passant par l'Inde. Le recul de la maladie est très important. Les applications se sont étendues au-delà de la maladie de Parkinson.

Par exemple, il a été possible de traiter des patients dystoniques. Cette pathologie gravissime, jusque là sans traitement, entraîne la mort dans un état grabataire. Grâce à une stimulation dans une zone spécifique du cerveau, tous les symptômes de ces patients ont régressé. L'effet thérapeutique est persistant à long terme.

Cette thérapeutique est réservée à des malades qui résistent aux traitements conventionnels. Le placement d'une électrode comporte environ 0,1 % de risque d'hématome susceptible d'entraîner une pathologie grave. Parmi les effets secondaires plus spécifiques ont été décrits les effets neuropsychiatriques tels que la dépression. Une grande prudence est requise dans de telles situations que l'on a pu observer également lors de greffes du cœur. Un patient grabataire depuis dix ans qui retrouve un état fonctionnel normal change radicalement sa modalité d'interaction avec son entourage. Cela déclenche souvent des symptômes dépressifs qui, un temps, ne furent pas assez reconnus et pris en charge. D'autres effets secondaires sont liés à un mauvais positionnement de l'électrode dans le cerveau, souvent parce que le médecin n'est pas assez méticuleux. C'est un problème courant aux Etats-Unis où la médecine est soumise à des impératifs de temps contraignants. Le patient se retrouve avec une électrode implantée dans des zones inappropriées du cerveau, comme celles liées à la régulation neuropsychologique, plutôt que dans des zones concernant les fonctions motrices. Ces effets secondaires ont motivé des utilisations psychiatriques de la neurostimulation.

La première utilisation psychiatrique a été développée par un groupe américain sur le même paradigme que celui que je vous ai expliqué plus tôt. Ce groupe étudie l'imagerie fonctionnelle d'un patient déprimé, hospitalisé, qui avait résisté à tous les traitements disponibles depuis plusieurs années. Sur l'imagerie, le groupe constate l'hyper-activation d'une structure. Il effectue la même analyse que le professeur Benabid, c'est-à-dire qu'il est possible d'inhiber la structure par l'électrostimulation à haute fréquence et d'obtenir un effet fonctionnel sur les symptômes dépressifs. Cette étude a fait l'objet d'une publication retentissante qui a montré chez dix patients qu'une stimulation à haute fréquence d'une certaine zone entraînait une régression des symptômes dépressifs. Ces données ont effrayé les équipes françaises qui travaillaient dans le domaine de la neurochirurgie fonctionnelle. D'emblée, le comité d'éthique national a été saisi par le Pr Benabid. Les équipes de neurochirurgiens étaient, en effet, conscientes qu'il pouvait y avoir utilisation abusive des technologies et qu'il était nécessaire de les encadrer. Suite à cette controverse, un protocole français a été adopté sur les dépressions et les TOC.

Nous avons également découvert que la neurostimulation dans des modèles de la maladie de Parkinson réalisée de façon précoce avant l'apparition des symptômes avait un effet neuroprotecteur chez l'animal. C'est une médecine régénérative, préventive et présymptomatique qui est en perspective, dont il faudra largement discuter avant de l'appliquer chez l'Homme.

### **III. Apport des micro et nanotechnologies**

#### **1. Parkinson**

Un premier exemple d'application issu de l'électronique et de la miniaturisation s'est présentée dans le cas de maladie de Parkinson. Il s'est avéré nécessaire de réaliser une stimulation tridimensionnelle. Cette stratégie permettrait un schéma de stimulation plus individualisé pour les patient atteint de la maladie de Parkinson, qui cumule des symptômes de tremblement, de rigidité, de chute et de problèmes de parole. Des implants associant plusieurs électrodes permettraient de mettre en place un réglage personnalisé dans l'espace tridimensionnel s'adaptant à la sémiologie clinique du patient. Un essai clinique est actuellement en cours.

Dans les maladies neurodégénératives, il n'existe pas de possibilités thérapeutiques moléculaires comme pour des patients atteints de cancer. Nous n'avons pas accès au tissu frais du cerveau pathologique. Nous avons montré qu'à l'aide d'un stylet micrométrique, il est possible d'implanter une électrode dans le cerveau. Grâce à cet outil, nous obtenons des profils moléculaires que personne n'avait pu réaliser auparavant, apportant une véritable biopsie moléculaire de la pathologie. Les technologues du CEA avec qui nous avons partagé cette découverte ont inventé une puce en silicium directement inspirée des puces informatiques. Ces puces comportent des modifications micro/nanométriques au niveau de la surface qui permet, sur toute la zone du cerveau traversée, de disposer d'une empreinte moléculaire du tissu, sans être lésionnel. Cette empreinte nous permettra l'analyse nécessaire à la mise en place d'une thérapie ciblée. Une fois son innocuité démontrée dans des pathologies tumorales, ce traitement sera utilisé dans le cadre des maladies neurodégénératives.

La convergence technologique devient importante en raison de la nécessité de disposer d'outils multifonctionnels pour diagnostiquer des pathologies, appliquer des thérapeutiques à travers les modifications de l'activité électrique cérébrale ou encore injecter des drogues grâce à des canaux nano-fluidiques. Nous pouvons aussi imaginer des dispositifs de surveillance de la température permettant de vérifier l'efficacité des thérapeutiques. A terme des dispositifs implanté multifonctionnel seront disponibles intégrant ces objectifs diagnostiques, thérapeutiques et de surveillance de la toxicité et de la réponse thérapeutique.

## **2. Interface homme-cerveau**

Ce champ de développement technologique des surfaces est aussi appliqué dans le cadre des prothèses rétiniennes. Des développements significatifs sont apparus récemment. D'importantes recherches sont dirigées vers un point de focalisation sur l'interface homme-cerveau. Un groupe de la *Michigan University* a inséré des électrodes de 200 micromètres en silicium dans le cerveau, au niveau du cortex, d'un patient tétraplégique qui apprend à induire une activité cérébrale. Celle-ci est transmise à un dispositif permettant une action motrice. Le projet est d'élaborer un exosquelette qui, sous la commande de l'activité cérébrale du patient, pourra lui redonner la mobilité.

Cette technologie n'est pas exempte de problèmes : les électrodes sont rapidement non fonctionnelles en raison d'une réaction cicatricielle du cerveau. L'un des travaux du CEA consiste à rendre ces implants plus symbiotiques avec le cerveau à l'aide de nanotubes de carbone ou d'autres modifications de surface. Certains nanotubes diminuent la toxicité du silicium. Quelques groupes travaillent à la mise en place de prothèses plus élaborées pour suppléer la fonction mnésique dans le cas d'un accident vasculaire ou dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. De telles évolutions supposent une modélisation de la zone neuronale et une microélectronique complexe que nous n'avons pas encore développée aujourd'hui. Actuellement, personne n'est encore capable de modéliser des activités complexes. Ceci reste du domaine de la science-fiction.

## **3. Nanovecteurs**

Les nanotechnologies prennent également la forme de nanovecteurs qui permettent d'administrer des médicaments de façon plus concentrée et plus spécifique. Nous nous dirigeons vers des possibilités de nano-ingénierie nano-particulaire très élaborée. Il est possible de cibler, à l'aide de molécules, l'arrivée dans un tissu donné. Il est possible de greffer des molécules de contraste qui montreront où se dirigent les nanoparticules et de suivre l'efficacité thérapeutique. Le but est d'obtenir des dispositifs polyvalents qui ciblent, appliquent la thérapeutique et en surveillent l'efficacité.

Nous développons actuellement un projet de nanoparticules qui permettraient de réaliser des nano-biopsie, d'obtenir des informations moléculaires sur le cerveau sans avoir à utiliser un outil micro-invasif pour entrer dans le tissu. Il est possible d'aller dans le cerveau avec des nanoparticules guidées par des aimants. Après la capture, nous pourrions en utilisant les mêmes vecteurs greffer des drogues sur les nanoparticules pour mettre en place un traitement personnalisé, adapté aux anomalies moléculaires.

Pour conclure, à travers une diminution de dimension, nous envisageons une médecine très différente. Elle passe de la technique micro-invasive à une détection précoce, périphérique et nano-invasive dans le tissu, à l'imagerie moléculaire, à l'utilisation du biomarqueur, et une thérapeutique plus précoce et personnalisée, qui utilise des outils directement issus des nanotechnologies.

