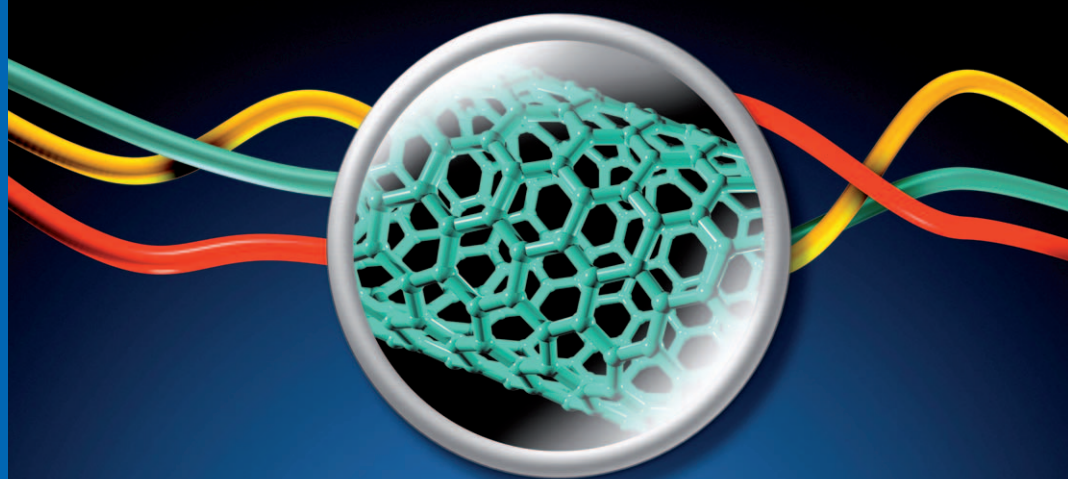


# R É A L I T É S INDUSTRIELLES

FÉVRIER 2010 • PRIX : 23 €

Des nano-  
technologies  
à la biologie  
de synthèse

Des nanotechnologies à la biologie de synthèse



UNE SÉRIE DES

## ANNALES DES MINES

FONDÉES EN 1794

ISSN 1148.7941

ISBN 978-2-7472-1642-5



9 782747 216425

FÉVRIER 2010



Editions  
**ESKA**

# É d i t o r i a l

**Pierre Couveinhes**

**D**e l'avis général, les nanotechnologies comptent au nombre des disciplines clés susceptibles de bouleverser notre vie quotidienne dans le futur. Alors que ces technologies donnent lieu actuellement à un débat public parfois mouvementé, les *Annales des Mines* leur consacrent ce numéro de *Réalités industrielles*, après avoir publié récemment plusieurs articles sur ce sujet (1).

La première partie de ce numéro est dédiée aux ruptures technologiques susceptibles d'intervenir dans un avenir plus ou moins proche. Un accent particulier est mis sur la biologie de synthèse, un des domaines où les technologies à l'échelle nanométrique trouvent (et trouveront) leurs applications les plus avancées et les plus spectaculaires : celles-ci vont de la bio-production de carburants et de médicaments à la réalisation de capteurs permettant de réduire les coûts de traitement de l'eau, en passant par la réalisation de dispositifs innovants pour la réhabilitation des sols pollués... La micro-électronique, quand à elle, est entrée dans le monde des nanotechnologies depuis déjà une dizaine d'années, mais des développements en cours pourraient conduire, à terme, à une approche totalement nouvelle du traitement de l'information.

Ces technologies émergentes sont d'ores et déjà utilisées dans certaines industries, mais cela ne va pas sans quelques difficultés : les entreprises concernées doivent s'organiser de manière adéquate afin d'acquérir les connaissances nécessaires et de développer les partenariats utiles ; elles doivent aussi obtenir l'agrément pour leurs produits, ce qui n'est pas simple, les normes et réglementations en vigueur n'étant, encore à ce jour, que rarement adaptées aux technologies émergentes.

Or, si l'on veut éviter des réactions de rejet similaires à celles dont les OGM font l'objet, il est essentiel que des garanties adéquates puissent être apportées en matière d'impact des « nanos » tant sur les consommateurs que sur l'environnement.

Cela exige, en premier lieu, de donner des définitions précises des produits et des technologies concernés, en établissant un langage commun : celui-ci doit impérativement être défini au niveau mondial, afin d'éviter que le monde des « nanos » ne s'édifie sur le modèle de la Tour de Babel ; c'est ainsi qu'un groupe de travail commun à l'ISO et à l'IEC a entrepris l'établissement d'une nomenclature des nanotechnologies qui a donné lieu à la publication d'un premier document, en août 2008.

---

(1) Notamment : « Risques et bénéfices des nanotechnologies : le besoin de nouvelles formes de débat social » par William Dab *et al.* dans *Responsabilités et Environnement* n° 55 de juillet 2009 et « De l'incertitude-obstacle à l'incertitude productive, ou comment traiter les risques potentiels des nano-objets ? » de Brice Laurent dans *Responsabilités et Environnement* n° 57 de janvier 2010.

Parallèlement, il convient de développer une métrologie adaptée qui permette de caractériser les produits. Mais il faut aussi mettre au point, à l'intention des industriels, des équipements et une méthodologie garantissant une qualité régulière, cohérente avec l'objectif d'un développement durable.

Enfin, il est indispensable d'assurer une bonne transparence en matière d'innovation, en veillant à ce que les consommateurs disposent des informations nécessaires pour opérer des choix responsables. Cela passe par un étiquetage adapté, mais celui-ci peut s'avérer insuffisant (voire contreproductif) s'il ne s'adresse pas à des consommateurs suffisamment éduqués, se réduisant alors à un simple alibi pour les industriels.

En réalité, en sus de données techniques souvent rébarbatives et difficiles à interpréter, ne faudrait-il pas mentionner également les finalités et les valeurs ayant conduit à l'adoption des « nanos » ?

Cette interrogation nous conduit à une réflexion de caractère moral. Dans l'article qui clôt ce numéro, le professeur Goran Hermerén, président du Groupe européen d'éthique, préconise une démarche de précaution authentique, qui ne consiste ni à rechercher un « risque zéro », ce qui interdirait tout progrès, ni à ne rien faire, ce qui comporterait certains dangers. En effet, les nanotechnologies présentent certes des risques, mais elles peuvent aussi apporter des progrès considérables en termes d'économies d'énergie et de matières premières, ainsi que dans le domaine médical (notamment dans les pays en développement, grâce à des systèmes innovants de traitement de l'eau). Par conséquent, il convient de poursuivre les recherches scientifiques sur l'impact des « nanos » et, parallèlement, d'approfondir une réflexion sur les progrès rendus possibles et sur les valeurs à préserver (ainsi que sur leur éventuelle entrée en conflit).

Il faut prendre le temps de cette démarche, indispensable pour une bonne acceptation sociale des « nanos ».

Après tout, Jean de La Fontaine n'écrivait-il pas dans sa fable *Le Lion et le Rat*, qu'« On a souvent besoin d'un plus petit que soi », mais aussi que « Patience et longueur de temps / Font plus que force ni que rage » ?

**Rédaction**

120, rue de Bercy - Télédéc 797  
75572 Paris Cedex 12  
Tél. : 01 53 18 52 68  
Fax : 01 53 18 52 72  
<http://www.annales.org>

**Pierre Couveinhes**, rédacteur en chef  
Avec le concours de **Bruno Sauvalle**,  
ingénieur en chef des Mines

**Gérard Comby**, secrétaire général de la série  
« Réalités Industrielles »

**Martine Huet**, assistante de la rédaction

**Marcel Charbonnier**, lecteur

Comité de rédaction de la série  
« Réalités industrielles » :

**Michel Matheu**, président,  
**Pierre Amouyel**,  
**Grégoire Postel-Vinay**,  
**Claude Trink**,  
**Bruno Sauvalle**  
**Jean-Pierre Dardayrol**  
**Pierre Couveinhes**

Maquette conçue par  
**Tribord Amure**

Iconographe  
**Christine de Coninck - CLAM !**

Fabrication : **AGPA Editions**  
4, rue Camélinat  
42000 Saint-Étienne  
Tél. : 04 77 43 26 70  
Fax : 04 77 41 85 04  
e-mail : [agpaedit@yahoo.com](mailto:agpaedit@yahoo.com)

**Abonnements et ventes**

**Editions ESKA**  
12, rue du Quatre-Septembre  
75002 Paris  
Tél. : 01 42 86 55 73  
Fax : 01 42 60 45 35  
<http://www.eska.fr>

**Directeur de la publication :**  
Serge Kebabtschieff  
Editions ESKA SA  
au capital de 40 000 €  
Immatriculée au RC Paris  
325 600 751 000 26

Un bulletin d'abonnement est encarté  
à la fin de ce numéro.

Vente au numéro par correspondance  
et disponible dans les librairies suivantes :  
Presses Universitaires de France - PARIS ;  
Guillaume - ROUEN ; Petit - LIMOGES ;  
Marque-page - LE CREUSOT ;  
Privat, Rive-gauche - PERPIGNAN ;  
Transparence Ginestet - ALBI ;  
Forum - RENNES ;  
Mollat, Italique - BORDEAUX.

**Publicité**

J.-C. Michalon  
directeur de la publicité  
Espace Conseil et Communication  
2, rue Pierre de Ronsard  
78200 Mantes-la-Jolie  
Tél. : 01 30 33 93 57  
Fax : 01 30 33 93 58

**Table des annonceurs**

Annales des Mines : 2<sup>e</sup> - 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> de couverture

Illustration de couverture :

Modélisation de trois nanotubes de carbones.  
Au centre, magnification de la structure hexagonale  
du carbone.

Photo © Victor Habbick Visions /  
SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

## S o m m a i r e

**DES NANOTECHNOLOGIES À LA BIOLOGIE  
DE SYNTHÈSE****1 Éditorial**

*Pierre Couveinhes*

**5 Avant-propos : vers l'innovation responsable**

*Dr. Françoise Roure*

**I. Biologie de synthèse et électronique  
du futur : des ruptures technologiques en  
perspective****8 La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis**

*Professeur François Képès*

**15 Biologie de synthèse : une structuration rapide du paysage technologique,  
scientifique et institutionnel international qui requiert un investissement  
public à la hauteur des enjeux**

*Dr. Françoise Roure*

**21 Les apports des nanotechnologies à l'électronique du futur**

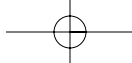
*Michel Brillouët*

**II. Des applications industrielles innovantes****30 L'apport des nanotechnologies à l'innovation ouverte et responsable d'un  
groupe industriel**

*François Monnet*

**39 Les nanoparticules thérapeutiques : une voie novatrice pour la radiothérapie  
appliquée à la cancérologie**

*Elsa Borghi, Patricia Saïd, Agnès Pottier et Laurent Lévy*



---

### **III. Le rôle central de la métrologie et de la normalisation**

- 48 **La terminologie des nanotechnologies au cœur des processus normatifs**  
*Daniel Bernard*
- 54 **La métrologie, outil du management de la qualité totale dans les industries des nanotechnologies**  
*Jean-Marc Aublant*
- 63 **La maîtrise du risque « nano », enjeu majeur pour l'industrie européenne  
Une approche d'entrepreneurs**  
*Patrick Chéenne*

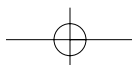
### **IV. De l'éthique à l'étiquetage : l'offre de nanoproduits à l'épreuve des exigences sociétales**

- 68 **De la transparence dans l'innovation**  
*Bernadette Bensaude-Vincent*
- 74 **Questions éthiques soulevées par les nanotechnologies**  
*Professeur Göran Hermerén*
- 83 **Résumés étrangers**

---

*Ce numéro a été coordonné par Françoise Roure*

---



# Avant-propos

## Vers l'innovation responsable

par Dr. Françoise ROURE\*

DES NANOTECHNOLOGIES  
À LA BIOLOGIE  
DE SYNTHÈSE

Ce numéro de Réalités industrielles est dédié à l'analyse des conditions d'assimilation de certaines technologies nouvelles par le paysage industriel, dans un contexte où, émanant de différentes composantes du corps social, des questionnements motivés par les limites des connaissances scientifiques et technologiques, ainsi que par l'insuffisance de recul en matière d'études d'impacts toxicologique et éco-toxicologique de ces technologies, se font jour dans l'espace public.

Parmi ces conditions d'assimilation figure, à une position clé, celle d'une innovation industrielle responsable, nécessaire à l'obtention d'une confiance informée et durable de la société civile, notamment des investisseurs et des consommateurs.

Le cadre réglementaire qui régira les technologies émergentes à capacité transformationnelle forte (telles que les nanotechnologies et, dans leur prolongement, la biologie de synthèse) n'est pas encore écrit. De la qualité de ce cadre et des principes d'éthique et de gouvernance qui l'inspireront, dépendront les possibilités de progrès et d'en partager les bénéfices, à commencer par les créations d'emplois induites, si nécessaires en cette phase de transition industrielle dans laquelle la France est entrée, ainsi que par le dépassement de frontières environnementales et thérapeutiques qu'avaient pratiquement atteintes nos processus industriels hérités du XX<sup>e</sup> siècle.

Si la normalisation internationale et les questions de terminologie sont utiles tant à l'écriture des cadres juridiques qu'à la rationalisation de la production industrielle et à l'innovation responsable, des questions de

gouvernance internationale sont d'ores et déjà débattues sur le plan intergouvernemental, car les modes d'anticipation des conflits à venir (conflits commerciaux, conflits de propriété intellectuelle, conflits de valeurs, conflits autour de la répartition des pouvoirs institutionnels et des marchés) dépassent largement les cadres nationaux ; ainsi, certains acteurs industriels mondialisés recourent d'ores et déjà à l'acquisition d'innovations, voyant dans cette acquisition une forme parmi d'autres de l'innovation ouverte...

Le *Premier dialogue international pour le développement responsable des nanosciences et des nanotechnologies*, connu également sous le nom de *Processus d'Alexandria*, fut convoqué sur décision du responsable de l'initiative nationale pour les nanotechnologies (NNI) de la Fondation nationale pour la recherche (NSF) des Etats-Unis. Modéré par l'Institut Meridian, il s'est tenu à Alexandria (dans l'Etat de Virginie), les 17 et 18 juin 2004, avec la participation de représentants de 25 pays et de la Commission européenne.

Cette première réunion avait pour objet de poser clairement les problèmes de toxicologie et d'éco-toxicologie soulevés par la fabrication industrielle de nanoparticules dites de première génération et de partager les connaissances sur l'état de l'art, les risques et leurs perceptions, les réglementations en vigueur ou en préparation, ainsi que sur la communication en la matière, en direction du grand public (les Etats-Unis redoutaient alors que l'Union européenne n'adoptât une attitude

\* Présidente de la section « Technologies et Société » – Conseil général de l'industrie, de l'énergie et des technologies.



comparable à celle qui avait été la sienne en matière d'OGM et n'interdit le commerce international et l'accès au marché européen de produits incorporant des nanoparticules de synthèse).

Ce *Premier dialogue* a fait émerger la problématique des risques *systémiques* liés à la convergence, à l'échelle nanométrique, de technologies à capacité transformationnelle : nanotechnologies, technologies de l'information et de la communication, biologie de synthèse, neurotechnologies et sciences cognitives.

Le *Second dialogue* a eu lieu les 27 et 28 juin 2006 à Tokyo, en présence de représentants du Gouvernement japonais. Il a, lui aussi, réuni 25 pays autour de cinq thématiques précisées par rapport à la réunion d'Alexandria, en tenant compte des initiatives prises depuis 2004. Les sujets abordés ont été les suivants :

- l'impact des nanotechnologies sur l'environnement, la santé et la sûreté des processus (critères EHS) ;
- les impacts éthiques, juridiques, économiques et sociaux (suivant les critères ELSI, *Ethical, Legal and Social Issues*) des nanotechnologies et des technologies convergentes (notamment assurabilité et financement, résistance sociétale, décalage entre risque et perception des risques et impact sur la confiance des consommateurs, contentieux liés à la propriété intellectuelle...) ;
- les inégalités de préparation aux nanosciences et aux nanotechnologies par l'éducation et les politiques d'enseignement afférentes ;
- la situation des pays en voie de développement vis-à-vis des nanotechnologies (attentes particulières relatives à l'eau, à l'énergie, à l'agriculture et à la santé, notamment) ;
- la mise en place de normes applicables aux nanotechnologies et à leurs produits (terminologie, caractérisation des propriétés, tests et protection des personnels et des installations, aspects environnementaux de long terme).

