



ACADÉMIE NATIONALE  
DE PHARMACIE



ACADÉMIE  
DES TECHNOLOGIES  
POUR UN PROGRÈS RAISONNÉ, CHOISI ET PARTAGÉ



ACADÉMIE NATIONALE  
DE CHIRURGIE DENTAIRE

**SOUS LE PARRAINAGE DU MINISTÈRE CHARGÉ DE L'INDUSTRIE,  
DE L'ÉNERGIE ET DE L'ÉCONOMIE NUMÉRIQUE**

**« Nanotechnologies et nanoparticules  
dans les sciences de la vie et de la santé »  
*Séance thématique inter-académique***

# Compte rendu de séance

**Mercredi 15 juin 2011**  
Amphithéâtre Rouvillois, École du Val-de-Grâce

**Compte rendu de la séance du 15 juin 2011**

**Accueil par** **Henri-Philippe HUSSON**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*  
**Raymond ARDAILLOU**, *Secrétaire Perpétuel de l'Académie Nationale de Médecine*  
**Jean-Paul LOUIS**, *Président de l'Académie nationale de Chirurgie Dentaire*  
**Bruno REVELLIN-FALCOZ**, *Président de l'Académie des Technologies*

### **Introduction générale**

**Jean-Marc GROGNET**, *Directeur de l'institut de biologie et de technologies de Saclay (IBITEch-S), membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie*

Qu'est ce qui caractérise les nanotechnologies ?

- ✓ La taille - Changement d'échelles pour atteindre des tailles d'objet allant de 100 à 10 nm. Pour en situer l'échelle, on peut se référer à des objets biologiques en allant de la fourmi avec une taille de l'ordre du mm, d'un cheveu dont le diamètre est voisin de 50 à 80 micromètres, du globule rouge dont le diamètre avoisine 5 micromètres, du pas de la molécule de DNA qui est de l'ordre de 3 à 4 nm, enfin, de la taille de l'atome de silicium : 0,2 nm. Dans le domaine des physiciens et des technologies, on peut mentionner la réduction d'échelle de transistor au fil des ans.
- ✓ De nouvelles propriétés – ceci n'est pas nouveau, dans la mesure où les verriers ont obtenu une grande diversité de teintes, allant du rouge au bleu, selon la taille des nanoparticules d'or qu'ils avaient inclus dans le verre.
- ✓ La convergence - Les nanotechnologies sont marquées par la convergence de disciplines existantes. Les physiciens, comme les biologistes ont suivi une voie descendante en ce qui concerne la taille des objets auxquelles ils s'intéressent tandis que les chimistes parcouraient la voie inverse en passant de molécules constituées par de petits assemblages atomiques à des constructions de plus en plus complexes, acquérant de nouvelles propriétés à tout point de vue, utilisable dans des applications concernant le diagnostic, la thérapeutique ou encore les greffes. Dans le domaine de la pharmacie, cela conduit à de nouvelles formes galéniques, répondant à la formule de Pierre POTIER « La façon de donner vaut mieux que ce que l'on donne » applicable à la délivrance de médicaments !

**1<sup>ère</sup> SESSION : PRÉSIDIÉE PAR PIERRE-ÉTIENNE BOST DE L'ACADÉMIE DES TECHNOLOGIES,  
CONSACRÉE AUX GÉNÉRALITÉS DES NANOTECHNOLOGIES**

### **« Nanotechnologies et chimie »**

**Pr Armand LATTES**, *Professeur émérite, Université Paul Sabatier, Toulouse, Membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie*

L'étude des nanosciences et des nanotechnologies constitue un domaine de recherche et de développement porteur de grandes espérances, mais qui suscite aussi de nombreuses inquiétudes et des préjugés. En l'absence de définition officielle (problème ontologique) on peut admettre que les nanotechnologies consistent en la conception, la manipulation ou la production contrôlée, de dispositifs et de systèmes nouveaux, dont au moins une des dimensions est au plus égale à 100 nanomètres (diamètre d'un cheveu : environ 80 000 nm).

Les nanoparticules (np) naturelles nous envahissent déjà depuis longtemps (cendres volcaniques, embruns des océans, bactéries magnétotactiques, fumées des forêts...).

Les nanoparticules anthropiques sont : soit accidentelles (combustion de différents produits, friture, décapage...), soit manufacturées avec essentiellement les nanotubes de carbone, les points ou boîtes quantiques (quantum dots), les pigments des écrans solaires, les fullerènes, les fils semi-conducteurs ; c'est ce domaine des produits manufacturés qui se développe actuellement d'une façon extraordinaire

#### **Techniques de production**

Il y a deux voies d'accès aux np manufacturées :

- les méthodes dites « top down », où l'on part d'un matériau macroscopique que l'on va diminuer par étapes (déjà développées dans les industries de semi-conducteurs depuis plus de 50 ans)
- les méthodes dites « bottom up », où l'on construit les structures atome par atome ou molécule par molécule ; il s'agira de synthèses chimiques, d'autoassemblages, d'assemblages dirigés.

### **Propriétés particulières des np**

- Les np présentent un très petit volume de matière, d'où des propriétés quantiques et des propriétés optiques et magnétiques différentes de celles des matériaux macroscopiques.
- Elles comportent de fortes proportions d'atomes de surface, ce qui va déterminer la réactivité du matériau et déterminer les propriétés chimiques et biologiques.

### **Méthodes d'observation**

Comment observer (et manipuler) de si petits objets ? par les différentes techniques de microscopie : électronique à transmission, à balayage, et surtout à effet tunnel, à force atomique et électrostatique. L'utilisation de la pointe d'un microscope à effet tunnel permet de manipuler des nano-objets

### **Exemples de quelques secteurs d'application**

Les nanotechnologies existent depuis des milliers d'années : ainsi des np d'or et d'argent ont été utilisées comme pigments des verres colorés depuis le 10<sup>ème</sup> siècle avant J.-C. Mais ce n'est que depuis quelques décennies qu'elles sont utilisées de façon intense : en cosmétologie, comme nano vecteurs de médicaments, dans les disques durs, les têtes de lecture, dans les pneus haute énergie, les polymères, les textiles, les vitrages, les emballages... etc.