Clinatec est une réalisation unique au plan international. Tout a commencé avec des rencontres régulières, durant trois à quatre ans, avec des technologues qui n'avaient jamais été nos interlocuteurs et ne comprenaient pas notre discours comme nous ne comprenions pas le leur. Clinatec est un projet ouvert et en discussion, qui entre clairement dans un cadre réglementaire et éthique. Ce projet est une garantie pour l'accès à l'innovation dans le cadre de pathologies graves.

La nanomédecine peut être une médecine fonctionnelle, personnelle, préventive et moins lésionnelle. Il n'est toutefois pas question de devenir nano-intégriste. L'interface avec le vivant reste macroscopique. Un souci de globalisation afin de saisir l'ensemble de la question doit nous inciter à la mise en place d'un réel travail autour du patient. Il est dangereux de fonder la réflexion éthique sur un avenir fantasmatique. L'essentiel est de s'appuyer sur une réflexion pragmatique, insérée dans le réel. Le comité d'éthique a été concerné de façon très précoce, dès lors qu'il a été question de modifier l'activité psychique dans des maladies psychiatriques, en se souvenant des dérives de la psychochirurgie des années cinquante. Le travail d'accompagnement est indispensable. Les technologies dont nous avons parlé apportent la réversibilité, au contraire des approches macro-invasives.

Un autre problème est la gestion de la toxicologie pour laquelle nous devons nous montrer flexibles et adaptables. Ainsi, il y a un mois, les nanotubes n'étaient pas considérés comme toxiques et, ce mois-ci, nous avons appris qu'ils provoquaient des pathologies tumorales semblables à celles liées à l'amiante. Il faut comprendre que cette toxicité n'est pas inévitable. Toute thérapeutique active comporte un risque de toxicité puisqu'elle agit sur le vivant. La toxicité des nano-objets doit être étudiée, dans le cadre d'une approche spécifique.

Il est capital de gérer l'information et la communication pour préserver la quiétude du chercheur au moment où émerge la nouveauté. De nombreuses innovations qui auraient potentiellement choqué le grand public ont émergé des laboratoires. Environ 90 % des recherches sont malheureusement des échecs et, heureusement, ne parviennent jamais aux oreilles du grand public. Les scientifiques doivent aussi participer au débat citoyen, sans pour autant se substituer aux politiques, aux spécialistes des sciences humaines et aux patients. Jusqu'ici les patients ont été très peu écoutés. C'était une erreur. Nous mettrons en place, à Grenoble, une consultation nano-médecine qui réunira des médecins, des biologistes, des experts des sciences humaines et des oncologues, pour connaître l'impact des innovations sur un patient et non plus sur la société. Nous réfléchirons à la question de l'information et de l'explication dans le cadre du consentement. Il est important d'éviter que la peur de l'innovation, ou une vision maximaliste du principe de précaution n'empêche le patient d'en bénéficier. Le code de bonne conduite européenne a complètement oublié les applications médicales et la notion de base, celle du rapport risque/bénéfice.



## **William DAB**

Je salue le Pr Roger Salamon, président du Haut Conseil de la santé publique, qui nous fait l'amitié d'être présent ce soir.

Les propos du Pr Berger me laissent penser que nous sommes aujourd'hui dans le cadre d'une nouvelle médecine.

## **François BERGER**

Cependant, une continuité existe malgré tout dès lors qu'il y a validation. Les biomarqueurs, par exemple, doivent être validés.

## **Pr Jacques BORDE, CNRS**

Je souhaiterais connaître la raison pour laquelle les PSA ont été interdits.

## **William DAB**

Cette question s'éloigne du sujet de ce soir, les nanotechnologies.

## **François BERGER**

Les PSA s'apparentent aux biomarqueurs. Ils servaient à la détection du cancer de la prostate.

## **Jacques BORDE**

Ma question est au coeur des nanotechnologies puisqu'une des promesses des nanos est de pouvoir détecter des biomarqueurs à très faible dose, en permanence, d'avoir des « labs on chip » implantés. On nous "vend" donc les nanos en disant que cela permettra de vivre mieux, ce que certains contestent. Je me demande donc si les arguments qui ont amené à interdire le dosage des PSA sont liés au fait qu'on s'est déjà rendu compte avec les PSA que trop de dosage ne permet pas de vivre mieux et que cet "argument de vente" des Nanos doit être pondéré.

## **François BERGER**

La validation de la détection précoce est extrêmement difficile. La détection précoce de l'Alzheimer, qui concerne des milliers de patients suivis sur des années, présente le même niveau de difficulté. Le champ des biomarqueurs le plus accessible actuellement est plutôt la prédiction de la réponse thérapeutique. Même des thérapies très efficaces comportant 50 % de réponse, peuvent entraîner des effets secondaires graves. Ainsi avec un anti-angiogénique comme l'avastin des effets thérapeutiques majeurs sont observés dans plus de 40 des cas, mais aussi des hématomes intracérébraux ou une absence d'efficacité. Disposer de biomarqueurs de réponse thérapeutique réduirait les coûts ainsi que les effets iatrogènes chez les patients.

Ici les nanotechnologies apportent un élément de sécurité et d'économie. Elles ont également l'avantage de permettre des essais cliniques plus rapides puisque l'efficacité thérapeutique sera détectée plus vite grâce au dosage de ces biomarqueurs. Ces solutions restent à valider

rigoureusement. J'ajouterais qu'il faut se montrer très vigilant en particulier devant la prolifération des biomarqueurs non validés disponibles sur Internet.

### **Dorothée BENOIT-BROWAEYS**

Je ne comprends pas comment les nanotechnologies peuvent permettre une meilleure visualisation de la fonction moléculaire.

### **François BERGER**

C'est un des apports majeurs de l'imagerie moléculaire. Actuellement, le problème principal de la médecine est qu'on ne peut pas traiter sans prendre un risque si aucune imagerie morphologique ne nous indique quelle est la maladie. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, un IRM, pourtant l'imagerie la plus moderne dont nous disposons, ne nous permet pas de voir les dysfonctionnements. Dans le cas qui nous intéresse, les traceurs d'imagerie ont la capacité d'être réactifs à un phénomène de mort cellulaire ou de prolifération. Nous pouvons également imager la présence d'une protéine EGF dans le tissu, ce qui est indispensable pour des traitements personnalisés. Actuellement, l'usage en cancérologie est de prescrire sans avoir des systèmes d'imagerie moléculaire. Il est très difficile, dès lors, de déterminer vite la réponse thérapeutique ou quels seront les effets secondaires

### **Claire WEILL, Chargée de mission, Institut du développement durable et des relations internationales**

Vous avez mentionné l'existence d'une trentaine de nanoparticules validées chez l'Homme. Pourriez-vous développer ce sujet ?

### **François BERGER**

On oublie souvent que de nombreuses nanoparticules sont déjà utilisées chez l'homme.. Par conséquent, on oublie que des nanoparticules sont employées dans l'imagerie depuis au moins dix ans. Elles ont été validées dans le cadre réglementaire de la toxicité. Onze médicaments commercialisés sont des nanoparticules basées sur de vieilles drogues, c'est-à-dire qu'une vieille drogue utilisée en chimiothérapie est miniaturisée et posée sur la nanoparticule. Cela permet de cibler plus précisément la tumeur. Ces médicaments apportent d'indéniables progrès. Nous ne sommes pas dans la science-fiction, mais bien dans le réel et l'efficacité. De plus la toxicité est moindre.

### **Claire WEILL**

Ces nanoparticules sont donc utilisées soit pour l'imagerie soit pour la chimiothérapie.

### **François BERGER**

En effet. Il existe des innovations plus importantes dans le domaine de l'immunothérapie.

**Pr. Jean CAUNE, Professeur d'Université en Sciences de l'Information et de la Communication, ancien vice-président du Développement Universitaire de la communauté d'agglomération de Grenoble**

J'ai été intéressé par la richesse et la densité de l'exposé de François Berger. Ma question concerne la nanomédecine comme perspective vers laquelle vont les recherches. Vous parlez de la nanomédecine comme d'une entité immédiatement saisissable, en rupture avec la médecine classique. Une telle présentation de la nanomédecine ne constitue-t-elle pas un effet de discours pour attirer des financements ?