Parmi les apports du *Second dialogue international responsable* figurent deux points cruciaux : le premier apport consiste en la reconnaissance conjointe de la nécessité de consacrer une part plus importante des budgets (publics et privés) aux recherches portant sur la connaissance des risques liés aux générations successives de nanoparticules et de systèmes hétérogènes nanostructurés ; le second apport consiste, quant à lui, en l'expression de l'utilité d'aller dès que possible vers une prise en compte des impacts sociétaux de la banalisation des nanotechnologies et des technologies convergentes, afin de favoriser la réduction des écarts entre les risques et leur perception et de définir des politiques publiques harmonisées et cohérentes. Dans ce dernier domaine, une coopération institutionnelle internationale est éminemment souhaitable.

Le *Troisième dialogue*, qui s'est tenu à Bruxelles les 11 et 12 mars 2008, devait voir l'Union européenne s'efforcer de créer une situation irréversible par la perspective de la constitution d'outils-soutiens pour la coopération institutionnelle internationale, l'idée étant de commencer par ce qui paraît le moins contestable et le plus

accessible à des budgets publics. L'institutionnalisation du *Dialogue* au moyen d'une déclaration conjointe resta néanmoins à l'état d'objectif futur et les représentants des Etats membres de l'Union européenne se sont prononcés en faveur de la poursuite du dialogue sous ses formes actuelles, jusqu'à ce que cet objectif se soit concrétisé.

Les sujets sélectionnés pour ce *Troisième dialogue* ont été les suivants :

- les progrès réalisés depuis le *Second dialogue* ;
- les infrastructures de R&D et la coopération internationale ;
- la propriété intellectuelle en matière de nanotechnologies ;
- la lutte contre une « fracture nanométrique » entre les pays ;
- l'impact des nanotechnologies sur la santé et sur l'environnement ;
- le développement responsable, l'information et les débats publics, et la gouvernance ;
- enfin, la méthodologie et l'évaluation.

Le *Troisième dialogue* a réuni 32 pays et plusieurs institutions internationales intergouvernementales relevant du système des Nations Unies, ainsi que d'autres organisations non gouvernementales, telle l'ISO. Il a permis la participation de représentants de pays n'étant ni membres, ni observateurs à l'OCDE, notamment de pays de la rive Sud de la Méditerranée, du Golfe, d'Amérique du Sud et d'Asie du Sud. Il a mis en relief l'absence de coordination, au sein du programme de travail des Nations Unies, de l'agenda relatif aux nanotechnologies en tant que technologies émergentes et diffusantes porteuses de solutions pour le développement économique durable et pour les Objectifs du Millénaire pour le Développement. Enfin, il a permis la présentation des problématiques de gouvernance mondiale des nanotechnologies (1).

Il a, toutefois, échoué en ce qui concerne l'objectif européen d'obtenir une structuration du dialogue, l'édifice (bien qu'unanimement salué) restant extrêmement fragile. Le rapport de la Commission européenne sur la mise en œuvre du plan stratégique de l'Union européenne pour les nanosciences et les nanotechnologies a souligné l'apport singulier de ce *Dialogue*, le seul qui soit réellement intergouvernemental et pleinement inclusif, parmi les différents dialogues Nord-Sud et Est-Ouest actuels.

La réunion préparatoire au *Quatrième dialogue* s'est tenue sous présidence mexicaine, avec la participation de représentants de tous les pays ayant participé à l'organisation des *Dialogues* et des réunions préparatoires aux *Dialogues*. Deux outils de coopération internationale y ont été évoqués : le premier est la constitution

(1) Contribution « *Nanotechnology global governance at the crossroads : towards a structured dialogue on nanotechnology-induced change* », par F. Roure, publié dans le rapport final, disponible en ligne sur le site de la Commission européenne : [ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/report\\_3006.pdf](ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/report_3006.pdf)

d'une base de données terminologique relative aux caractéristiques des nanoparticules de synthèse, qui serait d'un accès libre. Un second outil consisterait en l'adoption d'une méthodologie harmonisée d'évaluation multicritères des impacts des nanotechnologies et des technologies convergentes, s'appuyant sur un observatoire sociétal, et dont les pays puissent tirer parti dans la recherche d'une gouvernance appropriée aux enjeux et aux risques. Mais ce dialogue reste très fragile, car il repose sur une volonté de coopération et une vision positive des synergies, cherchant avant tout à réduire les barrières au développement en analysant lucidement les conflits et les divergences.

L'Union européenne a pris conscience des enjeux d'une coopération institutionnelle internationale la plus ouverte possible pour favoriser l'application des solutions apportées par les nanotechnologies à des défis majeurs (tels que l'environnement et le développement durable, la santé, l'emploi et la mobilité, l'avènement d'une société inclusive fondée sur la connaissance...), tout en garantissant un niveau élevé de protection qui soit à la hauteur des risques. La prise en compte de la nature systémique et de long terme de ces risques s'est déjà affirmée dans le dialogue international portant sur le développement responsable des nanosciences et des nanotechnologies.

Dans ce domaine, la France a toujours soutenu l'innovation industrielle responsable, ainsi que l'adaptation des modes de gouvernance internationale aux défis posés par ses applications en tenant compte des échecs de gouvernance rencontrés dans d'autres domaines, tels celui des organismes génétiquement modifiés (OGM). Elle a joué un rôle de précurseur et elle continuera de favoriser les initiatives européennes allant dans le sens du partage de la responsabilité entre tous les acteurs concernés, tant il est vrai que le développement industriel durable et le progrès sont dorénavant étroitement

liés à la faculté de penser, aujourd'hui, la compétitivité de demain en des termes qui soient favorables aux grands équilibres naturels et respectueux de l'éthique et des valeurs sociétales.

Les industriels (grands groupes ou PME), les consommateurs, la société civile dans son ensemble (en particulier, les scientifiques et les enseignants) ont tous quelque chose à gagner à une participation à ces différents dialogues.

Dans le domaine de la biologie de synthèse, qui est une technologie émergente, les questions d'innovation industrielle sont posées de manière plus immédiate par l'impact sur la sécurité de la dissémination d'entités biologiques. Les dialogues académiques et les forums industriels sectoriels émergent progressivement, par domaine d'application, en particulier en matière de nouvelles générations de combustibles issus du vivant.

Avec l'accélération de la circulation de l'information, en cette ère numérique qui est désormais la nôtre, et en prenant de l'avance sur le débat relatif aux nanotechnologies qui se développe, parallèlement à leurs applications industrielles, les débats publics relatifs à la biologie de synthèse anticipent déjà sur les réalisations industrielles de masse, ouvrant, pour ce qui les concerne, la voie à une action publique dédiée à l'enseignement et à la préparation aux métiers de demain, ainsi qu'à une approche renouvelée et davantage participative en matière de conception des processus industriels et des produits du futur.

Les contributions rassemblées dans ce numéro de Réalités Industrielles se sont efforcées d'apporter un témoignage vivant sur la problématique de l'innovation industrielle issue des technologies de rupture, en reflétant le point de vue personnel de leurs auteurs, issus des mondes industriel, académique, institutionnel et de l'éthique.



# La biologie de synthèse : développements, potentialités et défis

La biologie de synthèse est l'ingénierie de la biologie, une technoscience émergente se développant rapidement, et un futur poids-lourd économique. Sur son versant appliqué et industriel, il est probable que le développement de la biologie de synthèse ressemblera par sa dynamique à celui de l'industrie informatique, mais avec un décalage de trente ans. Son stade actuel évoque en effet celui de l'industrie informatique dans ses tous premiers jours.

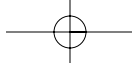
Comme la nanotechnologie, la biologie de synthèse est susceptible de changer totalement notre approche de certaines technologies clés, ouvrant ainsi la voie à une nouvelle génération de produits, d'industries et de marchés construits sur nos capacités à manipuler la matière au niveau moléculaire. Les applications potentielles de la biologie de synthèse se situent principalement dans les domaines de la santé, de l'agro-alimentaire, de l'environnement, de l'énergie et des matériaux. Même si elle a déjà concrétisé des succès, il est trop tôt pour prédire les domaines où se situeront ses applications les plus importantes.

par **François KÉPÈS\***

**S**ur le plan national, la question est donc posée de la nécessité d'investir dans ce domaine afin de jeter les bases intellectuelles et de créer les infrastructures requises permettant de capter une part de la propriété intellectuelle qui est en jeu. Cet article a pour objectif d'attirer l'attention des responsables industriels, politiques et institutionnels sur les développements, les potentialités et les défis de la biologie de synthèse. Il

examinera, en les replaçant dans leur contexte international, les options nationales en matière de développement et de gouvernance de la R&D spécifique à cette nouvelle biologie.

\* Directeur, Programme d'épigénomique, Genopole®, CNRS UPS3201, PRES UniverSud Paris



## INTRODUCTION

La biologie de synthèse a été définie par le consortium européen Synbiology (1) comme « l'ingénierie de composants et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature, et la ré-ingénierie d'éléments biologiques existants ; elle porte sur le *design* intentionnel de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension de la biologie naturelle ». Si l'accent mis sur l'ingénierie la positionne du côté du versant appliqué de la recherche, la biologie de synthèse en occupe aussi le versant fondamental, comme l'exprime un aphorisme célèbre de Richard Feynman : « Je ne comprends

rarchiquement, créer des dispositifs, des systèmes et éventuellement des organismes. Un autre axe de recherche consiste à modifier un génome naturel (c'est-à-dire l'information héréditaire d'un organisme codée dans son ADN) pour créer de nouveaux systèmes ou pour les utiliser dans des contextes nouveaux : l'on parle alors de réingénierie.

## LES SPÉCIFICITÉS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

La biologie de synthèse est un nouveau domaine scientifique et technologique qui s'appuie sur plusieurs dis-



© Sam Ogden/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« Aux États-Unis, où se mène une grande partie de la recherche dans ce domaine, le terme de “biologie synthétique” désigne une recherche combinant la biologie avec les principes de l'ingénierie afin de concevoir rationnellement et de construire des composants d'ADN standardisés et interchangeables, les “bio-briques”. Ces composants sont chacun porteurs d'une fonction de base et ils peuvent être assemblés pour hiérarchiquement créer des dispositifs, des systèmes et éventuellement des organismes. » *Stockage de « biobriques » dans un conteneur frigorifique.*

pas ce que je ne peux pas créer » (« *What I cannot create I do not understand* »).

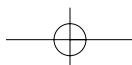
Aux États-Unis, où se mène une grande partie de la recherche dans ce domaine, le terme de « biologie synthétique » désigne une recherche combinant la biologie avec les principes de l'ingénierie afin de concevoir rationnellement et de construire des composants d'ADN standardisés et interchangeables, les « bio-briques ». Ces composants sont chacun porteurs d'une fonction de base et ils peuvent être assemblés pour, hié-

ciplines, dont la biologie, la physique, la chimie, les mathématiques, l'informatique, l'automatique et les sciences de l'ingénieur.

Elle opère généralement en trois phases successives (conception, construction et caractérisation) :

- première phase : conception rationnelle d'un nouveau composant, dispositif ou système biologique, faisant

(1) Synbiology (6<sup>e</sup> PCRD) comporte quatre partenaires, au Portugal (SPI), en Allemagne (ATG), en Grèce (CERES) et aux États-Unis (UMBC) : <http://www2.spi.pt/synbiology/>



appel à la modélisation mathématique et à la simulation informatique ; cela permet d'explorer par avance les propriétés de l'objet qui sera construit ; le recours à cette méthodologie, la complexité des objets conçus et la liberté créative vis-à-vis de la Nature (2) sont les éléments qui distinguent la biologie de synthèse du génie génétique ;

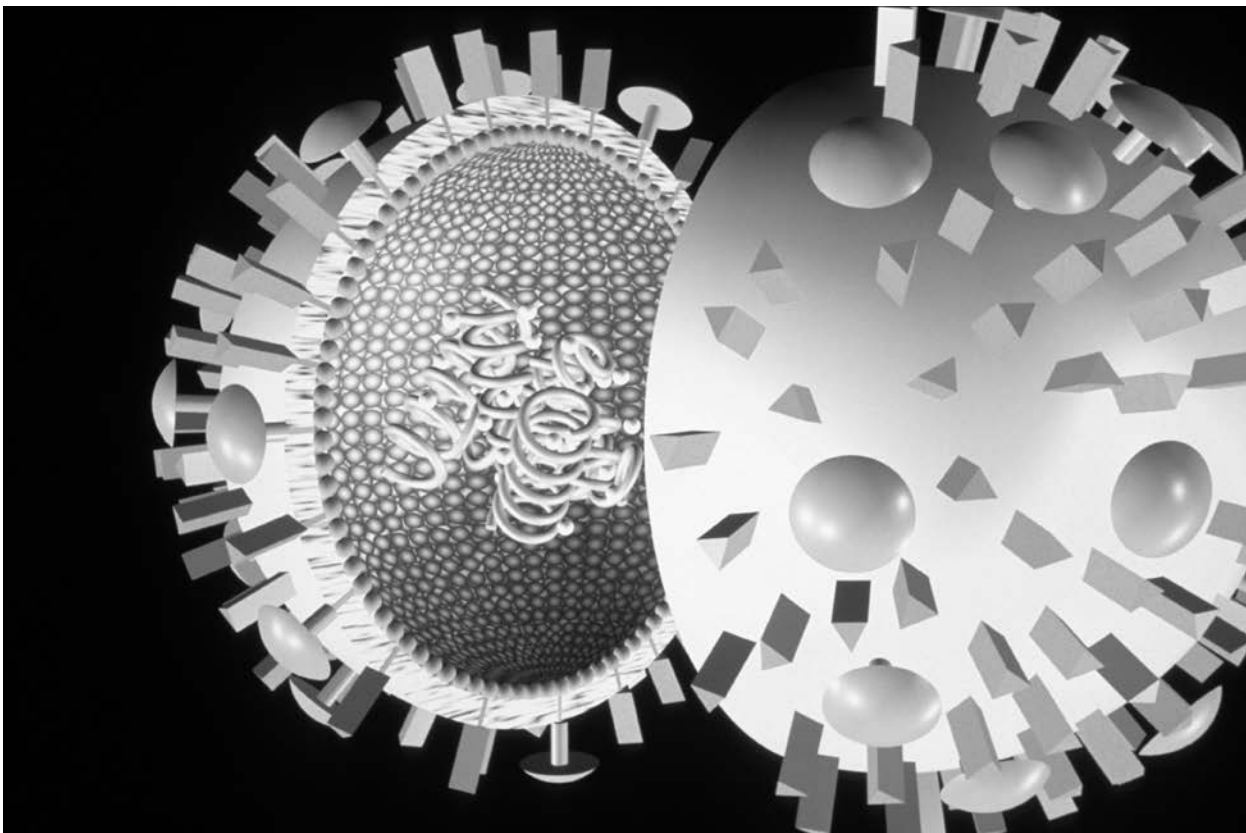
- deuxième phase : construction de l'objet ainsi conçu ; selon les cas, il sera fait appel au génie génétique, à la chimie de synthèse, à la micro- ou à la nanotechnologie, ou encore à une combinaison de ces approches ;
- enfin, troisième phase : caractérisation de l'objet ainsi construit, au moyen de toute méthode adaptée à sa nature.

Malgré sa jeunesse, la biologie de synthèse recouvre déjà trois démarches sensiblement différentes entre elles. La première approche consiste à construire des

## PROGRÈS BIOTECHNOLOGIQUES

Les progrès – exponentiels – réalisés par les deux technologies clés d'analyse et de synthèse de l'ADN ouvrent la voie à une ingénierie des génomes à grande échelle.

- L'analyse de l'ADN par séquençage permet de révéler le contenu génétique d'un organisme donné ; les progrès réalisés par cette technologie ont permis le succès du Projet du génome humain ;
- La synthèse d'ADN permet de produire des composants génétiques de base. Un génome de virus (comportant quelque 50 000 bases ou nucléotides) peut aujourd'hui être construit en quelques semaines, et un petit génome de bactérie (comportant de l'ordre de 500 000 nucléotides) a même été construit récemment par le généticien américain John Craig Venter.