### **Dangers et Risques**

Influencés par les ouvrages de science fiction parus ces 20 dernières années, particulièrement sensibles aux risques « d'autoréplication », nombreux sont ceux qui trouvent là l'origine de leurs craintes. En fait, c'est au niveau des nano-objets eux-mêmes, et non des systèmes, qu'il faut explorer les dangers éventuels et les risques potentiels (formation de radicaux libres, accumulation des np dans différents organes, changements génétiques, etc ...). La gestion des risques reste à établir car il faut définir les paramètres à étudier et à surveiller, parmi lesquels : la distribution en taille, la forme, l'aire superficielle, la composition chimique, la contamination de surface .....

### **En guise de conclusion**

Ne pas faire des nanotechnologies des épouvantails à la manière des OGM ! La maîtrise de leur évolution est bien conduite au niveau des grands groupes industriels. Les nanotechnologies constituent, sans nul doute, l'avenir de la technologie toute entière.

## **« Nano-Innov et innovation dans les nanotechnologies »**

**Jean-Frédéric CLERC**, *Directeur de la Prospective et stratégie, Direction de la Recherche Technologique, Commissariat à l'Énergie atomique (Grenoble)*

L'initiative Nano-INNOV est née d'un rapport remis au Président de la République en mai 2008.

L'action a été lancée l'année suivante par Mme Valérie PÉCRESSE - Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche - et financée dans le cadre du plan de relance de l'économie.

En 2011, les principaux objectifs du plan d'action Nano-Innov sont été tenus :

- 3 centres d'intégration (Nano-Innov Paris/Saclay ; Nano-Innov Toulouse et Nano-Innov Grenoble) sont opérationnels,
- un programme de recherche technologique en nanotechnologies a été amorcé. Ce programme vise l'intégration des nanotechnologies dans les produits et systèmes des secteurs applicatifs comme l'aéronautique, les transports, la santé,
- des actions visant à pérenniser, en France et en Europe, le développement des nanotechnologies ont été menées, en particulier un programme nano sécurité des particules.

Ainsi Nano-Innov est un projet conçu pour donner une meilleure compétitivité de la France dans le domaine des nanotechnologies. Cette action s'inscrit dans le plan de relance français de l'économie. Tout le monde est d'accord

sur les aspects dimensionnels des nanotechnologies tout comme sur le fait que les propriétés nouvelles permettent de gagner sur la quantité de matière et aussi d'énergie.

Il en résulte de meilleures performances :

- gains de sensibilité,
- gains de sélectivité dans les capacités de catalyse ou de reconnaissance moléculaire, meilleure localisation de l'action, par exemple pour des applications au médicament, accroissement de la cinétique réactionnelle.

Ce projet concerne trois grands domaines : électronique, matériaux et biologie, biotechnologie et santé avec quatre compétences transversales : modélisation et simulation, fabrication, caractérisation et mise au point de règles de bons usages en incluant les aspects de sécurité.

Une première question portait sur la détermination de la place de la France en matière de publication scientifique et prise de brevets. Alors que la France tient honorablement sa place pour les publications, 5,6 % du total mondial en 2006, elle est sous-classée dès qu'il s'agit des brevets, avec une part de 1,9 % seulement, faisant apparaître un risque majeur de perte de compétitivité et de capacité de valorisation dans un délai de 5 ans. Le problème est de trouver comment passer à une évolution significative sur le marché des applications à partir de la mise à jour de

propriétés nouvelles, intrinsèques des nanotechnologies, marquant une rupture technologique, c'est à dire d'introduire des composés issus de nanotechnologies dans des productions industrielles ayant une valeur économique. L'étape critique se situe à un niveau intermédiaire avec la nécessité de rassembler des ingénieurs connaissant bien le marché et d'autres connaissant bien les nanotechnologies. D'où l'idée de mettre en place des centres d'intégration de nanotechnologie, à l'image de ce qui se faisait dans d'autres pays comme le centre de Tsukuba au Japon.

La première caractéristique de tel centre est de se situer au sein de grand campus d'innovation de manière à faire converger des informations, des connaissances de recherche et technologiques et des compétences industrielles.

En second lieu, ils ont une visibilité internationale. Enfin, Ils s'appuient sur un ensemble industriel présent dans la région.

Rapportés au niveau de la France, cela a amené à créer trois centres d'intégration majeure :

- celui de Toulouse est centré sur l'aéronautique et l'espace, sur le centre dédié à la cancérologie,
- celui de Grenoble, pour les nanomatériels avec un pôle santé local : Clinatex qui est aussi associé avec le CHU et des unités de recherche INSERM et CNRS, à Grenoble ainsi qu'à Lyon,
- pour la région parisienne, le centre Nano-Innov de Paris Saclay, 9 000 m<sup>2</sup> et une capacité d'accueil de 1 000 personnes, qui doit être livré en juin 2011 est orienté vers l'électronique, la santé...

Le deuxième grand axe est de structurer un programme national avec une vision système, orienté vers l'intégration de nanotechnologies dans des systèmes en passant par trois étapes,

- de la recherche à la technologie,
- de la technologie au produit,
- du produit au marché.

De 2009 à 2011, ce programme a été couvert par des projets bilatéraux, industrie et centre NanoInnov. A partir de 2011, retour des projets bilatéraux ainsi que des programmes de transversalité impliquant chacun l'un des centres Nano-Innov.

A titre d'exemple, présentation de quelques exemples de ruptures technologiques permises par les nanotechnologies :

- en aéronautique : protection contre la foudre, contre le givrage, réduction des effets de traînée ;
- dans l'automobile : introduction de nanomatériaux dans les batteries, de nanoélectroniques dans les dispositifs d'aide à la conduite, etc. ;
- dans la construction : emploi de nanomatériaux pour l'isolement, la conversion photovoltaïques revêtements, etc.
- dans le domaine de la santé : pour le diagnostic, l'imagerie, la vectorisation de médicaments, et emploi de nanoélectronique et nanomatériaux dans des dispositifs médicaux implantés.

Une troisième initiative vise à assurer un développement pérenne des nanotechnologies avec des actions en direction de la société : sécurité, formation aux nanotechnologies, évaluation des rapports bénéfices/risques des nanotechnologies. Ainsi la prise en compte de la nanosécurité a commencé au centre Nano-Innov de Grenoble avec une équipe comprenant des ingénieurs, des médecins du travail, des pompiers. Il s'agit d'assurer :

- la qualification des nanoparticules, des procédés de fabrication, des moyens de contrôle ;
- la protection contre l'exposition ;
- les procédures à suivre en cas d'accidents ;
- la traçabilité de l'exposition à des nanoparticules cependant qu'un grand domaine de recherche doit être ouvert : celui de la toxicité des nanoparticules.