Je voudrais citer Christian Joachim, directeur de laboratoire au CNRS, évoquant les nanotechnologies comme un ensemble flou dans lequel on ne peut pas constater une grande rupture. Les progrès technologiques sont extraordinaires mais la rupture me semble moindre.

Qu'en est-il de la rupture en termes de thérapies, de concepts et de méthodologie d'évolution ? Ne sommes-nous pas dans la promesse davantage que dans la discipline ?

**François BERGER**

La médecine n'est pas une science mais une pratique.

La rupture théorique est décrite depuis trente ans. Ce qui nous motive est de voir arriver cette rupture auprès des patients. Il a fallu attendre trente ans pour voir administrer chez les malades un anticorps d'EGF (Epidermal growth factor) et en voir les effets quand les courbes de survie ont été modifiées de manière significative. Voici un an, nous avons obtenu l'autorisation pour la première fois d'utiliser un anti-VGF (Vascular growth factor) dans les tumeurs cérébrales et les résultats ont été majeurs. La validation du concept d'une médecine personnalisée est une réelle perspective. On peut aujourd'hui, avec 70 gènes, prévoir l'évolution d'un cancer du sein grâce à une puce qui ne coûte que 150 euros. Il s'agit donc d'une rupture réelle et pas d'un effet d'annonce.

Isoler la distinction entre la nanomédecine et la médecine classique prendra du temps. Cependant, la validation de cette distinction a déjà eu lieu.

**Jean CAUNE**

Nous sommes donc dans une continuité avec de nouveaux apports technologiques. Ce sont des applications de technologies dans le domaine de la médecine. Ces technologies ne répondent pas à cette promesse d'amélioration de l'humain.

**François BERGER**

L'Homme amélioré n'entre pas dans le cadre de la médecine.

**Jean CAUNE**

Certes, mais dans votre discours, vous êtes à la limite entre le traitement et la modification de l'Homme.

**François BERGER**

Vous posez le problème de ce que sera la médecine préventive. Il existe une sémiologie préclinique et un traitement préclinique. J'estime avoir été très prudent.

**Jean CAUNE**

Il me semble que vous avez parlé d'un Homme hybride.

**François BERGER**

J'ai utilisé ce terme avec un point d'interrogation.

**Jean CAUNE**

Toute interrogation suppose qu'on accepte la question.

Ma deuxième question concerne Clinatéc. Je suis abasourdi par le fait que vous en parliez au présent.

**François BERGER**

C'est un projet en évolution, au présent.

**Jean CAUNE**

J'ai cru comprendre qu'il n'était pas possible d'envisager ce projet dans le site physique géographique du CHU.

**François BERGER**

Le projet Clinatéc a émergé d'une collaboration, difficile au début, entre médecins et technologues. Nous sommes parvenus à la conclusion que pour être efficaces, il nous fallait être au même endroit. Nous défendons la logique qui associe technologues et médecins sur un même lieu.

**Jean CAUNE**

Pourquoi pas au CHU ?

**François BERGER**

Ce lieu aurait pu constituer une solution. Cependant, il présente des restrictions de locaux.

L'environnement dans lequel nous travaillons actuellement est très stimulant. C'est un choix que de se localiser en dehors de l'hôpital et de profiter du bouillonnement technologique grenoblois.

**Jean CAUNE**

Je suis gêné par le manque de transparence. Lorsque le dossier, qui n'était pas un projet mais une demande de financement, a été porté auprès des instances, il l'a été par le CEA. Cela ne me dérange

pas que le CEA porte un projet lié à la médecine ou lié à des interventions avec le cerveau. Je me pose toutefois la question de la transparence du projet et sa mise en construction dans un débat public. Je n'ai jamais vu ce projet en tant qu'élus. Ses objectifs, ses moyens et ses équipes n'ont jamais été définis. La demande de financement a été établie sur des équipements qui devaient se situer dans le prolongement de NANOBIO.

Ce qui me gêne est l'accent mis sur ces problèmes éthiques liés au rapport bénéfice/risque alors même que le dossier tel qu'il a été proposé aux collectivités publiques est très obscur. Clinatéc prolonge ou rassemble des expériences mais cette globalisation mérite d'être mise sur la place publique avec davantage d'éléments objectifs permettant un dialogue contradictoire. Je m'étonne que les porteurs du projet n'aient pas pris davantage d'intérêt auprès des multiples débats ayant eu lieu dans les laboratoires grenoblois.

### **François BERGER**

Je voudrais rappeler que la motivation de Clinatéc est de fournir davantage que l'environnement usuel hospitalier adapté à la routine quotidienne, en permettant une meilleure sécurité pour la validation de l'innovation technologique. C'est principalement la sécurité du patient qui nous motive. J'ajouterais que les chercheurs se sont rendu compte qu'il n'était plus possible de travailler sur ces concepts technologiques dans les structures qui leur étaient réservées.

Je suis impliqué depuis trois ans dans le comité d'éthique de nano2life. Le débat de VivAgora à Grenoble n'a pas réglé le problème des discussions. Des débats citoyens ont aussi été organisés en Ile-de-France. J'ai été très impressionné par la façon dont le panel de citoyens a répondu avec acuité et rigueur aux arguments de l'Oréal. Un avis citoyen concernant les nanotechnologies a aussi été délivré insistant sur l'importance d'un soutien aux nanotechnologies associée à une approche rigoureuse sur la gestion des risques.

### **William DAB**

Existe-t-il un document public décrivant le projet, ses objectifs, ses responsables et ses financements ?

### **François BERGER**

Il ne peut pas y avoir de document public avant que le projet ne soit construit. Le programme est en construction. Le travail se fait de façon très professionnelle, cependant il faut attendre une véritable mise en place avant de produire un document.

### **Pr Alain GRIMFELD, président du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie, professeur de pédiatrie**

Ma première question s'est posée au comité d'éthique entre autres. La nano-médecine est-elle vraiment une nouvelle médecine ?

On peut penser, ensuite, mener une médecine prédictive à partir du génome. Dans la mesure où cette nanomédecine est individualisée, on pourrait imaginer une nouvelle catégorisation dans l'espèce humaine, ce qui pose un problème éthique. Si l'on peut identifier les prédispositions d'un

individu à développer des maladies, alors il devient possible de cartographier la population par groupes génomiques.

Enfin, vous avez parlé d'effets secondaires. Ceux-ci pourraient apparaître au plan clinique mais également au plan infraclinique et nous n'avons peut-être pas tous les moyens de les détecter.

### **François BERGER**

Je partage votre sentiment concernant la nouvelle médecine. Dès lors que la personnalisation est mise en œuvre, il est nécessaire d'en informer les citoyens. D'un point de vue pragmatique, les modalités du débat citoyen ne sont pas réglées. C'est le travail des politiques, des experts en sciences humaines et non le nôtre. Notre démarche a été de travailler sur les modalités de transfert de ces technologies auprès des patients. Nous avons entendu beaucoup de citoyens sains et peu de malades. Nous devons apprendre à gérer l'interaction avec le patient de façon très différente. Nous allons, par exemple, remplacer la prise de sang habituelle par une microponction et un suivi du patient à son domicile. Bien que cela puisse sembler mineur, l'impact sur le patient et le vécu de la maladie est très important. Notre démarche est donc, pour l'instant, d'intégrer les conséquences sur la prise en charge du patient. C'est une question sur laquelle nous travaillons avec des spécialistes des sciences humaines. Je me considère comme un passeur entre médecine et technologie. Je ne peux pas entrer dans un débat socioculturel.

Concernant la catégorisation des populations, nous réfléchissons à l'accompagnement indispensable des patients, par exemple, si la négativité d'un biomarqueur le prive de thérapeutique. Cela demande un travail considérable. Il faut prendre le temps et avoir les moyens de prendre ce temps.

### **Alain GRIMFELD**

Ma troisième question concernait le dépistage des effets secondaires infracliniques.

### **François BERGER**

Ce problème met en lumière la nécessité d'inventer une nouvelle toxicologie. Ces technologies nous permettent de voir des modifications infra-macroscopiques. Beaucoup d'argent a été débloqué pour des études de nano-toxicologie.