© Mona Lisa/LOOK AT SCIENCES

« La synthèse d'ADN permet de produire des composants génétiques de base. Un génome de virus (comportant quelque 50 000 bases ou nucléotides) peut aujourd'hui être construit en quelques semaines. » *Modélisation en 3D du virus de la grippe.*

dispositifs ou des systèmes artificiels ayant un comportement spécifié, en assemblant des « briques » réutilisables, standardisées, d'origine naturelle. La seconde démarche consiste à reproduire, par l'assemblage de composants artificiels, le comportement émergent de la biologie naturelle, afin de mieux cerner le phénomène de la vie, ses contraintes et ses origines. Quant à la troisième approche, elle consiste à réduire les génomes à une taille minimale, afin de mieux comprendre le fonctionnement des cellules et de créer des cellules-hôtes susceptibles d'une bio-production efficace.

La productivité et la fiabilité de ces deux technologies clés s'accroissent rapidement, cependant que leurs coûts chutent. Une étude du département de l'Énergie américain estime que le marché global du séquençage du génome et des services associés (liés ou non à la biologie de synthèse) dépassait les 5 milliards d'euros en 2006. Le marché annuel de la biologie de synthèse était

(2) Les méthodes établies faisant appel à l'ADN utilisent le matériel génétique d'organismes existants. La biologie de synthèse s'affranchit de cette limitation : elle conçoit et crée toute séquence d'ADN utile à son objectif.

estimé à 0,5 milliard d'euros en 2006 et il devrait atteindre 3 milliards en 2016. D'autres estimations sont plus optimistes ; en particulier, la firme indépendante *Lux Research* estime qu'avant 2015 un cinquième du chiffre d'affaires de l'industrie chimique américaine (estimé actuellement à 1 800 milliards de \$) pourrait dépendre de la biologie de synthèse [1].

## BÉNÉFICES ET DÉFIS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Les scientifiques estiment que ce domaine émergent offrira des bénéfices médicaux, environnementaux et sociétaux, tout en améliorant notre compréhension des processus biologiques. La biologie de synthèse renouvellera l'arsenal technologique pour :

- de nouvelles techniques, moins polluantes, de bio-production de produits biologiques ou chimiques, classiques ou innovants ; cela inclut les ingrédients alimentaires, les bio-fuels et les matériaux actuellement basés sur la chimie du pétrole ;
- des outils améliorés de diagnostic, de nouveaux médicaments et vaccins ;
- des capteurs ou des senseurs (y compris pour la lutte contre le terrorisme) ;
- des outils innovants de bio-remédiation pour traiter les contaminations dans l'environnement ;
- des outils supplémentaires au service des matériaux « intelligents ».

L'encadré de la page suivante présente quelques exemples récents d'applications de la biologie de synthèse.

Quelques inquiétudes se sont faites jour concernant les risques associés à la pratique de la biologie de synthèse (problème de « sûreté ») et à la possibilité de détourner celle-ci à des fins malveillantes (problème de « sécurité »). Par exemple, des organismes pathogènes ou des produits chimiques nocifs pourraient être créés grâce à la biologie de synthèse.

Au nombre des enjeux sociétaux, certaines ONG citent également un impact potentiellement négatif de la biologie de synthèse sur des pays en développement dont certaines des productions naturelles locales pourraient se voir dévaluées par la production délocalisée d'un succédané de synthèse.

## LA RECHERCHE EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE [2]

### Aux États-Unis

Les États-Unis dominent la scène internationale en matière de biologie de synthèse, tant par le financement que par le nombre élevé des scientifiques impliqués, de leurs publications et des cursus de formation. Le fait que cette recherche soit mieux établie outre-Atlantique

permet de dégager certaines tendances. Les financements proviennent principalement du *National Institute of Health* (NIH), mais aussi des agences relevant des secteurs de la défense et de l'énergie. Un consortium de quatre laboratoires, le *Synthetic Biology Engineering Research Center* (SynBERC), est venu renforcer récemment le potentiel américain ; ce consortium est doté de 16 millions de dollars que lui alloue principalement la *National Science Foundation* (NSF). L'Université de Californie a reçu récemment 600 millions de dollars de BP et du département de l'Énergie des États-Unis, pour financer des recherches dans les bioénergies [3]. Ce fait peut être considéré comme un signe précurseur d'une concentration des moyens, car il s'agit, en l'occurrence, du plus important financement de recherches en sciences de la vie jusqu'à cette date, et ces recherches portent sur la biologie de synthèse.

### En Europe

Le 6<sup>e</sup> programme-cadre de l'Union européenne avait mandaté NEST (*New and Emerging Science and Technology*) pour financer des lignes de recherche innovantes et prometteuses. En 2003, la biologie de synthèse fut identifiée comme répondant à ces critères, alors même qu'aucune communauté scientifique européenne ne semblait exister. Cela a entraîné le financement de 18 projets, dont les plus tardifs se sont achevés en fin d'année 2009 [4]. Parmi eux, 5 projets, dont Synbiology (déjà mentionné), avaient pour objet de stimuler et coordonner la biologie de synthèse en Europe, afin d'en améliorer la compétitivité et d'en maximiser les bénéfices économiques. Le 7<sup>e</sup> programme-cadre lance jusqu'à présent ses appels d'offre en biologie de synthèse dans le cadre de la « bio-économie basée sur la connaissance » (la *Knowledge-Based Bio-Economy* – KBBE) [5].

Il existe également deux activités transnationales dans ce domaine, auxquelles participe la France :

- un réseau de l'espace européen de recherche en biologie systémique, ERASysBio (qui prendra fin courant 2010), s'est adjoint en cours de mandat des activités en biologie de synthèse ;
- un groupe de travail collaboratif (*Collaborative Working Group* – CWG) en biologie de synthèse a démarré ses travaux en 2009.

### En France

La présence française dans les dix-huit projets européens NEST a été significative. TESSY, un des cinq projets de coordination NEST susmentionnés, avait recensé en 2008 trente-huit équipes françaises impliquées (ou susceptibles de l'être) dans la biologie de synthèse. Selon des critères académiques stricts de recon-



**ENCADRÉ****DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS EN BIOLOGIE DE SYNTHÈSE – QUELQUES EXEMPLES****1) Procédés innovants en santé et en chimie fine**

Un outil de diagnostic basé sur la biologie de synthèse, Versant™, commercialisé par Bayer puis par Siemens, permet depuis plusieurs années le suivi de 400 000 patients atteints du SIDA ou d'hépatite, pour un chiffre d'affaires annuel de 100 millions de dollars.

L'artémisinine est un médicament actif contre les stades avancés de la malaria. Elle est actuellement obtenue par extraction à partir d'un arbre, pour un coût élevé et avec un faible rendement. Sa synthèse chimique n'est pas industrialisable. Un projet de 43 millions de dollars, financé par la Fondation Bill et Melinda Gates, a permis à l'Université de Californie à Berkeley de créer une souche de levure qui produit un précurseur de ce médicament. Son coût de production en a été abaissé de moitié avec, en prime, une qualité et un approvisionnement plus constants. L'artémisinine synthétique est en attente d'approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA).

Du Pont et Tate & Lyle produisent, par un procédé de biologie de synthèse, une molécule utilisée communément dans les textiles, à partir de sucre céréalier.

**2) Capteurs**

Une équipe iGEM de l'université d'Edimbourg a conçu en 2006 des bactéries pouvant détecter des doses sub-toxiques d'arsenic dans l'eau. L'empoisonnement lent et cumulatif par l'arsenic est un problème qui affecte cent millions de personnes dans le monde, souvent dans des pays pauvres. Au seul Bangladesh, il faudrait pouvoir tester 10 millions de puits, ce qui est économiquement inconcevable avec les procédés habituels : le procédé issu de la biologie de synthèse apporte une solution à bas coût.

Une équipe de recherche française a développé des bactéries pouvant détecter des explosifs (RDX et 2,4-DNT), qui pourraient être utilisées pour repérer les mines anti-personnel.

**3) Carburants**

La possibilité de faire produire des chaînes hydrocarbonées par la biologie de synthèse fait l'objet d'un intérêt considérable, en partie justifié par le volume énorme que représentent les carburants et les produits dérivés (comme les matières plastiques). Diverses pistes ont été empruntées, utilisant l'énergie solaire ou la biomasse végétale, et aboutissant à la production d'alcools, de carburant ordinaire ou d'hydrogène. Les compagnies biotechnologiques impliquées estiment que certains de ces carburants pourraient être livrés sur le marché d'ici à 2013.

**4) Bio-remédiation environnementale**

La bio-remédiation est l'utilisation de systèmes biologiques pour traiter les contaminants environnementaux. Il s'agit de tirer profit de connaissances acquises sur le métabolisme pour créer des micro-organismes capables d'accumuler ou de dégrader des substances toxiques, tels que les métaux lourds ou les pesticides. Ainsi, une équipe de Berkeley a construit par synthèse une souche bactérienne qui est capable de dégrader un organophosphate entrant fréquemment dans la composition de pesticides.

naissance internationale, ce nombre doit être divisé par dix environ pour évaluer l'existant, qui pour l'instant se concentre au Génomipole d'Évry. Enfin, la première équipe française ayant participé à la compétition internationale de biologie de synthèse iGEM avait remporté un Premier prix, en 2007, au MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) [6]. Six compagnies biotechno-

logiques ont un profil de biologie de synthèse, dont quatre à Évry, une à Clermont-Ferrand et une à Romainville. Il existe donc en France un gisement significatif d'expertise et des acquis solides dans le domaine.

En France, il y a non pas des programmes de financement dédiés, mais des appels d'offre compatibles avec le

champ d'application considéré (manifestement, ces financements sont trop dilués pour pouvoir anticiper les enjeux concrets de la biologie de synthèse).

## LA GOUVERNANCE

Pour l'avenir de la biologie de synthèse, la question principale est de savoir si la réglementation en vigueur permet ou non un vigoureux développement scientifique et technologique, tout en réduisant suffisamment les risques potentiels. D'autres questions portent sur la propriété intellectuelle. Au niveau national, la question est d'évaluer les capacités de la France dans le domaine de la biologie de synthèse et de décider si celles-ci doivent être développées. Si tel est le cas, le point suivant est naturellement celui de la gouvernance de la R&D. Examinons successivement ces questions.

### Sécurité et sûreté

Aux États-Unis, la biosécurité (visant à pallier des utilisations intentionnellement maléfiques de cette technologie) est une préoccupation majeure. En Europe, l'accent est plutôt mis sur la bio-sûreté (incluant une pratique sûre de la recherche et un code de bonne conduite) et sur le dialogue citoyen. Malgré la phase de conception et de simulation préalable à leur construction, les organismes biologiques créés *de novo* ou modifiés pourraient se comporter de manière inattendue s'ils sont relâchés dans l'environnement. Les inquiétudes portent surtout sur :

- les risques inconnus pour l'environnement ou la santé publique ;
- l'adéquation des politiques actuelles de gestion des risques ;
- d'éventuelles fuites accidentelles ou des usages intentionnellement offensifs d'artefacts.

Ces problèmes potentiels sont pris suffisamment au sérieux par la communauté scientifique pour que toute conférence majeure de biologie de synthèse inclue des sessions dédiées à leur étude. Les appels européens à projets en biologie de synthèse prévoient des moyens financiers importants pour des études de sûreté, ainsi que pour l'éthique et l'éducation du public.

Toute inquiétude en la matière doit être tempérée par les considérations ci-après :

- la biologie de synthèse, dans son volet vivant, ne présente, en principe, pas plus de danger que les techniques qu'elle met en œuvre pour construire ses artefacts : chimie de synthèse (de tradition ancienne), fabrication de liposomes (un vieux outil de la pharmacie galénique) et génie génétique. Ce dernier est à la source de toutes les interrogations au sujet de la sûreté et de la sécurité de la biologie de synthèse. Or, il convient d'observer qu'il fit l'objet d'un moratoire, levé depuis 30 ans ;

- l'industrie de synthèse d'ADN a pris les devants, et elle passe sa clientèle et ses commandes au crible ;
- les organismes génétiquement modifiés obtenus jusqu'à présent sont handicapés par leurs modifications et sont moins performants que leurs équivalents naturels. En cas de fuite, ils disparaissent donc rapidement de l'environnement. Cependant, la synthèse d'organismes plus performants n'est théoriquement pas impossible ; en outre, des organismes handicapés pourraient, à travers leur évolution, améliorer leurs performances ou acquérir des propriétés inattendues leur permettant de survivre dans une niche. Aussi des études visent-elles à mettre au point des mécanismes incontournables d'autodestruction, déclenchés par toute fuite dans l'environnement.
- enfin, notons que plus les organismes synthétiques sont délibérément différents des organismes naturels, plus il est aisé de les repérer (et éventuellement de les détruire sélectivement).

### La propriété Intellectuelle

Le défi que pose un tel domaine émergent est la détermination d'un cadre qui encourage l'investissement sans étouffer la recherche ni en restreindre les bénéfices. En principe, les brevets en biologie de synthèse permettraient de protéger :

- des procédés, des techniques ou technologies ;
- des séquences d'ADN dûment spécifiées.

Des brevets spéculatifs et à spectre large sont envisageables. Ainsi, l'Institut John Craig Venter a souhaité protéger ses droits sur une séquence contenant les informations minimales permettant la vie d'une souche bactérienne synthétique et auto-répliquative. Alors qu'il reste encore à en produire une version fonctionnelle, cet Institut a déposé des brevets larges couvrant la création de tout génome synthétique. Certains scientifiques et des ONG font observer qu'à ce stade précoce de la biologie de synthèse, breveter les fruits de la recherche fondamentale de manière inappropriée pourrait étouffer le progrès si des produits ou techniques propriétaires devenaient difficiles d'accès.

L'alternative à la prise de brevets sur des séquences d'ADN serait l'approche dite *open source*. En biologie de synthèse, l'exemple phare de cette alternative est le répertoire des composants biologiques standards réalisé par le MIT, aux États-Unis. Chercheurs et étudiants peuvent utiliser n'importe quel composant, ainsi que l'information y afférente, mais ils doivent signaler les modifications qu'ils y apportent et déposer tout nouveau composant créé par eux, selon les mêmes conditions. Ce répertoire était initialement lié au concours iGEM (*International Genetically Engineered Machine*), qui l'alimente. En 2007, une séparation de principe a été effectuée, et il relève désormais d'une « Fondation des Bio-briques ». Celle-ci se penche sur des problèmes de propriété intellec-



uelle qui se sont fait jour, en dépit de ce statut d'*open source*. Ainsi, il est apparu que certains composants standards du répertoire avaient été brevetés. Cela pose la question de l'accès des chercheurs et des étudiants à ces composants, ainsi que celle de la propriété des systèmes incorporant un composant breveté. Nul n'a ouvert (jusqu'ici) cette véritable boîte de Pandore. Il faut néanmoins noter qu'avec la baisse des coûts de la synthèse d'ADN, il sera bientôt plus facile de synthétiser les fragments souhaités que d'accéder à un répertoire de composants ADN.

Certains groupes s'opposent à la brevetabilité des séquences d'ADN et des organismes vivants (de manière générale), car ils y voient comme un premier pas vers la privatisation des formes de vie synthétique [7]. D'autres souhaitent éviter l'interdiction globale des brevets, mais en exigeant que ceux-ci soient accordés strictement au vu du respect des critères usuels de nouveauté, d'intérêt et de non-trivialité.

#### La gouvernance de la recherche

Plusieurs projets internationaux, dont certains ont été mentionnés plus haut, observent les progrès de la recherche et produisent des modèles pour en surveiller le développement et en caractériser les avantages et les désavantages. Une étude américaine parue en 2007 a proposé plusieurs options de gouvernance pour développer la biologie de synthèse en maximisant les bénéfices et minimisant les risques [8]. Ces options portent sur la sûreté, la sécurité, la protection de l'environnement et celle de la santé humaine. L'étude mentionnée propose les points stratégiques d'intervention suivants :

- les compagnies commercialisant de l'ADN synthétisé ;
- les compagnies commercialisant des synthétiseurs d'ADN ;
- les propriétaires de technologies de synthèse d'ADN ;
- les utilisateurs d'ADN synthétique (individus et institutions).

L'expérience passée, acquise dans d'autres domaines, indique qu'il est important de réfléchir à l'ensemble de la chaîne allant de la R&D au tissu économique, en

passant par le stade industriel, afin de définir les conditions de réussite de l'ensemble.