Il en est résulté l'introduction de ces notions dans une centaine d'entreprises préparant ou employant des nanomatériaux.

Enfin, l'activité de Nano-Innov est faite en relation avec les personnes et les services compétents de la Communauté Européenne.

En conclusion les nanotechnologies sont valorisées par leurs intégrations dans des systèmes électroniques, mécaniques, optroniques et dans le monde de la biologie et de la santé. Les centres d'intégration Nano-Innov sont maintenant opérationnels et largement ouverts aux équipes multiculturelles regroupant recherche/industrie/clinique avec des compétences diversifiées en physique, chimie, biologie, électronique et informatique.

## Questions / Réponses / Commentaires

Thierry CHAMBOLLE (Q) : Pour rassurer le grand public, on ne peut pas se contenter d'énoncer que les responsables sont vigilants. Que fait-on réellement en matière de prévention et protection dans le domaine de la nanotoxicologie et nanoécotoxicologie ?

(R) : *Le constat actuel est que les différentes personnes travaillant dans le domaine des nanotoxicologies, par exemple Arkema, ont développé des règles de précautions. La crainte du grand public porte davantage sur des systèmes reposant sur l'emploi de nanomatériaux, systèmes qui, pour le moment, relèvent davantage de la science fiction. Par contre, il faut davantage prendre en considération les micro- et nano-particules déjà largement*

*présentes de manière naturelle dans l'atmosphère. Elles font l'objet d'une surveillance attentive.*

Edwin MILGROM (C) : Le grand public est sensible aux risques des nanotechnologies. Or une des recommandations de l'Académie nationale de Médecine n'a pas encore été suivie d'effets alors qu'elle suggérait la mise en place d'un réseau de médecins du travail afin de faire un collationnement et un regroupement des incidents isolés et dispersés donc mal perçus.

France NORMAND-PLESSIER, secrétaire générale AdebioTech (Q) : Des relations sont-elles établies avec l'Afssaps au moment où celle-ci vient de publier une étude sur l'analyse de risque sur l'emploi de nanotechnologies dans le domaine biomédical ?

*(R) : une réponse devrait être donnée dans le cours d'exposés suivants.*

Jean-Roger CLAUDE (C) : Effectivement l'Afssaps vient de publier un important document sur les nanoparticules dans les dispositifs médicaux, domaine dans lequel la France a un retard considérable. Ce document est disponible sur le site de l'Afssaps. Un autre document « Recommandations pour l'évaluation des nanomédicaments » est lui aussi disponible sur le site de l'Afssaps. Il serait important que ces documents soient repris au niveau européen. En ce qui concerne la nanotoxicologie, tout reste à inventer puisque comme cela a été souligné, les propriétés sont changées par passage à l'échelle « nano », d'où une grande difficulté de transposition des méthodes conventionnelles. Il en est de même en ce qui concerne les risques de cancérogénèse en relation avec les effets inflammatoires des nanoparticules.

Alain POMPIDOU (C) : La commission mondiale d'éthique des sciences et technologies de l'Unesco présentera une actualisation d'un rapport de 2007 sur la nanoéthique en s'intéressant aux divers aspects sociétaux de la perception des risques des nanotechnologies.

Francis PUISIEUX (Q) : Où en est le développement de nanorobots susceptibles de réaliser une action chirurgicale ?

*(R) : Il s'agit d'un jeu scientifique qui ne va pas bien loin pour le moment. Il y a beaucoup de simplifications, alors que les possibilités de microdéplacements ne sont que de l'ordre de quelques nanomètres.. La technologie ne maîtrise pas la réalisation des assemblages macromoléculaires qui seraient nécessaire pour aboutir à de tels robots.*

Eric SPITZ (Q) : A quels domaines, sciences de la vie, électronique... se rattachent les brevets pris en Europe et concernant des nanotechnologies ? En d'autres termes quelles sont les applications visées ?

*(R) : Il y a trois domaines : nanoélectronique, nanophotonique et nanotechnologies pour lesquels l'Europe se place bien. Les brevets sur les nanomatériaux sont majoritairement d'origine asiatique. En Europe, ces brevets concernant les deux premiers domaines sont pris par quelques grandes entreprises. Pour les nanomatériaux, exception faite pour quelques grandes entreprises chimiques, Il y a une grave carence des petites et moyennes entreprises ou des centres de recherches technologiques.*

<p><b>2<sup>ème</sup> SESSION : PRÉSIDIÉE PAR CLAUDE MONNERET DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE, CONSACRÉE AUX NANOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES AU DIAGNOSTIC</b></p>
---

**« Conception d'agents de contraste IRM nanoparticulaires »**

**Marc PORT, Directeur Recherche et Développement Laboratoire Guerbet, Paris**

La personnalisation de la prise en charge des patients est en plein essor grâce à l'apparition de nouvelles thérapies ciblées. Dans le même contexte, l'imagerie moléculaire permettrait dans de nombreuses pathologies d'accéder à un diagnostic plus spécifique et plus précoce. Elle permettrait aussi le choix d'un traitement personnalisé et le suivi de ce traitement. L'imagerie moléculaire est actuellement réalisée en médecine nucléaire grâce à l'excellente sensibilité de cette technique d'imagerie. L'utilisation de l'IRM, technique non irradiante, permettrait de combiner les avantages de l'imagerie moléculaire et l'excellente résolution spatiale et temporelle caractérisant l'IRM. Cependant, le manque de sensibilité de l'IRM est un frein pour la réalisation d'imagerie moléculaire. Ce manque de sensibilité peut être levé via l'utilisation d'agents de contraste nanoparticulaires qui permettent de concentrer localement le contrastophore et de le lier à un biovecteur ligand de la molécule cible. Le potentiel de différents agents de contraste IRM nanoparticulaire (nanoparticules d'oxyde de fer, émulsions de gadolinium, émulsions fluorées, lipoCEST) sera évalué et comparé.