### **Francelyne MARANO, Université Paris 7**

Je constate un grand flou autour du terme de nanomédecine. Ce terme réunit deux domaines de connaissance en médecine et des applications qui me semblent être différentes. Votre référence au récepteur EGF est tout à fait caractéristique. La discussion sur la catégorisation des populations suit logiquement toutes nos connaissances du génome humain par les sciences fondamentales de biologie cellulaire et moléculaire et notre utilisation de ces connaissances. Ce n'est donc pas de la nanomédecine mais le développement normal de l'application des connaissances fondamentales en biologie à la médecine. L'évolution des sciences du corps humain a toujours avancé de cette manière.

La nanomédecine est l'application des nanotechnologies à la médecine. Nanovecteurs et nanoparticules sont des outils permettant, par exemple, un meilleur ciblage thérapeutique. C'est une innovation que j'applaudis dans la mesure où, en cancérologie, elle permettra de cibler la tumeur et d'éviter les conséquences périphériques. De même, dans le domaine de l'imagerie, les

nanotechnologies apportent une finesse inédite aux informations récoltées. Le problème de cette approche est que nous ignorons ce que deviennent ensuite les nanovecteurs. De plus, des questions se posent sur les modifications du cerveau. C'est un domaine particulier des applications des nanotechnologies à la médecine. J'ai l'impression d'une confusion entre les applications de la recherche fondamentale en biologie, qui aboutiront à des innovations médicales importantes, et les nanotechnologies.

### **François BERGER**

Effectivement, les nanotechnologies facilitent la médecine moléculaire.

### **Francelyne MARANO**

La médecine moléculaire se pratique déjà, sans les nanotechnologies.

### **François BERGER**

La véritable révolution est de pouvoir analyser la complexité moléculaire. L'attente de plus de trente ans qui a précédé l'utilisation des récepteurs EGF s'explique par l'absence d'outils nanotechnologiques qui auraient permis de le faire. Désormais, avec les puces ADN qui proviennent des nanotechnologies, il est possible de voir la complexité et de la moduler.

### **Raymond AVRILLER, collectif de Grenoble**

Ma question devrait permettre un lien avec l'exposé suivant. En tant que citoyen, je souhaiterais être informé sur ce dossier précis de Clinatec. L'information demeure confuse. Je me suis permis d'écrire au préfet pour savoir où se trouve le dossier. Il a simplement répondu que le projet Clinatec avait été porté à la connaissance de la Direction générale de la santé.

Entre temps, et parallèlement à cette interrogation citoyenne, une autre interrogation concerne l'argent public. Les 20 millions d'euros nécessaires ont déjà été votés. Je regrette ce manque de transparence.

### **François BERGER**

La réponse du préfet et le fait que le CEA ait communiqué de façon précoce sur Clinatec alors que le projet était en gestation me semble, au contraire, une marque de transparence.

### **Marie-Angèle HERMITTE, Directeur de recherche, CNRS**

Vous avez souligné la nécessité de la quiétude du scientifique. Qu'impliquez-vous par cette remarque ?

Vous avez arrêté que les scientifiques ne devaient pas se mêler de politique, puis vous avez évoqué le syndrome du principe de précaution dont vous dites vous méfier. Comment conciliez-vous ces deux affirmations qui me semblent manquer de cohérence ?

## **François BERGER**

J'ai voulu rappeler la modalité de la découverte chez le chercheur. Intégrer une analyse éthique dès le début dans l'activité des laboratoires est peut-être une perte de temps. J'ai bien conscience qu'au CNRS, il a été tenté de faire venir précocement des spécialistes des sciences humaines dans les laboratoires. Je pense, cependant, qu'une phase de « solitude du chercheur » est nécessaire. Il est impossible de toujours parler de tout. Si l'on parle trop, on ne fait plus le travail de recherche indispensable. C'est un travail fastidieux et ingrat. Comme expliqué plus tôt, 90 % du travail est généralement jeté sans application réelle pour les patients

Je voulais aussi simplement exprimer que débattre avec les citoyens n'est pas chose aisée. Il faut aussi prendre garde à ne pas se focaliser sur un petit groupe de citoyens bruyant et peu représentatif ; quand des politiques élus peuvent aussi prendre des décisions adaptées.



# **Pertinence des dispositifs juridiques actuels pour le développement des recherches en nanomédecine**

**Pr. Dominique THOUVENIN**

**Université Paris Diderot Paris 7 Centre de Recherche « Droit, Sciences et Techniques »  
(CRDST), UMR 8103, Paris1 Panthéon-Sorbonne**

**Pr. William DAB**

De nombreuses interrogations juridiques ont été anticipées au travers de cette discussion. Nous devons comprendre comment les juristes raisonnent sur ce matériau.

**Pr. Dominique THOUVENIN**

Je tiens à vous remercier de m'avoir invitée. J'ai écouté l'exposé du Pr François Berger et le débat qui a suivi avec beaucoup d'intérêt. Historiquement, j'ai été sollicitée par des médecins dans les années 1980 parce qu'ils revendiquaient des règles spécifiques pour les recherches biomédicales sur le volontaire sain. J'avais attiré leur attention sur le fait qu'il serait difficile de limiter une législation nouvelle aux seules recherches biomédicales portant sur ces catégories de personnes ; en effet, la question à résoudre était celle de la protection même des personnes sur qui une expérimentation est pratiquée, dans la mesure où cette pratique n'est pas conduite dans leur intérêt. Ils devaient donc s'attendre, si une loi était adoptée, qu'elle régitte toutes les formes de recherches entreprises sur le corps humain d'une personne. C'est bien l'option prise par la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988. La communauté médicale des chercheurs a été un peu déstabilisée, car elle avait bien perçu que l'intérêt de cette loi était de leur éviter des poursuites pénales, mais n'avait pas d'emblée saisi, qu'en échange, elle aurait à respecter de nombreuses conditions qui lui semblèrent comme autant de contraintes.

## **I. La protection des sujets d'expériences biomédicales...**

Ultérieurement, en 1994, j'ai été sollicitée par l'Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité (INRETS). Un de ses directeurs avait, en effet, découvert qu'un certain nombre de leurs recherches pouvaient relever du champ d'application de cette loi de 1988 et souhaitait qu'une vérification préalable soit faite sur le point de savoir si les projets envisagés étaient ou non régis par cette loi. C'est à une réflexion portant sur un nouveau domaine de pratiques de recherche, celui des nanotechnologies, que je suis conviée aujourd'hui afin de réfléchir avec vous sur ses particularités.

La fonction des médecins est prioritairement de chercher à soigner des personnes et à améliorer leur état. Ils répondent à une demande d'un individu qui se sent malade. Pour soigner les patients, les médecins peuvent être amenés à leur administrer des traitements et à porter atteinte à leur intégrité physique ; tel est le cas, par exemple lorsqu'il faut ouvrir un corps pour en retirer une tumeur. Toutefois, dans l'exercice de son art, le médecin ou le chirurgien n'encourent pas de responsabilité pénale du fait des atteintes qu'ils font subir à l'intégrité physique de leurs patients, parce qu'ils sont investis par les lois organisant leur profession de la fonction de soigner les malades. Encore faut-il que le geste soit réalisé dans *l'intérêt strictement personnel de celui ou de celle qu'ils soignent*. . Tel n'est pas le cas en revanche d'une expérimentation, question qui fut débattue au XIX<sup>e</sup> siècle (1859) dans la communauté des médecins hospitaliers, à l'occasion d'une affaire où le patron d'un service et son interne furent poursuivis devant le tribunal correctionnel ; ils

furent condamnés pour blessures volontaires, car en inoculant la syphilis à un enfant de dix ans traité pour une teigne, ils avaient moins cherché à le soigner qu'à « résoudre, au moyen d'une expérience, la question médicale qui faisait le sujet de vives controverses ».

Si la médecine est une activité qui s'adresse à une personne qui s'estime malade et qui demande des soins, tel n'est plus le cas, lorsque cette personne, bien que malade est l'objet d'une recherche biomédicale ; cette activité n'est jamais conduite dans l'intérêt du patient (pour le soigner), mais dans l'intérêt de la recherche (pour accroître les connaissances). Les patients que nous sommes bénéficiaires de traitements dont l'efficacité est reconnue, qui, au préalable, ont été essayés sur des personnes dont certaines ont pu en mourir.