#### Éthique et société

Certains groupes soulèvent des objections éthiques à la création de séquences d'ADN non naturelles et aux expériences impliquant des organismes nouveaux ou chimériques – bien entendu, ces activités ne sont pas le seul fait de la biologie de synthèse. D'autres s'inquiètent des questions de propriété et de contrôle de la technologie, ou encore de la sûreté de la recherche. Les ONG s'intéressant à la technologie et à son impact demandent une réglementation assortie de contrôle, un dialogue avec le public et un large débat permettant de susciter une meilleure compréhension de la biologie de synthèse. D'autres encore, enfin, estiment que cette techno-science en est encore à un stade trop précoce et que de telles activités de contrôle pourraient s'avérer contreproductives.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] [http://www.luxresearchinc.com/info/smr?bio\\_smr](http://www.luxresearchinc.com/info/smr?bio_smr)
- [2] <http://www2.spi.pt/synbiology/documents/news/D11%20-%20Final%20Report.pdf>
- [3] (M.) BUCCI, Berkeley Center for Synthetic Biology. *Nature Chemical Biology* 3:527, 2007.
- [4] <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/5-nest-synthetic-080507.pdf>
- [5] [http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe\\_en.html](http://cordis.europa.eu/fp7/kbbe/about-kbbe_en.html)
- [6] (D.) BIKARD & (F.) KEPES, *Succès de la première équipe française lors de la compétition iGEM de biologie synthétique*. *Médecine / Sciences* 24, 541-544, 2008.
- [7] Extreme genetic engineering – an introduction to synthetic biology. etc Group, 2007, [www.etcgroup.org](http://www.etcgroup.org)
- [8] Synthetic Genomics – options for governance. The J. Craig Venter Institute, MIT & Center for strategic and international studies, 2007.

# Biologie de synthèse : une structuration rapide du paysage technologique, scientifique et institutionnel international qui requiert un investissement public à la hauteur des enjeux

La biologie de synthèse est une technologie avancée dont l'émergence est accélérée par les effets conjugués de la disponibilité de bibliothèques numériques de données, des logiciels de simulation utilisés en bioinformatique, de la chute drastique du coût du séquençage et de la synthèse de l'ADN, et de l'augmentation de la longueur des brins synthétisés. Elle utilise les résultats de la biologie des systèmes, dont l'objet est la compréhension quantitative des systèmes biologiques existants. Sous couvert d'une culture *open-source*, pour les briques de base standardisées consignées au répertoire numérique des composants biologiques standards, se dessinent une architecture et une utilisation de cette base de données pour la production de connaissances, dont la gouvernance devient, en soi, un enjeu économique, réglementaire, de sécurité et sociétal majeur.

Les acteurs privés, soumis aux contraintes de rentabilité à court terme, doivent pouvoir compter sur un investissement public atteignant la taille critique nécessaire à la production, dans la durée, de résultats de classe internationale et à l'émergence d'une innovation responsable qui soit en phase

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE ET ÉLECTRONIQUE  
DU FUTUR : DES RUPTURES TECHNOLOGIQUES  
EN PERSPECTIVE

avec les grands enjeux sociétaux (emploi, santé et sécurité publiques, changement climatique, éradication de la pauvreté) et prenant en considération la longueur du temps de retour sur investissement.

par **Dr. Françoise ROURE\***

## LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE EST UNE TECHNOLOGIE AVANCÉE

La biologie de synthèse a été définie par le *consortium* européen Synbiology (1) comme « l'ingénierie de composants et systèmes biologiques qui n'existent pas dans la nature, et la réingénierie d'éléments biologiques existants ; elle porte sur le *design* intentionnel de systèmes biologiques artificiels, plutôt que sur la compréhension de la biologie naturelle ». Selon le professeur François Képès, directeur de recherche au Genopole d'Evry, les progrès exponentiels des deux technologies clés d'analyse et de synthèse de l'ADN ouvrent la voie à l'ingénierie des génomes à grande échelle. L'Institut Pasteur estime que la biologie synthétique ouvre les perspectives suivantes : changer les acides aminés, changer les codes génétiques, changer la chimie du support de l'héritage, réécrire en simplifiant (en appui sur le génie logiciel), reprogrammer (usine cellulaire).

Cette technologie est issue des possibilités de recherche ouvertes par les technologies de l'information et de la communication (TIC). Elle propose de dépasser les limites rencontrées par la biologie et la recherche médicale face à la gestion de la complexité du vivant, aux aspects peu fiables de la construction et de la caractérisation des systèmes biologiques, à la variation apparemment spontanée du comportement des systèmes biologiques, et aux défis de l'évolution. (2)

Elle comporte aussi des risques sécuritaires et de défense liés au possible détournement de la biologie synthétique à des fins non spécifiques, à la circulation des connaissances, à la prolifération et aux impacts potentiels sur la santé publique. Le Secrétariat général de la défense nationale (SGDN) a proposé l'établissement d'une cartographie de ces risques et l'élaboration d'une stratégie défensive relative au patrimoine scientifique et technique dans ce domaine (3). Par ailleurs, il a reçu mandat pour déterminer la structure et les modalités d'une gouvernance des aspects « défense et sécurité » des nanotechnologies (mandat découlant d'un avis favorable émanant des ministères concernés, suite à leur consultation au cours du premier semestre 2009).

La synchronisation des deux actions n'est pas fortuite et manifeste le potentiel de chevauchement existant entre la biologie de synthèse et les nanotechnologies, étant

entendu qu'un volontarisme identique à celui qui s'est exprimé en faveur des nanotechnologies devrait également se manifester en faveur de la biologie de synthèse pour permettre de concrétiser les apports attendus des premières comme de la seconde. La synchronisation des deux actions manifeste le caractère fondateur de ces deux technosciences.

## LES ENJEUX ÉCONOMIQUES ET FINANCIERS DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE SONT ÉTROITEMENT LIÉS AUX NANOTECHNOLOGIES ET AUX TIC

La biologie de synthèse est considérée comme l'étape prévisible la plus avancée des technologies convergentes à l'échelle nanométrique. Les applications de la biologie de synthèse sont celles qui permettront de réaliser pleinement le potentiel des investissements français en termes d'infrastructures et de recherche et développement consentis par notre pays dans les domaines des nanotechnologies (plans Nano-Innov et Plan Nano2012) et des TIC (numérisation du vivant, capacités de calcul, génie logiciel, simulations, stockage, interactions entre systèmes (dont l'homme), organisation et représentation « immersive » des connaissances, recherche).

Parmi celles-ci, figurent :

- de nouvelles techniques moins polluantes de bio-production de composés biologiques ou chimiques, classiques ou innovants (ingrédients alimentaires, bio-fuels, matériaux dépendant actuellement de la chimie du pétrole) ;
- des outils améliorés de diagnostic, des médicaments et des vaccins nouveaux ;
- des capteurs ou senseurs pour le traitement de l'eau à bas coût ;

\* Présidente de la section « Technologies et Société » du Conseil général de l'industrie, de l'énergie et des technologies – Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi.

(1) <http://www2.spi.pt/synbiology/>, 6<sup>e</sup> PCRD.

(2) In *Foundations for engineering biology*, Drew ENDY, Nature 04342, vol. 438/24 novembre 2005.

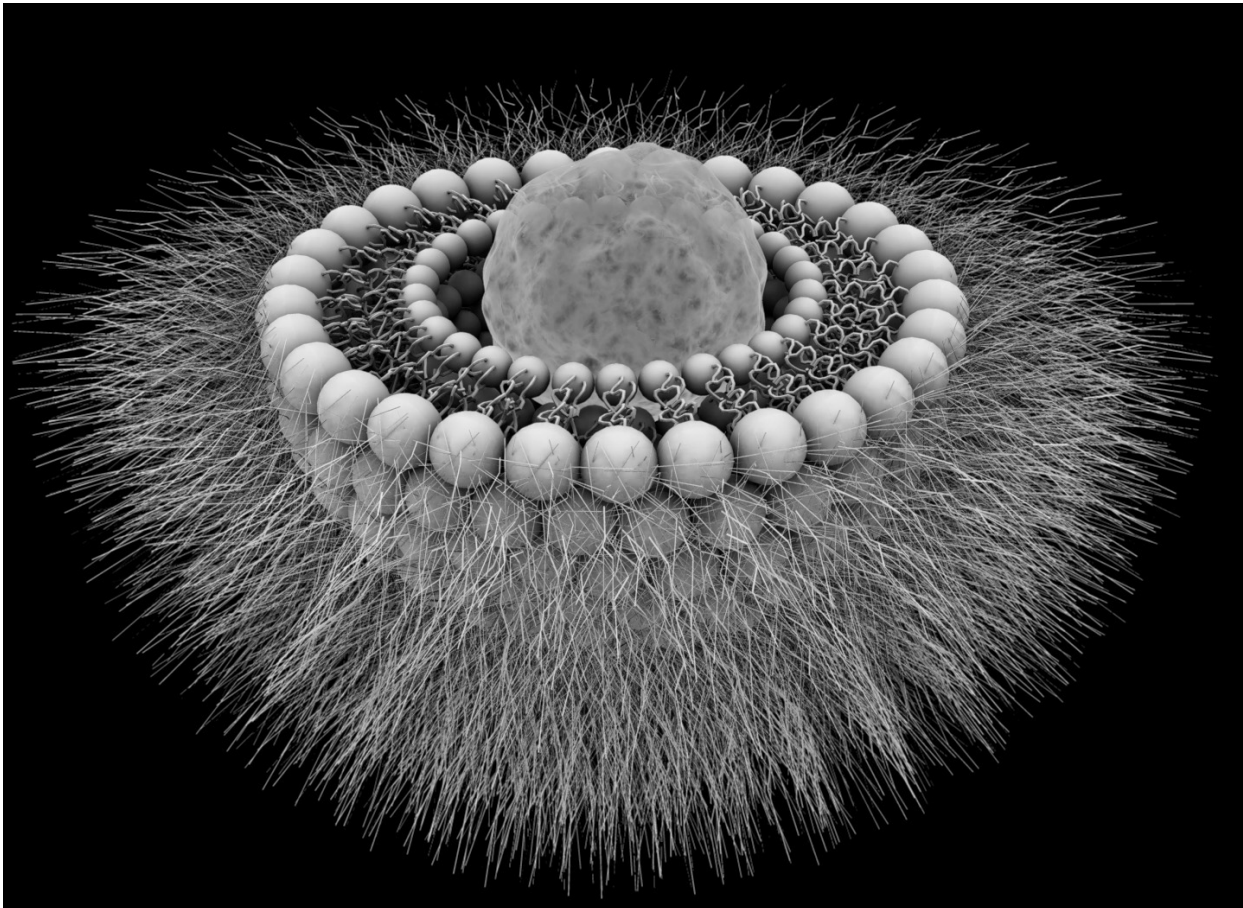
(3) Note SGDN/AIST/PST7 n° 3429 du 30 juin 2009.

- des outils innovants pour la réhabilitation des sols pollués ;
- des biocarburants à base de chaînes hydrocarbonées produites par biologie synthétique et des outils de séquestration du carbone (4) ;
- ou encore, des outils supplémentaires au service des matériaux « intelligents ».

Une feuille de route de la biologie de synthèse a été établie, pour la période 2008-2016, par le programme TESSY (5) (lequel s'inscrit dans le Programme cadre de l'Union européenne pour la R&D) qui précise les dif-

part des dépenses de R&D consacrée, dans ces secteurs, aux biotechnologies héritées du XX<sup>e</sup> siècle était respectivement de 87 %, 4 % et 2 %. Avec la biologie de synthèse, ces pourcentages devraient être significativement rééquilibrés, avec une forte part d'investissement public dans les infrastructures de recherche et d'innovation à des fins d'utilité publique, industrielles et commerciales.

La biologie de synthèse pourrait aussi être utilisée pour diminuer drastiquement le coût de la production de stupéfiants (avec tous les effets déstabilisants induits



© CNRS Photothèque/SAGA SCIENCE/CAILLAUD

« La biologie de synthèse est considérée comme l'étape prévisible la plus avancée des technologies convergentes à l'échelle nanométrique [...]. Parmi [ses applications] figurent [...] des outils améliorés de diagnostic, des médicaments et des vaccins nouveaux. » *Liposome vecteur de médicament de deuxième génération (non capté par le foie, comme le sont les vecteurs de première génération).*

férentes étapes à franchir en matière d'infrastructures, de transfert des connaissances et de financements, ainsi que le cadre réglementaire (6).

L'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) a publié une étude sur la bio-économie à l'horizon 2030 (7), qui couvre les applications des biotechnologies (au sens large du terme) dans les domaines de la santé, de l'agriculture et de l'industrie. Dans les pays de l'OCDE, la contribution des biotechnologies à la valeur ajoutée de chacun de ces secteurs s'élève respectivement à 25 %, 36 % et 39 %. Il convient de souligner qu'en 2003, selon cette étude, la

aux plans politique et de sécurité intérieure) et engendrer une bio-économie illicite. Ce risque ne doit pas être sous-estimé. Le coordinateur du programme

(4) Dans le processus actuel de production des biocarburants, 90 % de la biomasse (canne à sucre, palme...) finit en déchets. La biologie de synthèse permet de réduire fortement cette perte.

(5) TESSY : *Towards a European strategy for synthetic biology.*

(6) In [http://www.tessy-europe.eu/public\\_docs/Final-Roadmap-Towards-Synthetic-Biology-in-Europe.pdf](http://www.tessy-europe.eu/public_docs/Final-Roadmap-Towards-Synthetic-Biology-in-Europe.pdf)

(7) *The Bioeconomy to 2030. Designing a policy agenda. Main findings and policy conclusions.* OECD 2009. [www.oecd.org/futures](http://www.oecd.org/futures)



SynBioSafe de l'Union européenne estime qu'il n'y a aucune raison pour que la production de cocaïne, d'héroïne et de stimulants de type amphétamines n'évolue pas vers celle de stupéfiants issus entièrement de la biologie de synthèse (8). La question de la standardisation des outils de criblage des commandes des clients comme celles des codes de conduite éthiques sont en cours de discussion (9).

Sur le volet industriel, une étude du consultant Lux Research, qui s'est également spécialisé dans le domaine de l'économie des nanotechnologies, estime qu'avant 2015, 20 % du chiffre d'affaires de l'industrie chimique américaine (actuellement estimé à 1 800 milliards de dollars) pourraient être réalisés à partir de la biologie de synthèse. La numérisation et l'utilisation généralisée des technologies de l'information et de la communication (TIC) dans le domaine biologique ouvrent la voie à un nouveau champ industriel issu de la convergence nano-bio-TIC, dont le service de coordination à l'intelligence économique du ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi estime qu'il permettra l'émergence d'un marché lié à la sécurité, à la sûreté et au contrôle sanitaire des « nano-bio » produits et mis en vente sur le marché européen (10).

**Le financement des infrastructures (répertoire, bases de données, unités de fabrication partagées) requiert l'adoption par la France d'une politique publique à la hauteur des enjeux, en coopération avec ses partenaires européens et de manière synchronisée avec la définition d'un plan stratégique à l'échelle de l'Union européenne.**

Si la biologie de synthèse a été identifiée par l'Union européenne à travers notamment son programme NEST (*New and Emerging Science and Technology*) du 6<sup>e</sup> PCRD (Programme cadre de Recherche et Développement), elle n'a pour l'instant donné lieu qu'à des financements modestes et ponctuels (18 projets, pour 25 M€). Une action préparatoire visant à identifier les enjeux stratégiques dans le domaine des technologies convergentes serait nécessaire pour faire émerger un plan d'action stratégique et un investissement visant à permettre à l'Union européenne d'atteindre la taille critique dans le domaine de la biologie de synthèse. Cette action est jugée envisageable par Herbert Von Bose, le directeur en charge des technologies convergentes au sein de la Direction générale Recherche de la Commission européenne. Elle pourrait être formalisée par l'engagement d'une action conjointe avec un partenaire européen, comme le Royaume-Uni (11).

Par contraste, les Etats-Unis investissent (acteurs publics et privés, intervenant de manière distincte ou

en partenariat) : la *National Science Foundation* a financé le SynBERC (12) de Berkeley (16 M\$), la *Fondation Bill and Melinda Gates* a investi 43 M\$ dans le financement d'applications médicales de la biologie de synthèse, et celle-ci représente une part significative des 550 M\$ dont l'*Energy Biosciences Institute* est doté en 2008 (par un cofinancement du département de l'Energie (DOE) et de la société BP).