## « Nanotechnologie et diagnostic in vitro »

Alain PLUQUET, Directeur des Technologies, Biomérieux, Lyon

Les micro et nano technologies appliquées au diagnostic *in vitro* (IVD) font l'objet d'une importante production scientifique et de création de propriété intellectuelle, nettement dominées par les Etats-Unis. Des produits commerciaux, approuvés par la FDA ou marqués CE-IVD, sont déjà sur le marché. Cependant ces produits, exploitant des technologies de microparticules ou de microfluidique relativement classiques, restent en nombre limité sans perspective de très forte croissance. De nouvelles approches fortement innovantes sont en train d'émerger, issues systématiquement du monde académique et en général rapidement relayées par des start-up très agiles qui accélèrent l'accès au marché. Ces approches peuvent reposer par exemple sur la gestion de molécules ou cellules uniques, ou revêtir un caractère très générique. Leur impact sur les produits de diagnostic de demain sera probablement considérable, imposant parfois des changements de paradigme qu'il faut anticiper. Dans ce monde très compétitif, une recherche partenariale étroite, comme celle qui sera menée dans les Instituts de Recherche Technologique, est un élément indispensable.

### Questions / Réponses / Commentaires

Bernard VÉZINET (Q) : Est-il envisagé d'introduire aux divers niveaux primaires et secondaires des programmes d'enseignements en nanosciences et nanotechnologies ?

(R) : *La question a été discutée par le comité de pilotage de NanoInnov. Un programme a été lancé au niveau des lycées dans quelques grandes villes mais ce programme n'est pas financé par l'Education nationale. L'importance de ce programme a été souligné au ministère, en insistant sur la nécessité de le poursuivre et l'étendre, mais cela reste toujours en suspens. Aux Etats unis, on envisage de mettre de tels programmes d'éducation sur les portables. Nécessité de changer d'ère pour organiser ces programmes d'éducation.*

Edwin MILGROM (Q) : Retour sur le développement industriel des nanotechnologies marqué par deux cultures :

- aux États-Unis, départ depuis les structures académiques qui font les découvertes, les transmettent à des start-up puis transfert vers des firmes industrielles capables d'assurer la fabrication du produit et sa commercialisation ;
- en France, le choix semble être de mettre en place des centres importants en charge d'au moins les deux premières étapes.

Cette deuxième voie avec des grosses structures et une organisation planifiée est-elle en mesure de faire preuve d'autant d'agilité que la première ?

(R) : *En France, il y a tout à la fois de grosses entreprises industrielles porteuses de projets mais aussi des PME et des start-up.*

Henri-Philippe HUSSON (Q) : Quelle est la situation en Chine ?

(R) : *De façon générale, la recherche asiatique est très importante dans le domaine des nanomatériaux et nanocomposants. En Corée, elle semble débiter dans le domaine des agents de contraste et des agents vectorisés avec des prises de brevets mais on ne dispose pas d'informations sur la situation et les perspectives d'applications médicales en Chine.*

Claude MONNERET (Q) : Compte-tenu de l'affinité généralement faible des ligands vis-à-vis des intégrines, n'avez vous pas été limité par celle de vos peptidomimétiques ? La multivalence peut-elle être envisagée pour pallier cette difficulté ?

(R) : *On a un peptidomimétique avec une affinité nanomolaire et la multivalence permet de gagner en affinité. Mais il reste encore des difficultés pour avoir une généralisation pour toutes les cibles.*

Jean-Roger CLAUDE (C et Q) : d'abord un commentaire : En Chine, l'évaluation des équipes de recherche repose sur le nombre de brevets pris, et non pas sur les publications scientifiques. La question est en relation avec la facilité et la forte réduction des coûts des séquençages d'ADN, quelles en seraient les premières applications en médecine translationnelle ? N'est ce pas aussi la fin des puces à ADN ?

(R) : *La réduction des coûts doit devenir telle que le séquençage sera gratuit en contrepartie de services sur la séquence. Mais les applications seront sans doute tournées d'abord vers le séquençage de bactéries et virus, en appui de situations cliniques compliquées, pathologies infectieuses complexes en particulier respiratoires. Cela n'implique pas la mort dans l'immédiat des autres technologies. Les puces ont le défaut de ne pouvoir répondre qu'à une question posée. Aussi leur avenir semble limité.*

Pierre GODEAU (Q) : Les progrès en matière d'agents de contrastes, permettant une analyse moléculaire nécessiteront-ils des appareillages IRM dédiés ou seront compatibles avec les appareillages actuels ?

(R) : *Les travaux sont effectués en fonction d'imageurs standards, de 3 Tesla, peut-être de 7 mais ce sont les séquences et les logiciels d'acquisition, de quantification et de représentation qui seront modifiés, avec sans doute*

*superposition d'informations d'où une imagerie de lecture plus compliquée que celle qui est faite actuellement, correspondant précisément à une représentation anatomique.*

Alain BOUDET (Q) : Il a été fait mention d'une pénétration limitée des micro- et nano- dans le domaine du diagnostic *in vitro*. Elle paraît devoir être imputée au fait que ces procédés sont mis en avant par une approche technologique (techno push) et non par une approche de marché commercial (market push). A propos de l'évaluation de la résistance de bactéries aux antibiotiques, quelle est la valeur ajoutée du dispositif proposé par Biomérieux par rapport aux approches classiques ?

(R) : *Actuellement, avec les méthodes classiques,, il faut plusieurs jours pour avoir une réponse. La méthodologie proposée permet de travailler en 3 à 4 heures.*

France NORMAND-PLESSIER, (C) : Un projet collaboratif a été monté pour aider le développement des quelques 80 PME travaillant dans le domaine des nanos. Or seul Guerbet et 4 autres entreprises ont répondu. Cette résistance des autres entreprises paraît devoir être expliquée par diverses raisons, manque de disponibilité, insuffisance de motivation et de bénéfice à espérer.

<p align="center"><b>3<sup>ème</sup> SESSION : PRÉSIDIÉE PAR EDWIN MILGROM DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE CONSACRÉE AUX AVANCÉES DANS LE DOMAINE DU MÉDICAMENT</b></p>
---

**« Les nanocapsules lipidiques : une nouvelle plate-forme de nanomédecine en Oncologie »**

**Pr Jean-Pierre BENOÎT**, UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé, Pharmaceutique, Biopharmacie (Université d'Angers)

Le marché des médicaments anticancéreux est le 3<sup>ème</sup> plus important derrière les marchés du cardiovasculaire et du système nerveux central ; il est actuellement en pleine expansion avec un chiffre d'affaires d'environ 85 milliards de dollars en 2010. Malgré ces chiffres, ce marché est loin d'être mature. L'efficacité des anticancéreux qui reste souvent limitée et l'impact sociétal du cancer font que de nombreuses sociétés pharmaceutiques voient ce marché comme une source de revenus importants. C'est dans ce contexte que l'on a vu apparaître de nombreuses innovations galéniques pour l'administration des médicaments cytotoxiques. Le formulateur a conçu de nouveaux implants, des microsphères, des gels *in situ*, etc... mais la grande majorité des innovations vient des nanotechnologies pour constituer ce que l'on appelle maintenant les nanomédecines. Les buts recherchés par rapport aux présentations galéniques conventionnelles sont multiples : apporter un confort au malade, assurer une meilleure observance, prévenir la dégradation prématurée d'un principe actif, améliorer l'efficacité thérapeutique en jouant soit sur la cinétique de libération du principe actif concerné, soit sur sa biodistribution, soit sur ces deux volets en même temps.