Je souhaiterais évoquer une phrase du Pr. Dab sur le retard des normes. Je réfute cette idée. Pourquoi a-t-on voté la loi de 1988 ? Avant tout, pour que les médecins chercheurs ne tombent pas sous le coup de la loi pénale, celle relative aux coups et blessures volontaires. Une des fonctions de cette loi est de constituer un fait justificatif, qui se traduit désormais dans le code de la santé publique, par l'énoncé suivant : « *Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre* ». Dès lors que l'investigateur, qui a la qualité de médecin, conduit une recherche biomédicale sur un individu, il ne tombera pas sous le coup de la loi pénale. C'est la différence, fondamentale pour les professionnels menant des recherches, entre les questionnements éthiques et la construction juridique. J'ai participé au premier grand colloque qui a suivi le vote de la loi de 1988. Je m'y suis fait injurier par les médecins parce que je leur expliquais qu'il y avait des conditions à respecter pour conduire leurs recherches. Mais aujourd'hui, cette loi a été adoptée par les acteurs concernés, à tel point que certains en revendiquent l'application, même si elle ne concerne pas le projet envisagé, parce qu'elle leur offre un cadre confortable..

Monsieur Berger, vous avez parlé à de nombreuses reprises du patient. Or dans le cas de l'expérimentation sur l'homme, il ne s'agit pas de soins, mais d'une activité de recherche, donc l'objectif central est l'acquisition d'un nouveau savoir. Des hypothèses sont émises par les chercheurs qui tentent ensuite d'améliorer la connaissance. La probabilité de succès peut être élevée, mais aussi celle de l'échec, laquelle signifie, dans le pire des cas, la perte de vies humaines.

## **II. ... appliquée aux nanotechnologies**

Je ne dispose ni des éléments ni des moyens de savoir si le projet Clineco est pertinent. Cependant, les projets actuels de recherche, fussent-ils de nanotechnologie, sont bien des recherches biomédicales au sens de la loi puisqu'ils concernent des outils d'analyse, de diagnostic et de traitement dans l'objectif prévu par la loi, en l'occurrence le « *développement des connaissances biologiques et médicales* ».

Si le projet est construit, si les promoteurs veulent l'engager, cela implique une double procédure : un avis d'un comité de protection et une autorisation de l'autorité administrative compétente. Jusqu'à la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008, il existait deux autorités administratives : l'AFSSAPS pour les recherches portant sur les produits de santé et la DGS pour les recherches autres. Environ 76 % des recherches sont conduites dans le cadre de l'industrie des médicaments et 24 % se déroulent dans un cadre public. Désormais, l'AFSSAPS est l'autorité qui délivre les autorisations, quel que soit le type de projet de recherche biomédicale.

Le système actuel du régime avis-autorisation est dû au leadership de la Grande-Bretagne ; en effet, dans ce pays, l'autorisation est donnée dans un délai de 30 jours à partir de la demande ; c'est un concours de vitesse pour que les industriels du médicament passent par eux pour soutenir la demande de l'Etat rapporteur au niveau communautaire. Cela permet de justifier le personnel

employé et d'être le meilleur, notamment comme tête de pont vers les Etats-Unis. Entre les Etats membres, l'objectif est la célérité. La Grande-Bretagne a demandé la simultanéité de l'avis du comité et de l'autorisation de l'administration pour gagner du temps. Mais les comités britanniques ne sont pas identiques aux nôtres ; ils sont proches de Institutional review boards américains (IRB), en ce sens que ce sont des comités institutionnels, (par exemple, si on envisage de conduire une recherche dans un centre de recherche à Leeds, on sollicite l'équipe, et non un investigateur seul, et par voie de conséquence, c'est le comité de cette institution qui examinera le projet). Mais tel n'est pas le cas des comités français.

Cette différence a une origine historique. L'Hôpital public français n'est devenu un lieu de soins qu'à partir de la loi du 21 décembre 1941. Jusque là, il est un lieu d'assistance des indigents, parmi lesquels certains sont malades. A ce titre, il présente un intérêt évident à un double titre : de multiples cas observables sont concentrés en un même lieu ; les hospitalisés recevant des soins gratuitement, on considérera au XIX<sup>e</sup> siècle qu'il n'est pas illégitime de les utiliser à des fins d'intérêt général, et ce, d'autant plus que, conformément à une tradition charitable, l'élite médicale soigne les pauvres à l'hôpital sans être payée. Le médecin hospitalier du XIX<sup>e</sup> siècle n'est pas un médecin public. L'après-midi, il exerçait en cabinet à titre onéreux et effectuait des recherches gratuites à l'hôpital, en contrepartie de quoi il accédait aux corps des malades. Depuis la réforme de 1958, les médecins qui travaillent à l'hôpital ont un statut de praticien hospitalier public ; mais quand l'un d'entre eux conduit des recherches, il agit comme prestataire de service, sollicité dans la grande majorité des cas par un promoteur privé. Il ne l'est pas en tant que membre d'un centre réalisant des recherches, mais sur ses compétences personnelles, ce qui explique pourquoi il n'existe pas de comités institutionnels à la différence de la Grande-Bretagne. Il est important de prendre en considération l'histoire et les pratiques médicales qui séparent la France et la Grande-Bretagne. Ceci explique que le législateur ait expressément exclu de mettre en place des comités hospitaliers et ait choisi de créer des comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale (CCPPRB) hébergés à l'origine dans les DRASS. Par ailleurs, les personnes sur qui des recherches sont conduites sont des malades « recrutés » dans des hôpitaux. Rappelons toutefois que la loi de 1988 avait exclu les représentants d'associations de malades dans les CCPPRB. Cette absence a été due à l'action du professeur Jean Bernard qui préférait les associations familiales, les jugeant moins réactives que les associations de malades. Il a fallu attendre la loi de 2004 pour que les associations de malades soient enfin représentées au sein des comités de protection. Les comités de protection rendent un avis sur les conditions de validité de la recherche, ce qui implique qu'ils vérifient que les conditions prévues par la loi sont remplies.

Une articulation nouvelle existe depuis la loi de 2004 entre l'avis et l'autorisation. Auparavant, l'avis avait la particularité de ne pas empêcher la conduite de la recherche même s'il était négatif. Désormais, un avis négatif du comité de protection interrompt le processus. Le délai français est de soixante jours. Pour réduire ce délai, il a été décidé que les deux demandes peuvent être formulées simultanément. Toutefois, l'autorité administrative ne prend sa décision qu'avec tous les éléments en main. Un avis négatif rend l'autorisation impossible, mais un avis positif n'implique pas nécessairement que l'autorisation sera donnée. L'administration poursuit son travail d'analyse et peut avoir un point de vue différent du comité de protection. Le silence vaut autorisation de l'administration, passé un certain délai.

Il me semble judicieux, pour ce type de recherches impliquant les nanotechnologies, d'appliquer les règles spécifiques du code de la santé publique à propos de la greffe et de la thérapie génique. Ce sont des domaines pour lesquels un avis d'expert est nécessaire et une autorisation expresse de l'AFSSAPS indispensable. On pourrait s'inspirer de ce système qui a l'avantage de combiner l'application des principes généraux (on ne crée pas un régime à part au prétexte qu'il s'agit d'un domaine nouveau encore mal exploré) et des règles spécifiques supplémentaires pour accroître la protection des personnes. Il me semble ici important de disposer d'un avis d'expert en plus de celui

du comité consultatif et d'une autorisation expresse, et non pas seulement d'une autorisation implicite, de façon à disposer d'une analyse approfondie.

Je précise qu'un rapport de l'IGAS signale un pourcentage peu important d'avis négatifs. Cela ne signifie pas nécessairement que les comités sont peu attentifs mais ils se sont certainement montrés proactifs. Ils n'ont pas seulement accepté ou refusé les projets, ils ont émis des propositions à l'investigateur.

Pour conclure, le consentement de la personne à l'expérimentation est généralement mis en avant en guise de protection. Cette exigence ne me semble pas suffisante. Que l'on ne puisse pas mener une recherche sans l'accord de la personne constitue le respect minimal dû à toute personne ; mais, pour autant le fait pour elle de consentir, ne constitue pas une protection. Celle-ci, pour être assurée, passe par des projets de qualité, par l'accent mis sur les risques et non pas sur les seuls bénéfices car il ne s'agit pas de soins mais de recherche. Pour garantir véritablement leur protection, il faut veiller à ce que les personnes soient mises en mesure de n'accepter de faire l'objet d'expérimentations qu'en connaissance de cause.