En ce qui concerne les publications, les USA représentent 68 % du total, l'Union européenne 17 % (avec notamment l'Allemagne (8%), le Royaume-Uni, la France et l'Espagne (2% chacun)) (13), Israël et le Japon (3 % chacun). Le Centre d'analyse stratégique a relevé le décalage important existant entre l'Amérique du Nord et l'Europe, tant pour le nombre des publications que pour le volume des financements publics (14).

Le Royaume-Uni a pris la mesure de cet écart transatlantique croissant et la *Royal Academy of Engineering* a recommandé, pour que ce pays puisse disposer de plus d'atouts dans un environnement industriel et commercial international fortement concurrentiel, l'adoption de deux actions complémentaires :

- la création de quatre centres de recherche multidisciplinaires de niveau international, adossés aux centres d'excellence, pour un investissement initial de l'ordre de 70 M€ (15) sur 3 ans, ce plan ayant vocation à être complété sur une période de 10 ans ;
  - la mise en place d'un programme d'écoles doctorales représentant une dépense de l'ordre de 1 M€ par an.
- Trois institutions allemandes (la Fondation allemande pour la Recherche, l'Académie allemande des Sciences Leopoldina et l'Académie allemande des Sciences et Technologies) ont plaidé en faveur d'un développement des atouts de l'Allemagne dans le domaine de la biologie de synthèse, dans un rapport publié en juillet 2009 (16).

Si les Etats-Unis dominent la scène internationale dans ce domaine, l'Allemagne et le Royaume-Uni font la course en tête au niveau des équipes européennes, avec respectivement 7 réseaux thématiques et 9 réseaux géographiques.

La France dispose de 3 équipes de niveau international et le Campus d'Evry, qui ouvre une formation supérieure dédiée (17), permet de consolider à court terme

(8) Markus Schmidt, *Diffusion of synthetic biology : a challenge to biosafety*. In Syst. Synth Biol. DOI 10.1007/s11693-008-9018-z OpenAccess Springer.

(9) Code de bonne conduite de l'IASB (*International association of synthetic biology*), industriels DNA2 et Genart notamment (Nature Vol 461/3 septembre 2009)

(10) Note SCIE/MEIE et MBCFP du 30 juillet 2009.

(11) Option suggérée par le professeur Richard I. Kitney, président de l'Institut de la biologie de synthèse et systémique, Département de génie biologique, Imperial College.

(12) *Synthetic Biology Engineering Research Center*.

(13) Rapport Synbiology, an analysis of synthetic biology research in Europe and North America.

(14) Note de veille du CAS n°136-137, juin 2009.

(15) *Synthetic Biology : scope, applications and implications*. The Royal academy of engineering, mai 2009, 61 p.

(16) Nature on-line. ©

(17) Avec l'implication de Genopole d'Evry et de trois écoles d'ingénieurs.

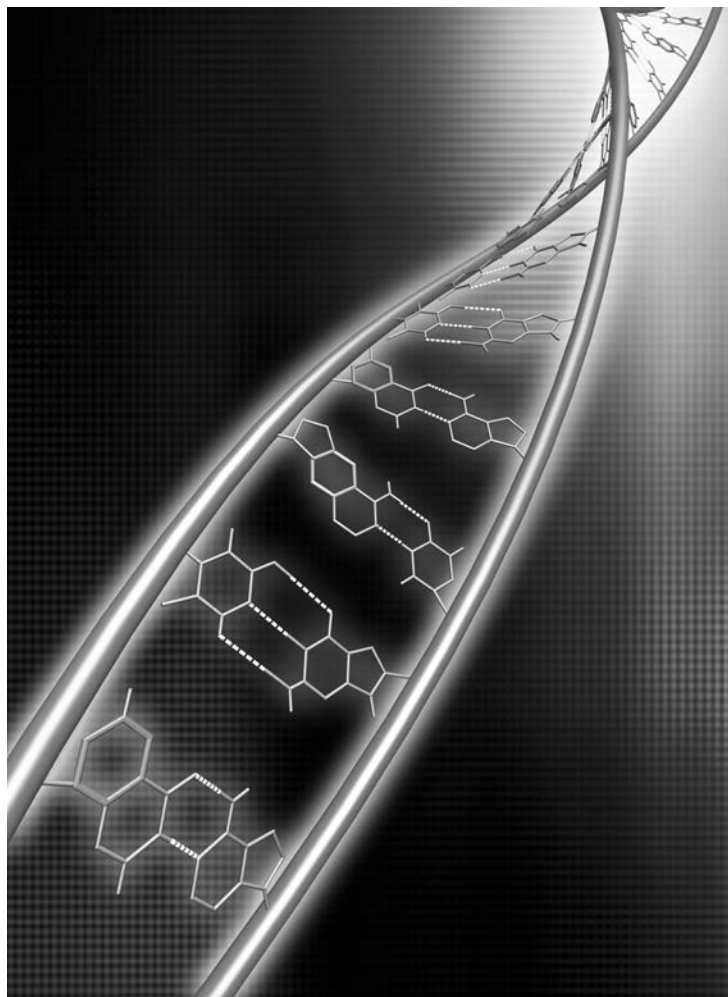
l'essentiel de l'acquis. Pour autant, la taille reste très critique. Les sociétés de synthèse à façon de l'ADN sont concentrées essentiellement à Evry et à Paris, à Clermont et Romainville. La proximité entre Evry et le futur campus de Saclay-Palaiseau présente des perspectives de synergies intéressantes entre les écoles d'ingénieur et les industries concernées par les disciplines à mettre en place.

#### LA NORMALISATION, ENJEU STRATÉGIQUE DE LA BIOLOGIE DE SYNTHÈSE

Parmi les enjeux stratégiques appelés à connaître des développements à court terme figure la question de l'accessibilité et de l'utilisation, c'est-à-dire de la maîtrise et du contrôle des **fragments d'ADN standardisés**. Le rapport des trois institutions allemandes précitées a identifié ce point comme crucial et recommande de créer une base de données nationale afin de recenser l'information relative aux séquences artificielles d'ADN.

La création de standards pour les fragments d'ADN et pour les processus d'assemblages doit être considérée comme stratégique dans les deux sens du terme, dans la mesure où sont engagés à la fois des intérêts économiques vitaux et des enjeux de sécurité, de défense et de protection de la santé publique. La position exprimée sous mandat du SGDN par la délégation française à la Conférence de Washington des 9 et 10 juillet 2009 (18) est que, pour être effectif, le contrôle de la synthèse de l'ADN doit être international.

Les standards reposent actuellement sur une architecture ouverte dont les bibliothèques de données numériques sont gérées par le MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) (19). Toutefois, il est question à court terme de la création d'une association à but non lucratif de



© Pasielka/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« La création de standards pour les fragments d'ADN et pour les processus d'assemblages doit être considérée comme stratégique dans les deux sens du terme, dans la mesure où sont engagés à la fois des intérêts économiques vitaux et des enjeux de sécurité, de défense et de protection de la santé publique ». *Vue d'artiste informatisée d'une molécule d'ADN étendu (xDNA, expanded deoxyribonucleic acid).*

droit américain, sur le modèle de l'ICANN (*Internet Corporation for Assigned Names and Numbers*) (qui gère les noms de domaines de premier niveau de l'Internet), pour générer les bases de données considérées, ce qui pose la question de la gouvernance de cette future entité, compte tenu du caractère indispensable de ces bibliothèques pour la recherche, l'enseignement et l'innovation. Les technologies du séquençage et la synthèse de l'ADN provoquent une chute drastique des coûts suivant une courbe dite de Rob Carlson, établie sur une durée de 15 ans, qui est à la biologie ce que la loi de Moore est à l'électronique (20). Si le répertoire des « Bio briques », qui repose sur les concepts d'*open source*, est le résultat d'une communauté d'acteurs inspirés par le mouvement DIY (*do it yourself*), son inventeur principal reconnaît qu'il s'agissait là d'une construction « naïve », mais nécessaire et efficace pour débloquer tout le processus d'innovation et ouvrir de nouveaux marchés. La propriété intellectuelle devrait alors être garantie en aval, et se concentrer sur les produits et procédés permettant d'utiliser ces « briques de base », dont on peut penser qu'elles resteront non brevetées, eu égard au coût que représenteraient, par exemple, la création et l'enregistrement de 15 000 nouveaux éléments par an (21).

(18) Conférence de l'OCDE/CSTP/WPB, des US-NAS et de la NAE qui s'est tenue à Washington les 9 et 10 juillet 2009 et relative aux opportunités et défis de la biologie de synthèse.

(19) *Registry of standard biological parts*.

(20) Le coût de la synthèse de l'ADN pourrait être inférieur à 0,10 \$/paire de base, selon une étude de Bio Economic Research Associates, et celui du séquençage pourrait passer en dessous de la barre de 0,01\$/paire.

(21) Propos de Drew Endy, Fondateur de BioBricks, lors de la Conférence de Washington citée supra.



Ce répertoire numérique devient le point focal des développements logiciels et taxonomiques visant à la représentation, à l'organisation et à l'utilisation des connaissances à des fins d'enseignement, de recherche, d'innovation et de production. Il est aussi au fondement même de l'interopérabilité des bases de données et de la standardisation dans le *continuum* biologique (22), chaque élément de celui-ci voyant se développer, dans l'échelle de la complexité, des initiatives ponctuelles et nationales qui s'opposent au besoin d'interopérabilité qu'exigent la baisse des coûts et l'innovation.

*Faut-il accepter la constitution d'un monopole privé de droit californien pour le développement de cet outil stratégique ?* Il semble préférable d'œuvrer diplomatiquement, en bonne intelligence avec nos principaux partenaires européens, afin d'obtenir l'instauration d'un cadre réglementaire et de bonnes pratiques qui bornent et influencent la finalité et les usages de ce répertoire (23) (voir l'encadré ci-contre).

Il s'agirait alors de consacrer à la biologie de synthèse et à ses applications dans les domaines de la santé et de l'industrie un effort cumulé sur 30 ans **équivalent à celui qui a été consenti pour la nanoélectronique depuis les années 1980**, afin de constituer, en partenariat avec l'Allemagne et le Royaume-Uni, une puissance d'excellence, d'innovation et de production industrielle et commerciale qui corresponde au rang de la France parmi les pays modernes et tournés vers l'avenir. Le retour sur investissement devrait correspondre aux aspirations de la société française : un progrès technologique mieux partagé et mieux diffusé, générateur d'activités et d'emplois, mobilisateur de créativité, res-

### Encadré

Du point de vue industriel et de la création d'emplois, il semble essentiel que la biologie de synthèse, branche applicative des technologies convergentes « nano-bio-TIC », ne soit pas considérée comme trop lointaine pour être prise en considération. Si le grand emprunt est de nature à préparer l'avenir, alors il devrait être mis à profit pour investir dans ce domaine.

pectueux de l'environnement et porteur de solutions radicalement nouvelles en matière de santé et de sécurité publiques.

La mise en œuvre par la Commission européenne d'une action de support commune articulée autour de la thématique des technologies convergentes au XXI<sup>e</sup> siècle permettrait, de surcroît, de réorienter le 7<sup>e</sup> PCRD et de profiler le 8<sup>e</sup> PCRD pour la décennie 2010-2020 en appui sur les TIC pour ce qui concerne la société de la connaissance, sur les nanotechnologies pour le développement durable et sur la biologie de synthèse pour la protection et l'usage industriel du vivant.

(22) C'est-à-dire « gènes-protéines-cellules-tissus-viscères-systèmes ».

(23) Le Conseil international pour la Science (ICSU) pourrait établir un projet spécifique en ce domaine, conformément à sa mission. Les usages du répertoire par des communautés ouvertes dans le cadre de la compétition iGEM pourraient être encadrés par un code de bonne conduite, en préparation avec l'appui de l'unité support des Nations Unies pour la mise en œuvre de la Convention sur les armes biologiques (à Genève).

# Les apports des nanotechnologies à l'électronique du futur

A la fin des années 1950, Richard Feynman tint une conférence visionnaire, restée inaperçue pendant plusieurs décennies, mais célèbre aujourd'hui (1). En effet, cette conférence a jeté les bases des nanotechnologies (2) en imaginant, bien avant l'avènement du microscope à force atomique, la manipulation d'objets au niveau de l'atome (3). Cette perspective permet aujourd'hui de repenser l'électronique comme assemblage de composants nanométriques (4). Ce court article n'a pas la prétention de couvrir l'ensemble de ce vaste domaine, mais, par quelques exemples, de donner au lecteur une idée de l'apport des nanotechnologies à une approche renouvelée du traitement de l'information.

par **Michel BRILLOUËT\***

\* Adjoint au Directeur du CEA-LETI

(1) Richard Feynman prononça ce discours « *There's plenty of room at the bottom* » le 29 décembre 1959 au congrès annuel de l'American Physical Society au Caltech. On peut trouver ce texte sur la toile à l'adresse : <http://www.zyvex.com/nanotech/feynman.html>.

(2) La *National Nanotechnology Initiative*, aux Etats-Unis, a essayé de préciser le concept de nanotechnologie dès le début des années 2000 : « *Les nanotechnologies sont [définies comme des techniques permettant] le contrôle et la structuration de la matière à des dimensions d'environ 1 à 100 nanomètres (de la taille d'un atome à la taille d'une centaine de molécules), où de nouveaux phénomènes permettent de nouvelles applications* » (voir le site de la NNI à l'adresse <http://www.nano.gov/html/facts/whatsNano.html> – on y retrouve les concepts forts de modification volontaire et contrôlée de la matière en vue de réaliser des fonctions nouvelles).

(3) « *Les Principes de la Physique, autant que je puisse le voir, ne s'opposent pas à la possibilité de manipuler des objets atome par atome. Ce n'est pas une tentative de violer quelque loi que ce soit, c'est quelque chose qui, en principe, peut être réalisé, mais qui, en pratique, n'a pas été fait, car nous sommes trop grands.* » R. Feynman, *op. cit.*

(4) Un nanomètre (abréviation : nm) correspond à un milliardième de mètre, soit environ un dix-millième du diamètre d'un cheveu.

BIOLOGIE DE SYNTHÈSE  
ET ÉLECTRONIQUE DU FUTUR :  
DES RUPTURES TECHNOLOGIQUES  
EN PERSPECTIVE

## A COURT TERME...

...les connaissances accumulées dans l'exploration du nano-monde vont contribuer à une meilleure compréhension du fonctionnement des composants électroniques à l'échelle nanométrique, et ainsi à l'amélioration des performances des circuits intégrés.

La microélectronique est entrée dans le monde des nanotechnologies à l'aube de ce millénaire au moment où les dimensions minimales des motifs imprimés sur les circuits intégrés sont passées au-dessous de la barre des 100 nanomètres.

Le composant électronique élémentaire est le transistor à effet de champ (5). L'amélioration continue des performances des circuits électroniques est obtenue essentiellement grâce à la miniaturisation des transistors et à l'optimisation concomitante de leur structure de base. Toutefois, lorsque l'on réduit les dimensions de ce composant, l'on est confronté à des phénomènes nouveaux, qui ne se manifestent qu'à l'échelle nanométrique (6) : la nécessité de mesurer, de modéliser et de comprendre le comportement de la matière à l'échelle nanométrique est donc une préoccupation que la microélectronique partage avec les autres domaines d'application des nanotechnologies.

## Comment mesurer à l'échelle atomique ?

Les progrès accomplis en matière de technique de mesure ont été stupéfiants : qui aurait imaginé, il y a seulement quelques décennies, que visualiser l'arrangement d'atomes en trois dimensions ne surprendrait plus personne ? Nous allons illustrer ces progrès, tirés par les nanotechnologies et quotidiennement utilisés en microélectronique, au moyen de deux exemples : la microscopie électronique et les techniques de champ proche.

L'utilisation d'un faisceau d'électrons pour cartographier la matière n'est pas une technique nouvelle. Toutefois, il est maintenant courant d'obtenir des images de la forme des objets, de leur composition chimique ou d'autres propriétés et ce, avec une résolution de l'ordre de l'angström (7) (voir la figure 1). On a ainsi pu visualiser le déplacement de rangées d'atomes, dans

(5) Plus précisément, la technologie dominante est le CMOS (pour *Complementary Metal Oxide Semiconductor*), qui combine deux transistors complémentaires, l'un permettant le passage du courant électrique en réponse à un signal ou une commande, tandis que l'autre bloque les fuites de courant et réduit ainsi la consommation électrique du circuit.