Au sein de l'Unité Inserm U 646, nous avons récemment développé une nouvelle génération de nanocapsules, les nanocapsules lipidiques, dont la structure s'apparente à celle des lipoprotéines. Le principe de leur formulation repose sur la température d'inversion de phase d'une émulsion. Leur faculté d'inhiber les pompes d'efflux en font des vecteurs particulièrement intéressants pour traiter des tumeurs chimiorésistantes telles que le glioblastome. On peut également tirer partie de cette propriété pour permettre l'absorption par voie orale d'agents anticancéreux qui normalement ne sont pas résorbés par cette voie. Leur surface fonctionnalisable se prête au greffage de ligands d'intérêt permettant par exemple un certain tropisme vers le cerveau après administration systémique. Ces nanocapsules peuvent également permettre d'envisager des stratégies de radiothérapie *in situ*, qui sont extrêmement prometteuses dans le cadre du traitement du glioblastome. Enfin, malgré leur petite taille (environ 50 nm), il est possible d'incorporer des acides nucléiques et de transfecter des cellules, ce qui ouvre des perspectives en thérapie génique.

### **Questions / Réponses / Commentaires**

Patrick BOISSEAU (Q) : La biodistribution et la pharmacocinétique de nanocapsules sont-elles différentes selon qu'elles sont ou non fonctionnalisées avec des anticorps ?

(R) : *Il n'y a pas de différences d'accumulation in vitro alors que celle-ci est très différenciée in vivo.*

Q : l'effet EPR est-il présent chez l'Homme ?

(R) : *Cet effet est tumeur dépendante, en fonction de la vascularisation propre au type de tumeur, par exemple différence entre tumeur du sein ou du pancréas pour lesquelles il n'y a pas d'accumulation. Cet effet est aussi fonction du développement de la tumeur.*

Edwin MILGROM (Q) : Votre scepticisme sur la possibilité d'adressage actif dans les tumeurs peut-il être développé ? N'est ce pas dû à un problème de quantité délivrée ?

(R) : Cette difficulté est partagée par d'autres chercheurs mais ne doit pas entraîner le rejet du ciblage. Au delà de l'accumulation, le ligand apporte un avantage en terme de cytotoxicité à défaut d'accroître l'efficacité. Il faut encore travailler sur cette capacité de ciblage par ligand.

Pour l'aspect quantitatif, il est sûr que l'aspect dose reste important mais dans le cadre classique des molécules à action anticancéreuse ce n'est pas la présence d'un ligand spécifique qui va améliorer le passage dans la tumeur. Celui-ci résulte d'un effet EPR.

### **« Ciblage passif et actif de nanomédicaments »**

**Pr Véronique PRÉAT**, Faculté de Pharmacie et des Sciences Biomédicales, Institut de recherche des médicaments (LDRI), Université Catholique de Louvain (Belgique)

Les nanomédicaments sont des systèmes complexes à l'échelle nanométrique composés d'au moins deux composants dont l'un est la substance active. Les autres composants sont des lipides ou des polymères qui lui sont conjugués ou qui l'encapsulent. Les nanomédicaments peuvent (i) servir de support pour solubiliser les médicaments peu solubles ou protéger les médicaments fragiles et (ii) modifier la pharmacocinétique du médicament pour diminuer sa toxicité et/ou augmenter son efficacité. Ils s'avèrent particulièrement prometteurs pour l'administration de molécules anticancéreuses. Le concept de nanovecteurs a évolué avec le temps. La première génération des liposomes à base de lipides est encore commercialisée pour diminuer les effets secondaires du médicament encapsulé (par exemple, la doxorubicine), mais elle ne permet pas une pharmacocinétique optimale en raison de l'absorption élevée par le système réticuloendothélial. La deuxième génération a été pégylée en surface pour fournir une furtivité aux nanoparticules et prolonger la demi-vie du médicament. Ces nanomédicaments ciblent passivement une tumeur par l'effet de perméation et rétention augmentée (EPR) liée aux fenestrations présentes au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux. Les progrès suivants ont consisté à greffer à la surface des nanoparticules un ligand qui se lie spécifiquement à une cellule ou un tissu pour en cibler la délivrance. Ces systèmes sont actuellement en développement préclinique ou en début d'études cliniques, principalement pour le traitement du cancer. Ils sont activement ciblés par des ligands qui reconnaissent l'endothélium tumoral et/ou les cellules cancéreuses. Enfin, les recherches récentes s'orientent vers des nanoparticules multifonctionnelles « théranostiques » qui peuvent être exploitées à la fois pour le diagnostic ou le suivi et le traitement d'une maladie. L'application des nanoparticules polymériques chargées en molécules anticancéreuses ciblant spécifiquement les cancers par un effet passif basé sur l'effet EPR ou actif basé sur le ciblage d'intégrines sera illustrée.

### **Questions / Réponses / Commentaires**

Pierre GODEAU (Q) : En se référant à votre exposé et au précédent, l'utilisation d'agents accroissant l'angiogénèse ne serait-il pas à recommander lors de traitement comportant l'utilisation de nanoparticules accédant aux cellules tumorales *via* l'endothélium en suivant une démarche inverse de celle qui est préconisée avec une association d'antiangiogénique au traitement antitumoral ?

(R) : C'est effectivement un sujet de travail actuel.

Edwin MILGROM (Q) : Que pensez-vous des possibilités d'emploi des CI-RNA ? Sur un plan théorique cela permettrait un traitement personnalisé en agissant sur l'oncogène qui est précisément activé chez le malade à traiter.

(R) : Il m'était impossible d'en parler faute de temps. En quelques mots, les CI-RNA permettent l'extinction d'expression d'un gène ce qui est potentiellement intéressant si on peut agir sur les gènes en cause dans le développement tumoral. Le problème est de les protéger de leur dégradation après administration. L'inclusion dans des nanovecteurs avec une capacité de ciblage qui permet de les protéger en améliorant la distribution est à l'étude. Quelques rares essais cliniques sont en cours mais il est trop tôt pour conclure.