On ne peut pas pratiquer une recherche sans prendre en considération le point de vue de la personne. En revanche, le consentement n'est pas protecteur parce que l'effet du consentement est de faire renoncer la personne à la protection à laquelle elle a normalement droit. Cela constitue donc un conflit d'intérêt. Or les conflits d'intérêts ne peuvent être traités que s'ils sont affichés, faute de quoi la solution adoptée est inéquitable, puisque tous les éléments du choix n'ont pu être pris en considération car il devient possible de discuter de solutions

# **Quels rôles des associations de patients dans la gouvernance des développements en nanomédecine ?**

**Claude RAMBAUD**  
Présidente du LIEN, Vice présidente du CISS

**Pr. William DAB**

Madame Rambaud nous présente maintenant le point de vue des associations de patients. Nous aurons ensuite un échange de questions avec la salle.

**Claude RAMBAUD**

Je vous remercie de m'accueillir ce soir. Il n'est pas toujours aisé pour une représentante d'association de patients de s'exprimer face à une assemblée scientifique. Je vais tenter de vous transmettre ce soir la parole du citoyen malade. Je m'exprime au nom du collectif interassociatif de santé qui regroupe une trentaine d'associations, elles-mêmes parfois fédérations de plusieurs associations.

Le sujet des nanotechnologies n'a pas encore été véritablement exploré dans notre réseau. Nous voyons bien que la porte d'entrée par la santé est grande ouverte pour les nanotechnologies vers notre société. Nous en identifions les avantages mais les risques sont encore bien difficiles à détecter.

Concrètement, les associations de patients s'interrogent essentiellement sur la gouvernance.

## **I. L'analyse en termes de bénéfices et risques : les questions principales**

Les modifications du vivant peuvent faire l'objet d'une analyse en termes de bénéfices et risques. C'est le cas des nanotechnologies. Les risques principaux me semblent être le détournement des pratiques et la surveillance des individus ou des populations par des dispositifs implantables. Il est donc possible que les Etats qui ont la charge de la protection de la santé de leurs citoyens aient recours à de tels dispositifs au nom même de la santé.

L'approche en termes de bénéfices et risques ne permet pas de tenir ces derniers pour éventuels. En effet, nous voyons clairement se dessiner la société vers laquelle nous nous dirigeons. Je ne prétends pas juger cette perspective. Je soulève cependant des interrogations qui occupent la société civile.

La médecine est un domaine d'élection pour l'application des nanotechnologies. Nous sommes conduits à accepter leur développement car nous ne pourrions jamais refuser à un tétraplégique de se mouvoir à nouveau ou à un aveugle de recouvrer la vue.

Les aspirations humaines à la guérison, au bien-être et à l'autonomie sont immenses et les aspirations des médecins à y répondre le sont tout autant. Ces nouvelles technologies sont porteuses de risques qui ont déjà été soulevés.

Voici quelques domaines qui occupent les associations de patients :

- Le risque de toxicité a déjà été évoqué plusieurs fois, notamment sur la question des nanotubes de carbone et d'argent et les fibres longues. Le lien entre le nanoargent et les bactéries multi-résistantes est encore inconnu. C'est une question essentielle du point de vue des infections nosocomiales. Un problème de transparence très important se pose donc sur la toxicité.
- Le développement des technologies prédictives a également été longuement abordé. Il est possible de prédire des maladies que l'on ne sait pas traiter, ce qui peut générer de terribles angoisses. Il est raisonnable de s'interroger sur l'opportunité de créer ces nouvelles angoisses.
- L'outil de la nanomédecine est, de plus, susceptible de créer un bouleversement de l'image et de la conception de notre corps et de notre identité. De telles questions sont à même de générer des pathologies psychologiques de définition de soi. Qui sommes-nous ?
- Les nanotechnologies appliquées à la médecine et aux soins sont porteuses également de risques dans le domaine de la protection de la vie privée. Le consentement à la surveillance au nom de la santé et à la traçabilité des comportements humains par l'utilisation de puces est une question, même si elle peut se justifier du point de vue de la sécurité pour les enfants dans les maternités ou pour les condamnés qui peuvent rester à leur domicile.
- Les difficultés d'accès aux soins et les risques d'injustice sociale sont une question essentielle. Combien coûtera un traitement de la cécité ?
- La médicalisation de la vie, enfin, prospère depuis le siècle dernier à un rythme toujours croissant.

## **II. Nouvelle gouvernance, nouvelles politiques publiques**

Le développement des nanotechnologies nécessite une nouvelle gouvernance et de nouvelles politiques publiques. En tant que représentante des usagers, j'appartiens à cette première génération de démocratie sanitaire. La constitution d'une politique publique de protection dans un délai rapide me semble, à ce titre, une priorité. La rapidité avec laquelle les nanotechnologies se développent appelle une réponse urgente.

Nous avons imaginé un certain nombre de garde-corps. L'approfondissement démocratique, tout d'abord, peut s'appuyer sur deux préconisations du rapport Balladur. En premier lieu, la possibilité qui serait offerte au citoyen, dans le cadre d'un contentieux, de saisir le Conseil constitutionnel pour exception d'inconstitutionnalité constituerait une architecture normative plus exigeante. En second lieu, l'ouverture d'un droit de pétition pour un nombre significatif de citoyens et représentants nationaux pourrait prendre en compte les alertes en matière de protection des libertés individuelles.

Les contraintes liées aux situations « d'après-coup » doivent, ensuite, permettre de prendre des dispositions pour partager collectivement les enjeux autour des nanotechnologies, discerner avec les citoyens les solutions à imaginer afin d'anticiper les déviances.

La démocratie d'opinion ne permet que difficilement l'émergence de positions à partager, même au sein du corps associatif. En effet, la société est plutôt centrée sur le quotidien et l'immédiat. Ce ne sont pas encore des sujets qui mobilisent les foules. C'est pourquoi nous proposons d'impliquer des structures organisées telles que les syndicats, le Mouvement pour la défense des droits de l'Homme

ou des sociétés intellectuelles. Il nous faut rechercher une nouvelle manière de s'organiser pour faire aboutir le débat : le porter sur la place publique puis l'enrichir par la discussion.

A l'instar de nombreux pays du nord de l'Europe, nous pourrions également créer une structure comparable à l'enceinte nationale d'arbitrage en santé danoise, qui aurait pour vocation d'affirmer devant les pouvoirs publics, au nom de la société, les choix qu'elle préconise. La responsabilité du choix final incomberait naturellement toujours au législateur. Au-delà de la création d'une telle enceinte, le caractère contradictoire des décisions comme des expertises en santé semble essentiel. A ce titre, je vous renvoie au rapport de la mission Lepage commandé par le Ministère de l'Environnement.

Par ailleurs, l'approfondissement des protections individuelles et collectives constitue un autre volet. J'approuve ici l'analyse de Dominique Thouvenin sur la question du consentement. Nous souhaiterions que le niveau de consentement soit élevé par différents procédés et ajouter un délai de réflexion après information et prise de connaissance de documents, tel qu'il existe dans de nombreux autres domaines. La forme contradictoire peut être exercée par un tiers afin que le patient dispose du réel choix de procéder à l'expérience ou non. En effet, lorsque l'on est porteur d'un handicap amené à se développer dans l'avenir, il est bien difficile de refuser de participer à des recherches. Dans ce cadre, la présence d'un tiers permet au patient de connaître les risques de façon plus objective et d'éviter les conflits d'intérêt avec les médecins qui sont à la recherche du consentement de la personne.

Nous souhaiterions également disposer d'une procédure solennelle devant une autorité *ad hoc* dans le cas des nanotechnologies ainsi qu'un encadrement plus strict des risques de détournement et de déviance. Nous sommes à la recherche d'une politique répressive véritablement dissuasive. L'amende et les sanctions actuelles en cas de mésusage de médicament ne sont pas suffisantes. Les comportements délinquants seront inévitables. Les enjeux dépassent largement le cadre actuel, c'est pourquoi une nouvelle politique reste à élaborer.

La protection des lanceurs d'alerte constitue, enfin, notre dernière recommandation. Vous avez insisté sur la nécessité de préserver la quiétude du chercheur. La protection des lanceurs d'alerte doit être placée au même niveau d'importance.

Je conclurai ces recommandations par les principes habituels à garder à l'esprit en toute circonstance : promotion de l'expertise, indépendance et transparence.