(6) On parle de phénomènes quantiques en référence à la physique quantique, élaborée au début du XX<sup>e</sup> siècle, qui offre le cadre théorique approprié pour décrire les comportements observés à l'échelle atomique.

(7) 1 Å (angström) = 0,1 nm.

(8) On parle de bi-stabilité ou de comportement bistable quand un système n'est stable que dans l'un ou l'autre de deux états clairement distincts.

certaines composés ferroélectriques [1], qui explique le comportement bistable (8) de ce type de matériau utilisé dans la fabrication de mémoires de nouvelle génération.

La conception du microscope à effet tunnel a valu le Prix Nobel 1986 à ses inventeurs Gerd Binnig et Heinrich Rohrer (des laboratoires d'IBM Zürich), qui ont ouvert un champ nouveau – la microscopie à champ proche – permettant de mesurer de nombreuses propriétés physiques d'objets nanométriques situés en surface (voir la figure 2). Ces mesures s'appuient sur des phénomènes qui ne se produisent qu'à très courte distance, comme l'effet tunnel (9), et dont l'efficacité décroît exponentiellement avec la distance. En balayant la surface de l'échantillon au moyen d'une pointe ultrafine maintenue à une distance contrôlée (typiquement de seulement quelques angströms), l'on obtient une image très précise des propriétés dudit échantillon.

Mais l'électronique devrait à son tour stimuler le développement des mesures à l'échelle nanométrique. En effet, un circuit intégré de quelques cm<sup>2</sup> de surface est constitué de centaines de millions de transistors commutant à la fréquence de quelques GHz (10). Pour caractériser efficacement le fonctionnement de ce circuit, il faudrait développer des techniques capables d'observer des phénomènes extrêmement brefs sur des objets uniques, de taille nanométrique, localisés sur une surface de plusieurs cm<sup>2</sup> : inutile de dire que nous sommes très loin d'avoir des instruments de mesure suffisamment rapides et sensibles, même si des progrès considérables ont été accomplis dans ce sens.

## A MOYEN TERME...

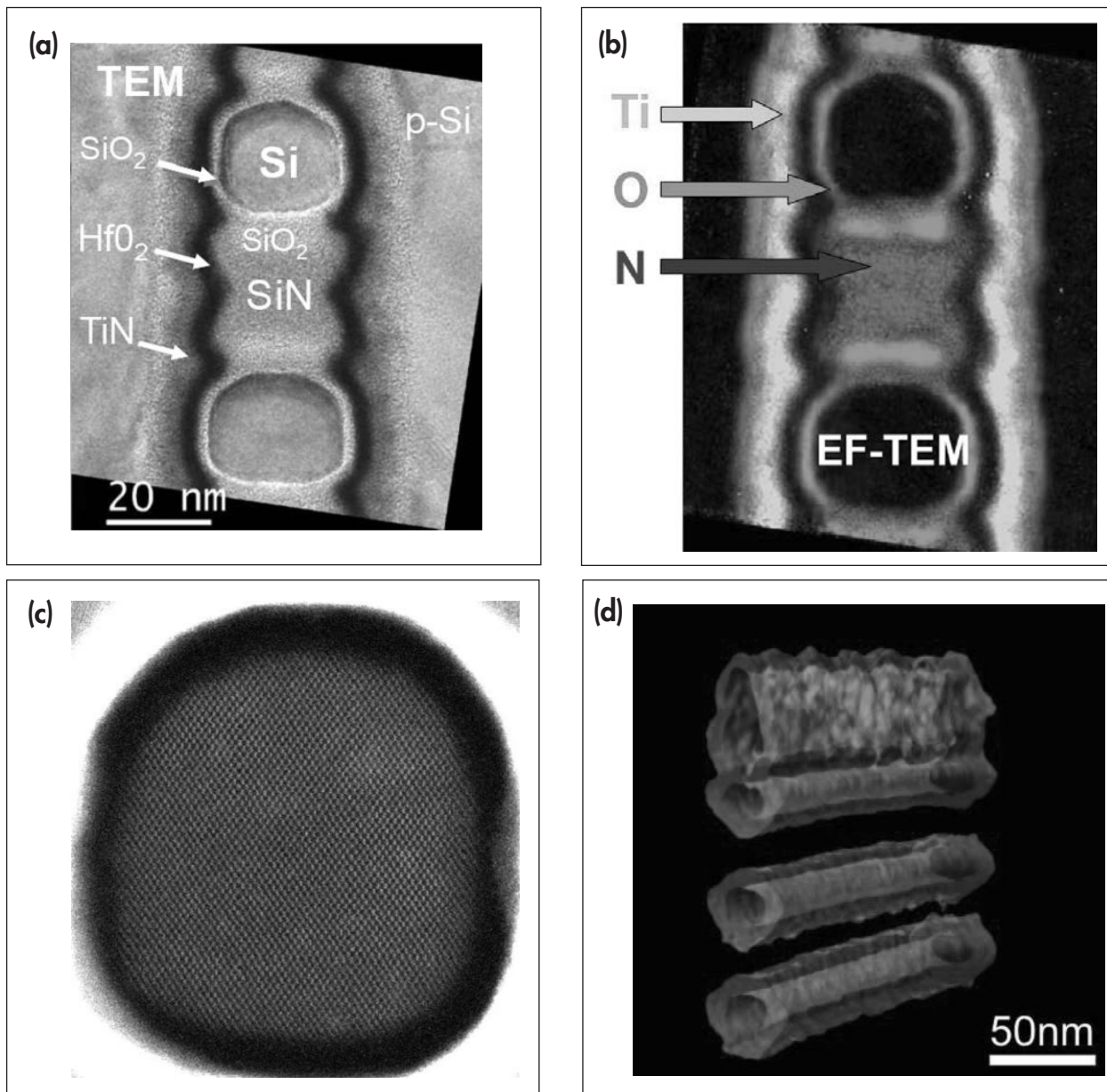
...les propriétés uniques de structures nanométriques pourraient permettre de réaliser des composants aux fonctions plus performantes.

Le succès que connaît actuellement la microélectronique repose sur quelques concepts tellement évidents que l'on a, parfois, tendance à les oublier :

- la miniaturisation des composants électroniques permet d'en réduire le coût par fonction, d'en améliorer les performances (vitesse, consommation...) et d'en augmenter la fiabilité : toute solution alternative au transistor à effet de champ devra être capable d'afficher une telle perspective de progrès continu sur le long terme ;
- le traitement de l'information est effectué essentiellement sous forme numérique, ce qui offre tout à la fois robustesse (on régénère facilement un signal en un « 0 »

(9) L'effet tunnel est un phénomène purement quantique (cf. note 6), qui explique comment une particule peut traverser une couche réputée infranchissable dans une description classique et intuitive de la matière. Ce phénomène est significatif quand l'épaisseur de la couche n'excède pas environ 1nm.

(10) 1 GHz (gigahertz) = 1 milliard de transitions par seconde.



**Figure 1** : Images obtenues par microscopie électronique en transmission (d'après [2]) :  
 (a) coupe d'une structure de transistor avancé (il s'agit de tiges de silicium (Si) empilées, appelées nano-fils, qui apparaissent comme des formes rondes sur cette image) ;  
 (b) composition chimique de cette structure : titane (Ti), oxygène (O) et azote (N) ;  
 (c) image haute résolution d'un nano-fil : chaque point brillant de l'assemblage régulier correspond à une colonne d'atomes ;  
 (d) visualisation en trois dimensions par tomographie d'une des couches enrobant les nano-fils.

ou un « 1 »), simplicité (on peut ramener toute fonction logique à une combinaison de quelques fonctions logiques) et versatilité (les systèmes numériques peuvent être programmés) ;

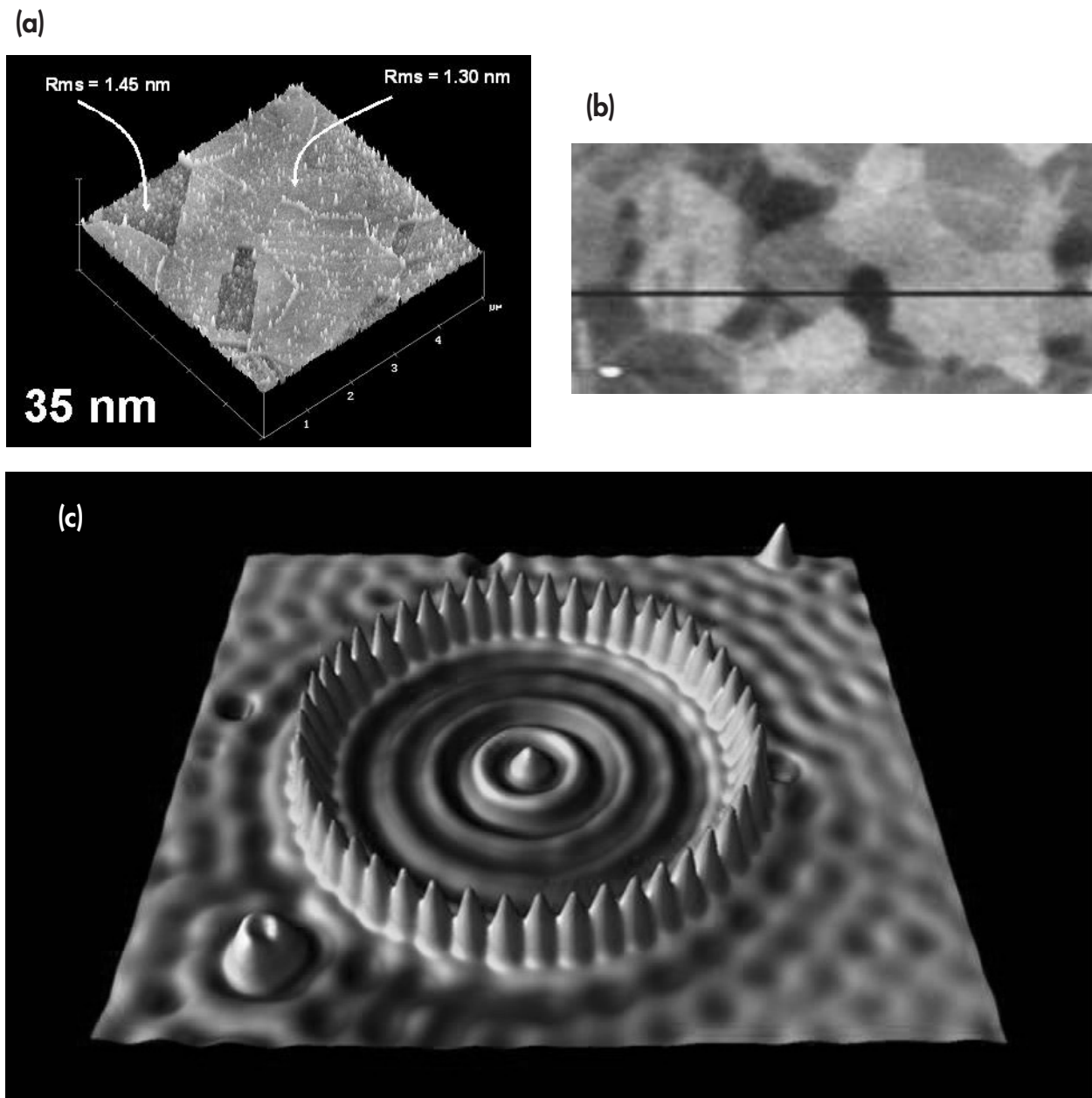
- enfin, l'information numérique est représentée par la charge de l'électron, une particule qu'il est aisé de manipuler au moyen d'un champ électrique assez faible.

La conclusion que l'on peut tirer aujourd'hui de plusieurs décennies de recherches est qu'on n'a pas encore trouvé d'alternative à l'électron, ni à la logique CMOS

(Complementary Metal Oxide Semiconductor) (5), qui cumule toutes les qualités requises..., ce qui ne signifie pas nécessairement qu'il n'existe aucune autre perspective.

Devant l'ampleur du défi, la *Nanoelectronics Research Initiative* américaine a formalisé certains grands axes de recherche, que la microélectronique devra aborder dans les décennies à venir si l'on veut poursuivre la courbe des progrès accomplis en calcul numérique. Le potentiel des nanotechnologies sera largement sollicité pour répondre à cinq grandes questions :





**Figure 2 :** Images obtenues par microscopie en champ proche :

- (a) mesure par microscopie à force atomique de la rugosité d'une couche de protection déposée sur une surface de cuivre : on aperçoit l'empreinte des grains de cuivre, en surface ;  
 (b) mesure par microscopie à sonde de Kelvin de l'énergie nécessaire pour qu'un grain de cuivre émette un électron dans le vide : la valeur de cette énergie, visualisée en niveaux de gris, dépend de l'orientation cristalline de chaque grain ;  
 (c) image en microscopie à effet tunnel haute résolution montrant la diffusion des électrons, à la surface de la couche de cuivre, par un atome d'impureté adsorbé (image créée originellement par IBM Corporation).

- 1/ trouver un système de codage de l'information qui soit plus performant que la charge de l'électron ;
- 2/ être capable de transmettre des informations plus efficacement que par des procédés électroniques (11) ;
- 3/ effectuer des calculs en utilisant des systèmes hors équilibre ;
- 4/ gérer le dégagement de chaleur produit par des nanostructures (12) ;
- 5/ recourir à l'auto-assemblage dirigé comme nouvelle méthode de fabrication des composants.

Dans ce qui suit, nous nous attacherons à donner deux exemples de composants futurs qui, s'inscrivant sur le

(11) Tout au moins à très courte distance, le transfert d'information par la lumière (photon) étant plus efficace à très grande distance, comme nous le rappelons tous les jours les réseaux de télécommunication en fibres optiques.

(12) Il s'agit plus précisément d'ingénierie des phonons, le phonon étant une manière de décrire en physique quantique l'agitation thermique des atomes dans des (nano-) structures, sous l'effet de la chaleur.

premier axe décrit plus haut, reposent sur des phénomènes purement quantiques (6) : l'effet tunnel (9), déjà mentionné, et la polarisation magnétique intrinsèque de l'électron (appelée « *spin* »).

#### Un nouveau commutateur basé sur l'effet tunnel

Dans le monde classique, un électron d'un matériau conducteur ne peut traverser un isolant en l'absence d'un apport d'énergie lui permettant de « sauter » par-dessus la barrière d'énergie que cet isolant constitue. Dans une description quantique de la matière, cette traversée de la barrière isolante est possible sans apport d'énergie, pour peu que la distance à parcourir soit suffisamment faible (de l'ordre du nanomètre, au plus) : c'est l'effet tunnel (voir la figure 3 ci-après). Tout l'enjeu, pour certains composants informatiques de nouvelle génération, va être de contrôler suffisamment la transparence de la barrière, afin de créer deux états clairement différenciés entre eux (c'est-à-dire un « 0 » et un « 1 »).

On peut, par exemple, faire varier la largeur de la barrière par un champ électrique exercé par une électrode de commande : c'est le T-FET (*Tunneling Field Effect Transistor*), qui reste conceptuellement assez proche du transistor à effet de champ classique et permet de réduire fortement la consommation d'énergie au repos. Mais l'imagination des physiciens n'a pas de limite : elle peut générer des composants beaucoup plus élaborés, tel le BiSFET (*Bilayer PseudoSpin Field-Effect Transistor*), qui utilise l'interaction de deux films monoatomiques de carbone.

Les nanotechnologies nous font découvrir des matériaux – souvent artificiels – aux propriétés insoupçonnées. Actuellement, le plus emblématique pour l'électronique est le carbone, non pas sous forme massive (graphite), mais comme feuillet d'épaisseur monoatomique, appelé graphène. Les recherches menées depuis

quelques années lui découvrent des propriétés plus qu'attractives : non seulement une capacité supérieure à conduire le courant électrique (13), qui laisse imaginer des transistors ultra-rapides, mais aussi la possibilité d'utiliser ce matériau comme électrode semi-transparente dans les écrans plats et les panneaux solaires... Dans certaines conditions, les électrons d'un feuillet de graphène peuvent se coupler avec les charges d'un deuxième feuillet de graphène extrêmement proche et le système résultant se comporte comme si la barrière isolante présente entre ces deux feuillets n'existait plus (14). Toutefois, en augmentant la tension électrique entre les deux feuillets, le courant d'électrons va détruire ce couplage, rendant ainsi la barrière opaque aux électrons : nous sommes dès lors en présence d'un commutateur (qui fait que le courant passe ou non), commandé par de très faibles tensions, rapide et consommant extrêmement peu d'énergie.