### **« Nanotechnologies et intérêt clinique en cancérologie »**

**Pierre ATTALI**, Directeur Général Délégué, Stratégie et Affaires médicales de BioAlliance Pharma (Paris)

Les nanotechnologies sont en plein essor dans le développement des médicaments. Les applications des nanotechnologies en cancérologie sont diagnostiques et thérapeutiques. Dans le domaine du diagnostic, les nanotechnologies sont développées avec l'objectif de détecter plus précocement les tumeurs et d'évaluer précisément l'extension locale et à distance du cancer permettant d'adapter le traitement au stade de la maladie. Leur utilisation en thérapeutique progresse et les formulations galéniques diverses qu'elles autorisent devraient permettre un meilleur ciblage des traitements anticancéreux, de contribuer à surmonter les résistances aux

traitements qu'il s'agisse de chimiothérapie ou de radiothérapie, et d'améliorer la tolérance des traitements anticancéreux.

Le développement de nanoparticules pourrait permettre de redonner une 2ème vie à des médicaments oubliés ou peu utilisés, pour obtenir des nanomédicaments très actifs et apportant un bénéfice thérapeutique majeur. Leur développement n'échappe cependant pas aux problèmes habituellement rencontrés tant sur un plan industriel que surtout clinique. Quelques exemples seront présentés.

Il s'agit d'évoquer l'apport de l'emploi de nanoparticules en matière de traitements anticancéreux. Un exemple en radiothérapie, avec l'emploi de nanoparticules de dioxyde d'hafnium. L'efficacité de la radiothérapie est accrue par un effet multiplicateur : l'interaction du rayonnement avec le dioxyde d'hafnium libère une plus grande quantité d'électrons que celle qui est générée par interaction avec une molécule d'eau.

Quelle est la place des nanovecteurs dans l'évolution de la chimiothérapie anticancéreuse ? L'une des difficultés à vaincre pour celle-ci réside dans la chimiorésistance due à la mise en jeu de gènes désignés par l'expression « Multi Drug Resistance (MDR) ».

L'emploi de doxorubicine associé dans un complexe nanoparticulaire présente plusieurs avantages :

- facilitation du transport dans les cellules cancéreuses,
- masquage de la doxorubicine aux pompes qui rejettent la molécule hors des cellules tumorales d'où une présence prolongée donnant un accroissement de l'effet cytotoxique et réduction des doses à donner ce qui améliore la tolérance au traitement.

En conditions *in vitro* on observe un accroissement de la cytotoxicité, IC 50 diminuée, par rapport à la doxorubicine seule sur divers modèles de cellules résistantes. En condition *in vivo*, sur un modèle de métastases hépatiques chez la souris, le complexe doxorubicine/nanoparticules démontre un avantage marqué sur la doxorubicine seule, avec diminution du nombre de métastases avec 70% de survie contre 0% à 34 jours. Les études de distribution montre que la distribution est très différente selon la formulation et la nature de nanoparticules associées à la doxorubicine. Avec possibilité de choix en fonction du mode d'administration : injection intratumorale, topique en cours de chirurgie, par voie intraveineuse.

Du point de vue clinique, quelles sont les conséquences de l'emploi de doxorubicine en association avec des nanoparticules ? Une première étude sur patients avec des cancers hépatiques caractérisés par leurs chimiorésistances. En phase 1, les résultats obtenus ont été intéressants après administration en bolus dans l'artère hépatique. Les essais en phase 2 ont montré une survie très significative mais ont été interrompus à la suite de décès précoce de 24 pour cent des patients par insuffisance respiratoire aigue imputable à une toxicité pulmonaire. Ceci a entraîné un retour vers des études précliniques pour analyser cet effet en prêtant attention à la dose et à la vitesse d'administration. Les études sur le rat ont montré que l'association de doxorubicine avec des formes particulières présente un profil de toxicité différente de celle de la doxorubicine seule, avec des effets liés à la dose et à celle de la vitesse d'administration.

En conclusions, les applications thérapeutiques des nanotechnologies sont prometteuses mais il faut s'assurer que le risque clinique n'est pas augmenté en même temps que le bénéfice. Le passage à la formulation nanoparticulaire amène à un médicament totalement nouveau par rapport à la molécule ancienne.

## Questions / Réponses / Commentaires

Edwin MILGROM (C) : Cette conclusion s'accorde parfaitement avec une recommandation formulée dans le rapport de l'Académie Nationale de Médecine, insistant sur la nécessité de reprendre complètement les études de toxicité lors du passage à une formulation « nanoparticulaire ».

Jean-Paul TILLEMENT (Q) : Quelle est la part du polymère et de la doxorubicine dans le blocage de la pompe d'efflux ?

(R) : Réponse difficile car il n'y a qu'une ou deux autres molécules qui peuvent être introduites dans cette nanoparticule.

(Q) : Les pompes d'efflux sont-elles plus actives dans les cellules cancéreuses ?

(R) : Elles sont nettement plus actives dans les cellules cancéreuses, avec une surexpression du gène.

Christophe JUNOT (Q) : Avez-vous observé une corrélation entre les concentrations plasmatiques et locales de doxorubicine et la toxicité, aussi bien chez l'homme que chez le rat ?

(R) : Il n'y a pas de différence dans la pharmacocinétique clinique des deux formes de doxorubicine, libre ou associée. Les études de concentration n'ont pas été faites chez l'homme et sont en cours chez l'animal.

**« Nanotechnologies et neurologie : l'exemple de Clinatec »**

**Pr François BERGER**, *Biologie cellulaire, Université Joseph Fournier (Grenoble)*

Le centre de recherche CLINATEC a pour origine un besoin biomédical et sociétal majeur pour mieux traiter et diagnostiquer les pathologies neurologiques ainsi que l'opportunité des micro-nano-technologies pour mettre en place une médecine moins invasive, plus efficace et non lésionnelle préparant un changement de paradigme au même titre que les thérapies ciblées en cancérologie. La cancérologie a pu bénéficier d'avancées thérapeutiques majeures, en partie grâce à l'accessibilité des tissus tumoraux permettant un décryptage des mécanismes physiopathologiques et la mise en place d'une médecine nouvelle ciblée et de plus en plus personnalisée. Le cerveau au contraire est peu accessible et fonctionnel ce qui explique un retard considérable en termes thérapeutiques comme cognitifs. La neurostimulation a ouvert la voie pour un nouvel abord des pathologies du système nerveux central : Al BENABID a montré que la neurostimulation à haute fréquence pouvait induire un effet thérapeutique majeur, réversible et donc non lésionnel pour traiter les principaux symptômes de la maladie de Parkinson. Ces résultats ont été confirmés au travers le monde et étendu à d'autres pathologies comme les dystonies, les pathologies psychiatriques et peut être bientôt la maladie d'Alzheimer. Un autre progrès a été celui des micro-nano-technologies qui nous apportent des possibilités de miniaturisation et de multifonctionnalités pleines de perspectives pour la mise en place d'une véritable « micro-nano-médecine » pour le cerveau.