Nous sommes conscients que nous ne pouvons interrompre la progression des nanotechnologies. La France a vraisemblablement un rôle majeur à jouer dans le cadre de la réflexion éthique pour les nanotechnologies. Nous espérons qu'elle saura saisir l'occasion européenne pour porter le débat au plus haut niveau de la démocratie, de la gouvernance, des connaissances scientifiques et de la réflexion éthique.

### **Vincent COMPARAT, Grenoble**

Le développement de la nanotechnologie dans le domaine médical pose des questions sur les autorisations d'utilisation. Ne pourrait-on pas calquer une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'instrument sur les AMM de médicaments puisque le protocole existe pour les médicaments mais pas pour les instruments ?

## **Dominique THOUVENIN**

Votre question pose un vrai problème.

La recherche a des finalités scientifiques. Mais dans la réalité, la plupart d'entre elles sont conduites en vue de la mise sur le marché de produits, la plupart du temps de médicaments. Si la loi de 1988 était référée à la protection de la personne, la loi du 9 août 2004 a été prise pour transposer la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative aux bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments. Cette circonstance a contribué à soumettre, encore plus que par le passé, le modèle de la conduite des recherches biomédicales, aux exigences propres à la mise sur le marché de produits. Les dispositifs réglementaires déclinent des exigences différentes en fonction du type d'éléments expérimentés ; ainsi existe-t-il des règles propres aux dispositifs médicaux.

## **Pascale COUSIN, Direction des affaires techniques et réglementaires, SNITEM**

Les statuts sont différents pour les nanotechnologies en fonction de la personne qui veut mettre le produit sur le marché. Si l'on revendique une action pharmacologique, ce qui est le cas le plus général, la finalité est la mise sur le marché de médicaments. Dans le cas d'une action purement mécanique, les statuts sont différents. Ils requièrent cependant des procédures similaires, notamment en termes d'évaluation et de marquage. Un cadre réglementaire existe aussi bien au niveau national qu'au niveau européen. Les recherches cliniques sont bien évidemment réglementées. La mise sur le marché en tant que telle est différente mais la procédure clinique est identique.

La réglementation de la recherche biomédicale est une extension de la réglementation concernant la mise sur le marché des médicaments.

## **Dominique THOUVENIN**

C'est en effet ce que j'ai rappelé. La transposition d'un certain nombre de directives européennes par une ordonnance de 2007 a des conséquences sur la recherche biomédicale. La seule autorité administrative compétente est l'AFSSAPS. La Direction générale de la santé (DGS) n'est plus compétente. Je ne sais pas encore quelles seront les conséquences de ce nouveau cadre.

## **Pascale COUSIN**

Toutes les autorisations ont toujours relevé de l'AFSSAPS.

## **Dominique THOUVENIN**

Une partie de la recherche, celle ne concernant pas les médicaments ou les dispositifs médicaux relevait de la DGS. Elle est désormais placée sous l'autorité de l'AFSSAPS.

## **Claude RAMBAUD**

Bien que la question des médicaments soit essentielle, celle des dispositifs médicaux est également très importante. De plus, de nombreuses techniques opératoires se développent totalement en dehors du cadre de la recherche.



## **Dominique THOUVENIN**

La question n'est pas que la loi ne s'applique pas. L'industrie pharmaceutique ne peut pas se permettre de procéder en dehors des réglementations. Aux Etats-Unis, le texte applicable date de 1938 et en France de 1941. Ce sont deux procédures comparables d'autorisation de mise sur le marché.

Initialement, personne n'avait songé à protéger les personnes sur qui les médicaments étaient testés. Les seuls individus protégés étaient les futurs utilisateurs du médicament ou du dispositif médical. Il aura fallu attendre un siècle pour prendre en considération la protection des personnes sur qui les recherches sont réalisées et sans lesquelles la protection des futurs utilisateurs ne serait pas assurée.

Historiquement le contrôle du médicament trouve son origine dans le contrôle du poison. Une première chirurgicale n'était pas considérée comme relevant d'un protocole de recherche. Le fait que la majorité des recherches biomédicales sont des essais de molécules n'est pas dû à un meilleur respect des règles par l'industrie pharmaceutique, mais tient à ce qu'il est inenvisageable pour elle de procéder autrement, compte tenu des pratiques instituées depuis les années 1930. En revanche, rares sont les chirurgiens à considérer qu'un nouveau procédé chirurgical doit passer par une phase d'essai ; cela ne signifie pas pour autant que la loi relative aux recherches biomédicales ne s'applique pas à ce genre de situation.

## **Bernard CAROLIN**

Je pense qu'il faut exiger l'étiquetage des produits contenant des nanoparticules.

## **Claude RAMBAUD**

Dans le domaine de l'alimentation, en effet. C'est une question de santé publique.

## **William DAB**

Cette question a déjà été largement abordée au Nanoforum du mois de février.

## **Bernard CAROLIN**

Je pense qu'il s'agit ici de la même problématique que pour les organismes génétiquement modifiés. L'association « Les amis de la terre » recense déjà 600 produits qui devraient être étiquetés.

Par ailleurs, je ne suis pas certain d'avoir bien compris les enjeux du projet Clinatec. Les tests commencent-ils sur les humains avant que des expériences ne soient menées sur les animaux ?

## **François BERGER**

J'ai choisi de ne pas aborder ce soir la partie préclinique qui comprend les expérimentations animales.

## **Marie-Angèle HERMITTE**

Une disposition précise que la recherche ne peut être mise en œuvre sans que les bases scientifiques ne soient conséquentes. Or les nanotechnologies se caractérisent par l'utilisation de technologies fonctionnelles pour lesquelles nous recherchons des effets inattendus alors que nous ne possédons pas les outils conceptuels pour évaluer les effets toxiques éventuels.

Je trouve cette situation particulière parce que cet article du code de la santé publique qui ne sert généralement pas dans les recherches biomédicales est ici d'une actualité frappante.

### **Dominique THOUVENIN**

L'absence de jurisprudence ne signifie pas que la règle n'est pas appliquée. Le code de la santé publique prévoit qu'aucune « *recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques* ».

Les comités de protection ont la charge de vérifier l'application de cette disposition.

### **Marie-Angèle HERMITTE**

Cela me semble malgré tout problématique en l'absence de base scientifique pour réaliser cette évaluation.

### **Gilles HÉRIARD-DUBREUIL**

Quelle est la capacité d'accès du citoyen aux discussions au sein des comités de protection des personnes (CPP) ?

### **Dominique THOUVENIN**

Le CPP de Marseille rend ses avis publics bien que ce ne soit pas obligatoire.

### **Gilles HÉRIARD-DUBREUIL**

Quelle est la composition des CPP ?

### **Dominique THOUVENIN**

Ils sont composés de chercheurs, médecins, pharmaciens, philosophes, sociologues, psychologues, juristes et représentants de patients.

### **Claude RAMBAUD**

Il est parfois difficile pour les associations de patients membres de CPP de prendre leur place. Il est vraiment nécessaire de fournir un travail important. En effet, il n'est pas toujours confortable de prendre la parole devant une assemblée d'experts. L'aspect scientifique est certes difficile d'accès, mais c'est également le cas des enjeux sociétaux.

Par ailleurs, je me demande comment les nanotubes d'argent ont été autorisés. Ils posent, en effet, quelques problèmes de traitement de l'infection du fait des bactéries multirésistantes qu'ils génèrent.

**Pascale COUSIN**

L'évaluation des risques a été réalisée selon les protocoles habituels pour les nanotubes d'argent.

**Francelyne MARANO**

Nous rencontrons actuellement un problème sur l'évaluation de la toxicité des nanoparticules d'une façon générale. L'évaluation porte sur le produit chimique, par exemple l'argent, l'oxyde de titane ou l'oxyde de zinc. Or nous ne savons pas correctement évaluer la nanoparticule elle-même pour laquelle aucune stratégie claire n'existe encore.

**Pascale COUSIN**

Le règlement REACH a une incidence sur ce problème.

**Francelyne MARANO**

En effet, le règlement REACH prend la question en compte progressivement.

**Dominique THOUVENIN**

Pour information, je voudrais rappeler que les avis des CPP ne sont pas obligatoirement rendus publics. Certains comités, toutefois, les publient. C'est notamment le cas de celui de Marseille. De plus, un registre officiel des essais cliniques est public.