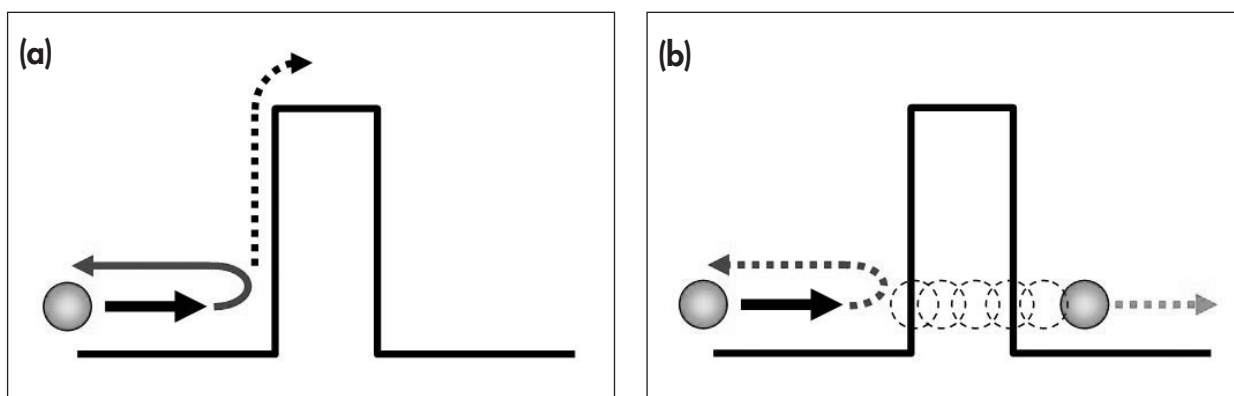
Même si l'applicabilité de ce composant à des systèmes complexes reste à démontrer, l'on voit, grâce à cet exemple, toutes les potentialités qu'offrent les possibilités de combiner des objets de taille nanométrique à des phénomènes propres à la physique quantique pour obtenir des dispositifs innovants.

#### Stocker des informations grâce au *spin* des électrons

Nul ne s'étonne plus de la capacité phénoménale de stockage de données qu'ont nos systèmes électroniques. Les maîtres-mots du progrès des circuits mémoire sont la capacité à stocker de plus en plus d'informations, la vitesse de lecture et d'écriture sans trop consommer

(13) On a ainsi pu mesurer, dans le graphène, une mobilité des électrons très supérieure à celle constatées dans les matériaux semi-conducteurs massifs.

(14) Ce phénomène est semblable à la supraconductivité, état dans lequel deux électrons se couplent *via* les vibrations de la structure cristalline, entraînant l'annihilation de la résistance électrique du matériau.



**Figure 3** : L'effet tunnel :

(a) en physique classique un électron ne peut pas traverser une barrière isolante, sauf à recevoir une énergie suffisante pour lui permettre de « sauter par-dessus » ;

(b) dans le nano-monde, l'électron a une probabilité non nulle de traverser cette même barrière isolante sans aucun apport d'énergie supplémentaire : c'est l'effet tunnel.



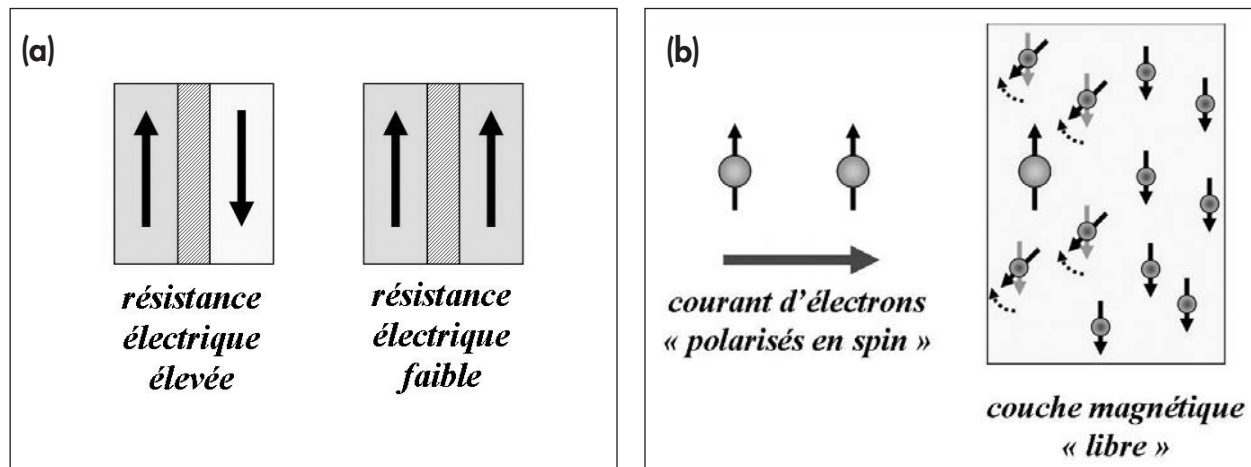


Figure 4.

(a) selon les orientations magnétiques relatives de deux couches magnétiques, on observe une résistance électrique qui peut varier significativement : deux couches d'orientations magnétiques opposées génèrent (entre elles) une résistance électrique élevée, contrairement à deux couches d'orientation magnétique identique.

(b) un courant d'électrons à l'orientation magnétique (« spin ») définie peut forcer une couche magnétique à changer d'orientation : on peut donc écrire un « 0 » (orientation magnétique « vers le haut ») ou un « 1 » (orientation « vers le bas »), selon le passage ou non du courant d'électrons « polarisés en spin ».

d'énergie et la possibilité de conserver de l'information en l'absence d'alimentation électrique du système (non-volatilité). Malheureusement, aucune mémoire à état solide ne combine toutes ces qualités au même niveau de performance et d'aucuns rêvent d'une hypothétique mémoire universelle.

Avec un composant appelé STTRAM (15), les mémoires magnétiques (ou MRAM (15)) offrent cette perspective sur le long terme : elles s'appuient sur le fait que l'électron est porteur d'un moment magnétique, le *spin* (une propriété purement quantique), et qu'il se comporte donc comme un petit aimant.

Pour lire l'information contenue dans la mémoire (voir la figure 4a), on utilise la variation de résistance électrique observée quand un courant traverse deux couches magnétiques : lorsque ces deux couches ont la même orientation magnétique, la résistance est plus faible que lorsqu'elles sont d'orientations magnétiques opposées. Dans certains cas, la variation de résistance peut être significative : on parle alors de Magnétorésistance Géante, dont la découverte valut le Prix Nobel 2007 à Albert Fert et Peter Grünberg.

Pour écrire un point mémoire (appelé aussi cellule mémoire) (voir la figure 4b), l'on injecte des électrons ayant tous la même orientation magnétique (en les faisant passer, par exemple, à travers une couche d'orientation magnétique définie). Le couple exercé par le moment magnétique de ces électrons va forcer les électrons de la couche magnétique traversée à aligner leur *spin* suivant l'orientation privilégiée et, le cas échéant, cela va entraîner un retournement de l'aimantation de la couche.

On obtient ainsi des mémoires non volatiles (car l'aimantation ne disparaît pas), rapides et consommant peu d'électricité. Toutefois, les difficultés technologiques liées à la complexité des matériaux magnétiques risquent de différer l'adoption de cette approche.

#### A LONG TERME...

... l'exploration du nano-monde pourrait générer une approche totalement nouvelle du traitement de l'information.

Cette approche ne fait que souligner le fait que la performance d'un système est liée, non pas uniquement aux propriétés de ses composants élémentaires (le transistor, en électronique), mais aussi à la qualité de l'architecture du système et des logiciels ou des protocoles qui en assurent le fonctionnement. En exprimant l'espoir que les nouvelles fonctionnalités apportées par les nanotechnologies pourront effectivement révolutionner les techniques de traitement de l'information, nous abordons ici un domaine qui reste encore en grande partie à explorer.

Plusieurs pistes se dessinent, parmi lesquelles nous mentionnerons l'intégration de phénomènes aléatoires comme parties constitutives du système, l'exploitation de fonctionnalités non numériques (qui font parfois appel à la nature comme source d'inspiration) ou encore l'utilisation des phénomènes quantiques parmi les plus paradoxaux.

Une propriété essentielle du nano-monde est que plus les composants sont petits, plus on doit s'attendre à des fluctuations dans leurs propriétés, en raison de leurs propriétés intrinsèques (comme, par exemple, une variation de dimensions) ou de leur environnement

(15) Il s'agit d'acronymes anglais, MRAM signifiant *Magnetic Random Access Memory* et STTRAM *Spin Torque Transfer Random Access Memory*.

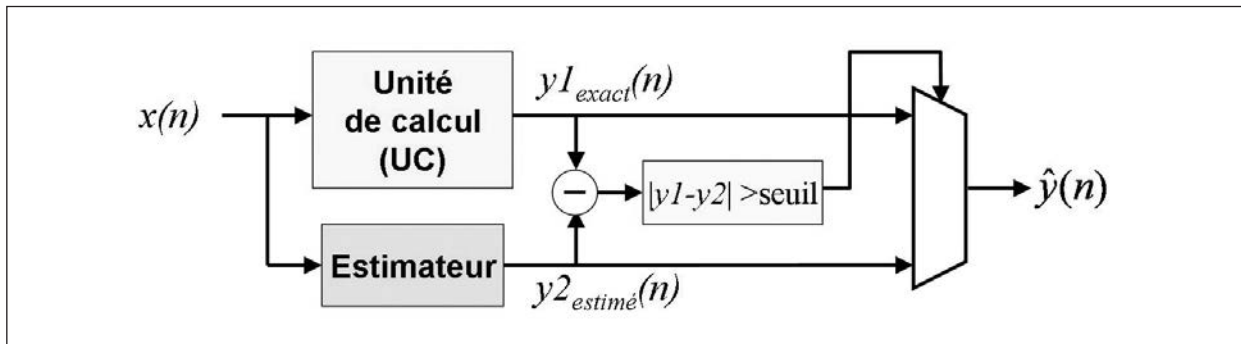


Figure 5 : Pour tenir compte du taux d'erreur élevé des composants nanométriques, on envisage de doubler l'unité de calcul par un circuit moins complexe, mais plus résistant aux erreurs, qui évaluera la vraisemblance du résultat calculé (d'après [4]).

(charges électriques ou composés chimiques altérant leurs propriétés). Habitué comme nous le sommes à des calculateurs qui fournissent un résultat (presque toujours) exact, il pourrait sembler que nous n'allions pas, avec ces innovations, réellement dans le sens du progrès... Mais, de fait, cet aspect aléatoire a été intégré dès leur conception dans les systèmes de télécommunications ou dans les stockages de données, qui recourent à des méthodes de correction d'erreurs plus ou moins sophistiquées. L'étape suivante est d'optimiser le taux d'erreur en fonction de l'application : les algorithmes de compression de l'image tiennent d'ores et déjà compte des imperfections de notre vue pour ne restituer qu'une information d'une fidélité approximative.

Dans les technologies numériques futures, l'on envisage désormais que l'unité centrale de calcul (UC) puisse faire des erreurs ; on lui adjoindrait un processeur moins performant, mais plus robuste aux erreurs, qui procéderait à une estimation du résultat. Si les résultats de l'UC et ceux de l'estimateur coïncident, on considère que le résultat de l'UC est exact ; sinon, on demande à l'UC de recommencer le calcul (voir la figure 5). L'on espère grâce à ce mécanisme diminuer le taux d'erreur des processeurs numériques.

Des techniques moins intuitives verront peut-être aussi le jour, comme la résonance stochastique [5], qui permet d'améliorer le rapport signal / bruit en injectant du bruit dans le système.

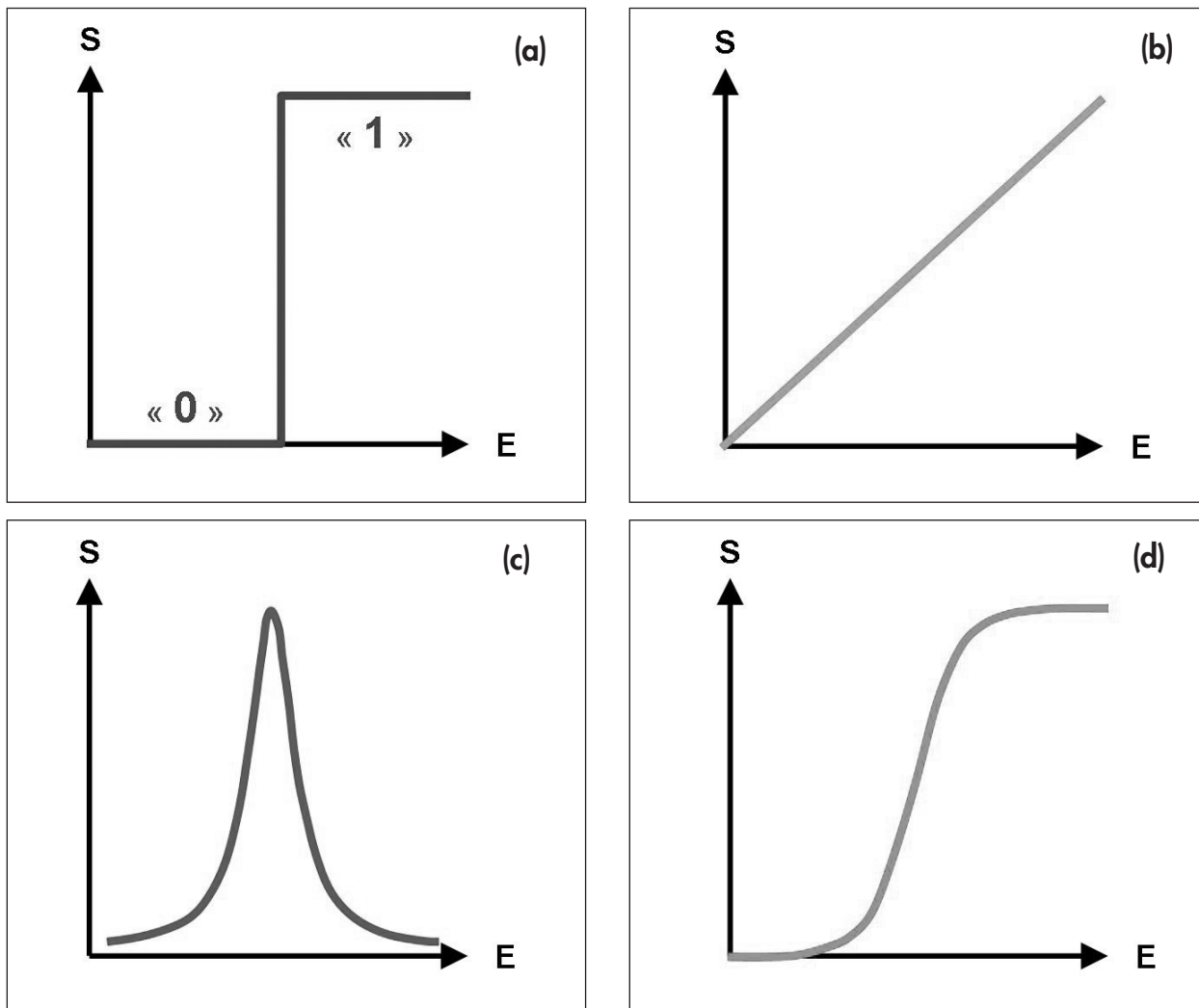
Au-delà de la prise en compte du manque de contrôle inhérent à la taille des nano-objets, c'est l'exploitation de la grande diversité des fonctions obtenues avec des composants nanométriques qui offre de riches perspectives. En effet, le traitement de l'information, même s'il fait largement appel aux techniques numériques, peut souvent être réalisé plus efficacement à l'aide d'autres techniques, dans un certain nombre d'applications (voir la figure 6, ci-après).