La conjonction d'un centre de réputation internationale dans le domaine des neurosciences et d'un centre aussi unique dans le domaine des micro-nano-technologies nous a incités, après un travail commun en montrant la faisabilité, à réunir ingénieurs, médecin et biologistes dans un même centre sur le site du CEA-LETI mais aussi en étroite connexion avec le CHU, l'INSERM et l'université. Les objectifs et la spécificité de CLINATEC sont de développer des dispositifs médicaux innovants implantés à l'interface avec le vivant, d'anticiper l'étude de leur biocompatibilité et d'accélérer leur preuve de concept clinique chez les patients dans les meilleures conditions de sécurité. CLINATEC est aussi un hôtel à projet ouvert aux projets académiques comme industriels et à d'autre localisation que le système nerveux central. Trois exemples de projet en cours seront présentés, incluant le projet interface cerveau machine, le projet interface cerveau biomarqueurs et le développement de stratégie innovantes pour la délivrance localisée de médicaments.

A terme, une authentique médecine théranostique.

\* \* \*

L'ouverture du centre CLINATEC est prévue en septembre prochain. Il est orienté vers la neurologie et concerne un tissu particulier dont l'activité dépend d'une organisation en réseau avec un jeu complexe de transmissions électriques et chimiques, une faible capacité de régénération, une nécessité d'approches et de thérapies non lésionnelles. On doit faire face, comme en cancérologie, à une absence totale de biomarqueurs d'où la recherche de voies d'accès au tissu malade. Le centre CLINATEC a été motivé par ce besoin médical majeur d'agir sur les maladies neurodégénératives. Une étape pionnière a été celle du Pr A. Benabid en introduisant la technique de stimulation du noyau subthalamique pour supprimer l'expression des symptômes de la maladie de Parkinson.

En médecine, l'apport des nanotechnologies est considéré comme majeur pour augmenter l'efficacité des dispositifs implantés et en étendre les domaines d'application. Cela suppose de réunir des compétences diversifiées.

Les objectifs de CLINATEC sont :

- la mise en place d'un centre de niveau international capable d'assurer la validation de dispositifs médicaux innovants et implantables pour faire face à des pathologies ;
- de répondre aux besoins d'évaluation de biocompatibilité et de preuve de concepts cliniques ;
- favoriser la croissance des industries de dispositifs médicaux et de micro-nanotechnologies ;
- de constituer un hôtel à projets.

Cela implique le regroupement de laboratoires, comprenant des secteurs biotechnologique, préclinique avec des possibilités d'imagerie, de biologie moléculaire, d'études électrophysiologiques et comportementales, et un secteur clinique étroitement lié au CHU, avec des capacités d'imageries multimodales, d'investigations biologiques et une capacité opératoire de haute technicité.

Deux projets ont été lancés avant même l'ouverture du bâtiment. Le premier porte sur la réalisation d'une interface « cerveau-machine » pour répondre aux besoins de tétraplégiques. Un implant avec des capteurs d'activité cérébrale liée à la motricité doit assurer le pilotage d'effecteurs après un traitement adéquat des signaux recueillis. L'étude préclinique sur primate non-humain porte sur la biocompatibilité de l'implant sans provoquer de lésion, difficulté levée avec une amélioration du recueil de l'électrocorticogramme par des nanotubes, l'analyse des signaux recueillis pour détecter la signature neuronale. Au passage, la découverte d'un effet stimulant de ces nanotubes de carbone sur la production de cytokines, ouvre la voie à des nanomatériaux capables de moduler la

régénération cellulaire dans le cerveau, peut-être le début d'une médecine régénérative. Le deuxième projet concerne la mise au point d'une interface « cerveau-biomarqueurs » avec des possibilités d'analyse *in situ*, au niveau d'une sonde à base de silicium introduite dans la structure cible, comme le noyau subthalamique au moment d'une intervention neurochirurgicale. Il devient possible de réaliser une analyse protéomique *in situ*, avec une détermination dans l'environnement cellulaire d'une structure cérébrale. A terme, constitution d'une microbanque cérébrale avec des nanobiopsies. Cela ouvre aussi la possibilité d'analyser les effets de l'environnement cellulaire immédiat sur l'origine d'un processus neurodégénératif, sur son évolution.

D'autres développements liés à la rencontre entre disciplines qui ne se comprennent pas *a priori* mais peuvent ensuite s'enrichir mutuellement après un temps d'accoutumance.

Pour conclure, les nanotechnologies ne pourront se développer que si les craintes des citoyens sont prises en compte au même titre que les besoins des patients. Une mauvaise perception sociétale serait à l'origine de blocages. Les neurochirurgiens ont connus un épisode extrêmement malheureux, celui de la lobotomie, avec la dérive d'une approche fonctionnelle apparaissant d'abord comme bénéfique. En restant dans le cadre médical, il faut suivre les règles de régulation déjà existantes en matière d'essais cliniques, avec une réglementation stricte de manière analogue à celle qui existe pour les médicaments. Il faut mettre en place des mécanismes efficaces d'interactions précoces avec la société dès le départ dans les laboratoires de recherche, réfléchir aux impacts sociétaux de petits progrès qui rentrent dans la pratique quotidienne à proximité du lit du malade en ne tombant pas dans une perspective fantasmagorique de science fiction, source de craintes infondées qui empêcheraient une innovation rentrant vraiment dans le réel. En tout cas, l'évolution de la médecine avec une convergence technologique changera le rapport du médecin avec le malade. Cependant, le besoin d'une dimension humaine de la médecine demeurera une nécessité. Ces innovations technologiques ne doivent pas faire oublier la nécessité d'une expérimentation préclinique soutenue, avec mise en place de modèles animaux, entre autres sur le primate non-humain, plus satisfaisants que les modèles actuels. Cet effort devrait permettre de résoudre une contradiction actuelle dans le cas des glioblastomes, incurables chez l'homme en dépit de résultats positifs sur des modèles animaux encore trop simplistes. Ensuite, il faudra une meilleure définition de protocoles cliniques de phase « 0 » en employant des outils d'imagerie, d'investigation biologique, permettant de mieux prévoir l'efficacité comme les effets indésirables en travaillant sur de toute petites cohortes de malades pour ne pas se trouver dans l'obligation, au cours des phases suivantes, d'arrêter des essais cliniques de grande ampleur.