# Conclusion

## **Steps towards « Human Version 2.0 » (brain – computer enhanced people) ou l’Homme Réparé, Augmenté, Transformé**

**Eric GAFFET**  
CNRS

Avant tout, je voudrais rappeler que 450 millions de personnes subissaient en 2001 une affection neurologique. Si l’on considère que ces personnes constituent la demande sur le marché des nanotechnologies, l’investissement sera fonction de cette population. D’ores et déjà, la fin du mandat de Bill Clinton a vu le début de cette réponse à travers un investissement massif dans des secteurs de recherche clefs dont les nanotechnologies faisaient partie. L’évolution du budget consacré à la recherche non militaire au niveau mondial montre clairement un passage du domaine spatial dans les années 1960, notamment avec le programme Apollo, au domaine médical aujourd’hui.

De plus, le secteur des nanotechnologies a été identifié en France par la Direction générale des entreprises du Ministère de l’Industrie comme stratégique. On constate donc une convergence des analyses, des besoins et des investissements. En effet, déjà un tiers des entreprises dans le monde travaille dans le domaine des nanobiotechnologies. Les entreprises françaises sont très bien implantées sur le secteur. Le domaine des nanotechnologies est l’un de ceux pour lesquels la recherche-développement et les applications sont très proches.

Je vais maintenant m’attacher à donner quelques exemples concrets de ce que j’appellerai le « brain – computer enhanced people ». L’enjeu est ici de remplacer des éléments manquants du corps humain par des implants. Par exemple, une équipe de Montpellier travaille sur la manière de permettre à un patient paralysé de retrouver une marche à peu près normale, à l’aide d’une canne, d’un déambulateur ou de béquilles. Une équipe américaine (Brown University) a réussi à interfacer par implants cérébraux, le cerveau d’un volontaire tétraplégique, lui permettant ainsi de déplacer une souris d’ordinateur par son activité cérébrale. Au fur et à mesure de l’apprentissage, la souris peut contourner des obstacles et réaliser des trajectoires de plus en plus complexes et de plus en plus précises.

Dans le cadre de l’amélioration des capacités de l’homme, le passage aux nanotechnologies n’inclut pas nécessairement un changement d’instruments et de technologies. Des projets ont concrètement pour objet l’augmentation de la capacité du cerveau, comme on pourrait rajouter une barrette mémoire sur un ordinateur.

D’une façon plus concrète, je suis en mesure de vous donner quelques exemples de réalisations actuelles. Ainsi, une personne saine s’est fait implanter une puce électronique dans le bras. Reliée directement aux fibres nerveuses, elle permet de contrôler un bras robotisé. Son épouse ayant réalisé une expérience similaire, les deux personnes peuvent communiquer à distance par le biais des bras robotisés contrôlés par les puces.

Cette expérience pose la question du contrôle à distance mais aussi du renforcement par prothèses, notamment par le développement d’exosquelettes. L’Agence américaine chargée des projets de recherche avancée pour la Défense (DARPA) finance actuellement des projets de recherche sur les exosquelettes. Ce sont des objets qui peuvent se déplacer de façon autonome en évitant les

obstacles, aussi bien sur la route que la glace. L'objectif de ces recherches est de placer un homme à l'intérieur de cet objet de façon à ce qu'il soit déplacé par la seule pensée.

Pour atteindre une telle réalisation, il est possible d'insérer une puce dans le cerveau. Lors d'une expérience, un singe a pu contrôler un robot grâce à une telle puce. En courant sur un tapis, il a pu faire courir un robot à 1 000 kilomètres de distance grâce à des électrodes implantées dans le cerveau. Une fois le tapis arrêté, le singe a même poursuivi sa course de façon mentale, ce qui a permis au robot de continuer d'avancer alors même que le singe s'était immobilisé.

Plutôt que d'implanter des électrodes qui peuvent être douloureuses et poser quelques problèmes techniques, une équipe australienne a produit un casque commercialisé depuis 2008 sous forme de console de jeu. Le joueur est interactif dans le jeu sans manette puisqu'il suffit de penser pour contrôler le jeu.

Par le passé, l'enjeu était essentiellement de modifier l'homme avec des additifs comme des puces électroniques. Cependant, il est également possible d'envisager le passage au transhumanisme. Il est donc possible de se servir d'implants pour pallier des défaillances, mais également pour contrôler des individus. Des expériences ont été menées sur des taureaux et des chats avec succès dans les années 1950 et 1960. On se sert du contrôle des facultés nerveuses de l'animal pour lui faire parcourir des circuits de façon précise.

Ces technologies peuvent faire l'objet d'un transfert direct dans le domaine de la Défense. Par exemple, la capacité d'un requin à détecter la présence de traces de sang à plusieurs dizaines de km. Il est possible de se servir de cette capacité sensitive et de la détourner pour détecter des mines, notamment, grâce à une puce que l'on peut contrôler et qui peut permettre au requin d'apprendre ce qu'il doit détecter.

En termes de miniaturisation, pour explorer des lieux inaccessibles lors de catastrophes naturelles ou créer des micro-espions, il est, *a contrario*, possible de contrôler partiellement des insectes comme des scarabées que l'on peut faire voler mais qu'on ne peut pas encore diriger à volonté et sur une longue distance.

Certains envisagent également la transformation de l'être humain, tout du moins l'augmentation de sa capacité cérébrale. Concrètement, d'ici moins de dix ans, un système électronique portable s'approchera de la capacité d'un cerveau humain. Il est d'ores et déjà possible de créer des robots capables de se comporter de façon autonome, notamment pour conduire des engins de chantier. De plus, les Japonais développent déjà des androïdes dont l'apparence est très proche de l'individu dont ils sont inspirés.

Le point commun de ces nombreux projets est de simuler le fonctionnement d'un cerveau. D'aucuns sont d'ailleurs d'ores et déjà capables de reproduire ce qui se passe dans une partie du cerveau. Une équipe suisse a utilisé 2 000 processeurs connectés entre eux de façon que chacun représente un neurone et son environnement cérébral. Chaque processeur a été fonctionnalisé pour représenter les interactions avec les autres neurones. Après deux ans d'investissement en Suisse (**EPFL**), l'idée d'Henry Markram est de remplacer, à terme, le cerveau humain dans son intelligence et ses erreurs.

Plutôt que de concevoir des systèmes compliqués, il est, enfin, possible de se servir des éléments existant déjà dans le vivant. Le vivant doit renforcer les interfaces robotisées (ou encore une perspective de type Human - Enhanced Robot), notamment en s'appuyant sur la vision d'un insecte pour contrôler le déplacement d'un robot par stimulation du nerf optique. Il est déjà possible de manipuler des parties du cerveau.

Pour conclure, je voudrais m'appuyer sur les réflexions du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies dont les publications sont facilement accessibles et soulèvent de nombreux aspects relatifs à la dignité et l'intégrité du corps humain. Parmi les éléments, nous noterons notamment le cas des dispositifs RFID : la plus petite puce RFID que l'on sait fabriquer mesure aujourd'hui cinquante micromètres de côté sur sept micromètres d'épaisseur. Cette puce est donc difficilement détectable. Par des dispositifs mis en œuvre par des sociétés anglaises, on sait toutefois repérer ce type de micropuces jusqu'à 200 mètres en trois dimensions. Les applications dans la recherche de personnes ensevelies sont considérables.

L'amélioration des capacités fonctionnelles n'est pas sans poser de graves questions. Qui refuserait qu'on lui fournisse des robots pour le décharger des tâches fastidieuses ? Cependant, progresser dans la réflexion amène à remettre en question toutes les tâches réalisées par l'homme dans nos sociétés. *In fine*, nous pouvons en venir à nous demander si nous avons besoin de tous les habitants de la Terre dans un modèle de société où certains pourraient disposer d'une armée de robots. Les aspects sociétaux sont donc considérables.

Les implants relatifs aux nouvelles technologies de l'information et de la communication, enfin, requièrent une prudence particulière, notamment pour leurs applications militaires.

### **Pr. William DAB**

Je vous remercie de votre patience. Le débat a été plus long que prévu mais chacun en aura apprécié la nécessité et la richesse. Le prochain forum aura lieu le 23 octobre 2008 et concernera la protection des travailleurs. Bonne soirée à tous.

**Document rédigé par la société Ubiquis – Tél. 01.44.14.15.16 – <http://www.ubiquis.fr> – [infofrance@ubiquis.com](mailto:infofrance@ubiquis.com)**