### Questions / Réponses / Commentaires

Jean-Marc GROGNET (Q) : La réalisation des interfaces « cerveau-machine », ne pourrait-elle pas comporter simplement des enregistrements de type électroencéphalographique afin de s'affranchir de la nécessité d'une implantation d'électrodes ?

(R) : *La complexité des signaux neuronaux à décoder pour aboutir à une bonne qualité de mouvements dans l'espace, sans même aller jusqu'à un objectif comme l'activation d'un exosquelette, suppose un recueil par un implant mis en place avec précision au niveau de la partie spécifique du cortex moteur. Aussi, dans l'immédiat, rester très prudent dans les annonces.*

Henri-Philippe HUSSON (Q) : Comment sélectionner les malades pouvant bénéficier de ces moyens ?

(R) : *C'est une question très importante nécessitant la mise en place d'un comité élargi avec des rééducateurs pour choisir les patients, apporter une information détaillée en veillant à ce qu'elle soit bien comprise par les patients pour aboutir à un consentement informé en sachant que dans une première étape l'amélioration ne sera pas majeure.*

Bruno GOGLY (Q) : Est ce que Clineve restera ciblé sur les pathologies cérébrales ou doit s'ouvrir vers d'autres pathologies ?

(R) : *Clineve est déjà un centre ouvert, avec des collaborations externes, par exemple avec l'Institut de la Vision, ou encore vers des pathologies cancéreuses. Il restera focalisé sur le problème des interfaces avec la pathologie et non dans des domaines tels que ceux de la vectorisation.*

### « La fonctionnalisation de la surface du titane avec des peptides spécifiques »

**Pr Frédéric CUISINIER**, Directeur du Laboratoire de Biologie santé et Nanosciences, Université Montpellier 1

Ces dernières années, le développement des nanosciences a permis de nombreuses relations entre les disciplines scientifiques et les disciplines cliniques. Nous réalisons dans ce travail la fonctionnalisation de l'alliage de titane (Ti6Al4V) pour la conception de nouveaux biomatériaux. Le titane Ti6Al4V est utilisé pour la réalisation des cols implantaires et a montré d'excellentes caractéristiques chimiques, mécaniques, et surtout sa biocompatibilité. Sa fonctionnalisation avec des peptides permettant l'adhésion des cellules épithéliales gingivales permettrait une meilleure étanchéité autour de l'implant. La technologie choisie pour élaborer des peptides spécifiques est de combiner la méthode de « phage-display » avec une procédure de criblage biologique basée sur la sélection

d'affinité. Nous avons isolé un peptide spécifique à cet alliage. Les peptides ainsi sélectionnés et testés permettront alors une bio-fonctionnalisation de l'alliage Ti6Al4V des implants dentaires.

### Questions / Réponses / Commentaires

Bruno GOGLY (Q) : Après avoir cherché des peptides pour la partie épithéliale, en cherchez vous pour la partie conjonctive ?

(R) : *Il n'est pas sûr que faire adhérer des fibroblastes soit une bonne stratégie.*

Bruno GOGLY (Q) : Et pour la partie osseuse, en cherchant à améliorer la cicatrisation osseuse ?

(R) : *On peut employer des biomatériaux associés à des facteurs de croissance pour gagner un peu dans la cicatrisation donc en confort. Mais le problème majeur en implantologie réside dans la périodontite avec le risque d'émergence d'une nouvelle flore allant se développer à la surface de l'implant. D'où notre focalisation pour l'interface la plus superficielle pour prévenir tout risque de pénétration bactérienne.*

### Conclusions

**Henri-Philippe HUSSON**, *Président de l'Académie nationale de Pharmacie*

Le Président se félicite de l'efficace collaboration inter académique sur un sujet de grande innovation aux multiples facettes. L'état des lieux a été dressé par les deux premiers conférenciers ce qui a permis des développements plus ciblés par les conférenciers suivants. La mise en place de structures comme NanoInnov ou Clinattec met en évidence l'importance de la multidisciplinarité et de l'ouverture entre diverses structures de recherche, le CEA et l'industrie que ce soit dans la mise au point de matériels et matériaux, ou dans la recherche de dispositifs médicaux pouvant servir à établir une interface cerveau-machine. L'exposé consacré aux produits de contraste met en évidence l'évolution considérable de ces produits dépassant le seul objectif de l'amélioration du contraste pour aboutir à des possibilités d'imagerie plus fonctionnelle et plus informatrice sur la pathologie. L'application des nanotechnologies au domaine de l'analyse biologique et bactériologique permet d'accéder plus rapidement et plus précisément à la caractérisation de bactéries, y compris pour leur capacité de résistance aux antibiotiques. Ensuite ont été évoqués les aspects thérapeutiques, en particulier dans le domaine de la cancérologie, avec introduction de molécules peu solubles dans des nanovecteurs pouvant faire l'objet de ciblage passif ou actif. A noter la filiation entre le laboratoire universitaire d'Angers et une start-up. L'accent a aussi été mis sur l'intérêt du masquage, vis-à-vis des mécanismes de rejet, action MDR, d'une molécule à capacité anticancéreuse. Cependant l'association de la molécule fait apparaître un nouveau type d'effets indésirables graves, illustrant la nécessité d'études toxicologiques complètes dès qu'il y a nouvelle formulation d'une molécule dans une forme nanovectorisée. Pour terminer, le dernier conférencier a présenté un concept très nouveau intervenant dans le domaine de l'implantologie dentaire.

En conclusion, on observe en France des avancées significatives dans le domaine des nanotechnologies et des nanomatériaux tout en considérant la nécessité de nouvelles connaissances à acquérir sur les aspects toxicologiques.

Remerciements à l'assistance et en particulier aux nombreux participants extérieurs aux académies.

\* \*  
\*