La fonction seuil (du type « tout ou rien ») est bien adaptée au traitement logique et numérique où l'information est représentée avec des « 0 » et des « 1 ». Il est toutefois prouvé que, pour des fonctions relativement peu complexes, le traitement analogique de l'information est plus économe en énergie et qu'une fonction de

transfert linéaire est idéale, pour ce genre de calcul. Pour sélectionner un signal parmi beaucoup d'autres, l'utilisation d'un filtre est très efficace : on ne transmet que le signal qui correspond à une valeur d'entrée donnée, d'où la forme très « piquée » de la courbe de transfert. Enfin, d'autres fonctions trouvent des applications dans des domaines spécialisés, comme la fonction sigmoïde, qui matérialise le seuil d'activation d'un neurone dans les réseaux artificiels de neurones.

Le Graal auquel les chercheurs aspirent est l'invention d'approches qui représentent réellement une rupture dans le traitement de l'information ; le cerveau continue à représenter une énigme qui interpelle beaucoup d'entre eux. Alors que l'unité élémentaire de traitement de l'information de notre cerveau, le neurone, est un bien mauvais « composant », volumineux et lent (en regard des transistors actuels), le cerveau arrive à réaliser des tâches comme la reconnaissance d'images avec une grande efficacité énergétique (quelques dizaines de watts) et ce, dans un volume réduit (de l'ordre du  $\text{dm}^3$ ), là où les ordinateurs actuels les plus puissants échouent. Dois-je rappeler, que malgré des progrès significatifs obtenus dans les neurosciences, nous sommes encore loin de comprendre la manière dont notre cerveau fonctionne ?

Le monde quantique, lequel s'exprime à l'échelle atomique, ouvre de nouvelles perspectives – révolutionnaires – dans le domaine du traitement de l'information. On a prouvé théoriquement qu'en utilisant certaines de ses propriétés qui n'ont pas d'équivalent dans le macro-monde (l'« intrication »), on pourrait résoudre des problèmes encore insolubles pour nos calculateurs les plus puissants (optimisation de flux d'approvisionnement, déchiffrement de messages cryptés...). Toutefois, les démonstrations expérimentales, souvent très lourdes, ne permettent guère de dépasser le stade de résultats triviaux (du style  $15 = 3 \times 5$ ) et certains s'interrogent quant à la capacité du calcul quantique à aborder des problèmes réellement complexes, notamment à cause d'un taux d'erreur élevé. Il ne faut toutefois pas « jeter le bébé avec l'eau du bain » : en s'appuyant sur les mêmes concepts, on a montré expérimentalement qu'il était possible d'acheminer des messages sans possibilité d'intrusion et de falsification, et



**Figure 6** : Fonctions couramment utilisées en traitement de l'information (sur chacune de ces quatre figures, E représente la valeur du signal d'entrée et S celle du signal de sortie) :

- (a) fonction seuil, utilisée en traitement numérique de l'information ;
- (b) fonction linéaire, pour le traitement analogique du signal ;
- (c) fonction lorentzienne, utilisée en filtrage ;
- (d) fonction sigmoïde, utilisée dans les réseaux artificiels de neurones.

certaines chercheurs commencent à réfléchir à la possible exploitation commerciale de tels systèmes de transmission sécurisés.

## EN CONCLUSION

Bien que parfois fort différentes dans leurs applications, on observe une synergie croissante entre les nanotechnologies et la microélectronique (rebaptisée nanoélectronique dans les années 2000, pour mettre exergue la taille minuscule du transistor élémentaire). S'agissant, dans les deux cas, d'objets nanométriques, il y a certainement une convergence d'intérêts entre ces deux technologies : il s'agit en effet, dans les deux cas, de mesurer et de modéliser ces objets afin de mieux les comprendre et d'en améliorer les performances. Mais

au-delà de cette alliance ponctuelle, c'est bien la richesse des fonctionnalités que permet l'échelle nanométrique qui pourrait déboucher sur la découverte de composants (ou de systèmes) plus performants que ceux auxquels le traitement numérique de l'information nous a habitués en utilisant des circuits intégrés composés de générations de transistors d'une taille de plus en plus réduite.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] K. W. Urban, *Studying Atomic Structures by Aberration-Corrected Transmission Electron Microscopy*, Science, vol. 321, no. 5888, pp. 506 – 510 (2008).
- [2] A. Chabli, *Characterization of Integrated Nano-Materials*, dans 2009 International Conference on

Frontiers of Characterization and Metrology for Nanoelectronics. (La présentation est accessible sur la toile à l'adresse [http://www.eeel.nist.gov/812/conference/2009\\_presentations/Chabli.pdf](http://www.eeel.nist.gov/812/conference/2009_presentations/Chabli.pdf)).

[3] J. J. Welser, G. I. Bourianoff, V. V. Zhirnov, and R. Keary Cavin III, *The quest for the next information pro-*

*cessing technology*, J. Nanopart. Res., vol. 10, pp. 1–10 (2008).

[4] J. Rabaey, *Curing the ailments of nanometer CMOS through self-healing and resiliency*, dans IEEE International SoC Conference (2006).

[5] [http://en.wikipedia.org/wiki/Stochastic\\_resonance](http://en.wikipedia.org/wiki/Stochastic_resonance)

# L'apport des nanotechnologies à l'innovation ouverte et responsable d'un groupe industriel

Il n'est pas très facile de définir ce qu'est un « nanomatériau ». Il est peut-être encore plus vain de vouloir cerner ce que sont (et seront) les « nanotechnologies ». Alors, comment un groupe comme Solvay (né pour la production de carbonate de soude, mais impliqué également aujourd'hui dans les polymères à haute performance et la pharmacie) peut-il réagir, face à cette réalité naissante ? Comment un tel Groupe doit-il s'organiser pour extraire la quintessence de ces nanotechnologies et en intégrer les apports spécifiques à ses activités ?

par **François MONNET\***

---

## LE GROUPE SOLVAY

---

### Les activités

Avant de parler de nanotechnologies et pour mieux resituer le contexte dans lequel s'inscrit cet article, il me paraît nécessaire de rappeler quelles sont les activités principales du Groupe Solvay (1).

La société Solvay a été fondée en 1863 par Ernest et Alfred Solvay pour exploiter le procédé de production du carbonate de soude qu'ils avaient mis au point. La société a progressivement diversifié son portefeuille d'activités par l'intégration de nouvelles fabrications s'appuyant sur ses procédés et matières premières traditionnels (électrolyse de la saumure permettant d'obtenir

de la soude caustique, de l'hydrogène et du chlore, ces deux derniers produits étant à la base du peroxyde d'hydrogène, des solvants chlorés et du PVC). Cette évolution a conduit à la constitution d'un secteur « produits chimiques » et d'un secteur « matières plastiques » (voir la figure 1). Dans les années 1970, le groupe Solvay s'est doté d'un secteur pharmaceutique, à partir d'un premier noyau acquis *via* sa filiale allemande Kali-Chemie. En 2008, le chiffre d'affaires total du Groupe a été de 9,6 milliards d'euros, répartis de manière équilibrée entre les trois secteurs précités (voir la figure 2).

Le début de l'année 2010 va marquer une nouvelle orientation stratégique pour le groupe, avec la vente du secteur pharmaceutique à l'américain Abbott.

---

\* Directeur « Technologies émergentes », Groupe SOLVAY.

(1) Pour plus d'information sur le groupe Solvay, son histoire, ses produits, se référer au site [www.solvay.com](http://www.solvay.com)

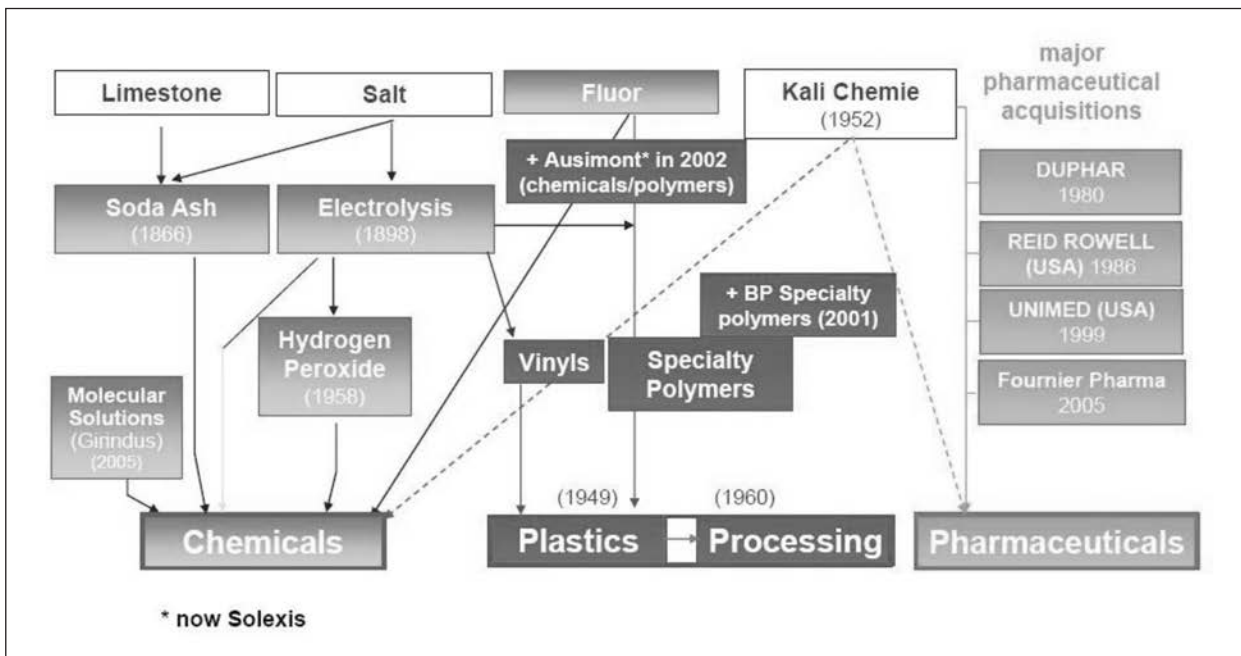


Figure 1 : Histoire résumée du groupe Solvay.

#### La structure

Comme beaucoup d'autres groupes chimiques de taille comparable, Solvay s'est progressivement structuré en *Strategic Business Units* (SBU). Chaque SBU est une entité ayant en charge la gestion globale d'une ligne de produits au niveau mondial ; elle est donc responsable de toutes les composantes de l'activité (commerce, production, R&D...) et doit, à ce titre, assurer sa rentabilité à court, moyen et long termes.

En complément des structures *business*, certaines entités fonctionnelles sont responsables de la définition et de la mise en œuvre de la stratégie du Groupe dans des

domaines transversaux administratifs (ressources humaines, juridique, communication, finance...) ou techniques (hygiène, sécurité et environnement, énergie, génie des procédés, propriété intellectuelle...). Enfin, le groupe Solvay s'est engagé, il y a maintenant 10 ans, dans une stratégie de renforcement de l'innovation, en vue de soutenir tant sa compétitivité (dans une industrie de procédé, ce point est fondamental, notamment pour les SBUs dites de « commodité ») que sa croissance (point important pour les SBUs dites de « spécialité », dont le développement est fondé sur l'amélioration permanente de l'offre de produits).

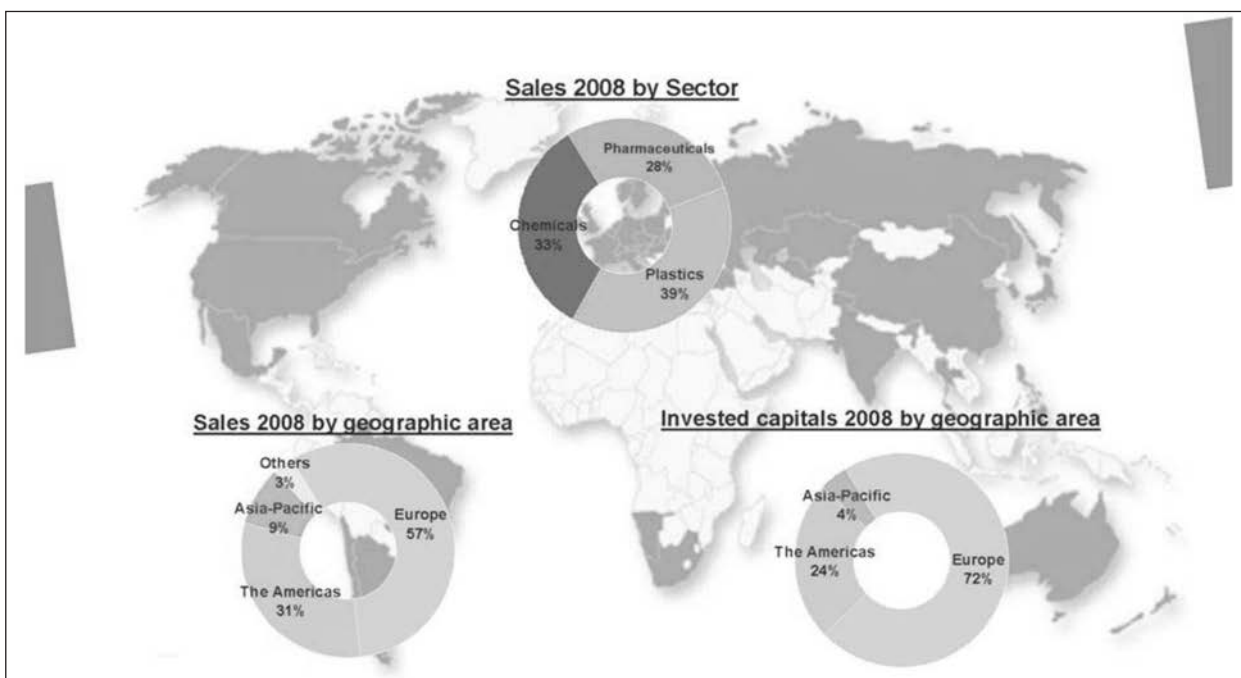


Figure 2 : Chiffres d'affaires et présence du groupe Solvay dans le monde (en 2008).



Cette structuration du Groupe a eu quelques conséquences importantes :

- l'éventail des activités s'est élargi peu à peu. Il s'étend ainsi de la chimie minérale de base jusqu'à la pharmacie, en passant par la production de polymères : les vinyloxy tout d'abord, puis les polymères spéciaux (c'est-à-dire à hautes performances), acquis auprès de BP (polymères aromatiques de Solvay Advanced Polymers, aux Etats-Unis) et d'Ausimont (chimie des fluides et des polymères fluorés de Solvay Solexis, en Italie). Ces acquisitions ont également modifié le visage de la R&D du Groupe.
- l'attribution des moyens de R&D aux SBUs s'est traduite par une meilleure adaptation des programmes aux besoins des marchés, et donc, un accroissement de la réactivité et de la focalisation des équipes.
- en revanche, un éloignement progressif s'est créé entre les différentes équipes, notamment celles de R&D, et un « effet silo », propre à ce genre de structures organisationnelles, est apparu ; ce mouvement a été renforcé par une pression (en constante augmentation) sur le court terme.
- une perte de masse critique est aussi intervenue dans certains domaines, du fait notamment de l'éclatement des capacités d'expertise du Groupe entre plusieurs sites.
- enfin, on décèle une difficulté croissante dans l'exploration des domaines émergents, notamment en ce qui concerne les technologies ne relevant pas du « cœur de métier » des SBUs.

#### Le rôle du NBD

C'est dans ce contexte qu'a été instaurée, à partir de 2004, la démarche *New Business Development* (NBD), dont la finalité est d'explorer les opportunités et technologies dans (ou avec) lesquelles le Groupe pourrait se développer, et ce, en dehors du champ d'intervention des SBUs. Après plusieurs années de mise en place progressive, le NBD a été structuré au début de 2008 en deux entités spécifiques et complémentaires, toutes deux rattachées à la Direction Centrale Technologies, Research & Procurement (DCTRP) (2).

La première de ces deux entités, nommée *Future Businesses*, pourrait être définie comme le berceau des activités *business* « en rupture ». Elle explore actuellement les marchés de l'électronique organique et des énergies durables, en dehors du périmètre actuel d'activité des SBUs.

La seconde entité, nommée *Advanced Technologies*, a pour missions de déceler les technologies émergentes susceptibles d'intéresser le Groupe et ses SBUs, de construire l'expertise correspondante et d'en assurer la diffusion au sein du Groupe. Elle est actuellement mobilisée sur deux thématiques principales : la chimie du renouvelable et les nanotechnologies. Ce travail repose sur une collaboration étroite avec les SBUs et les entités fonctionnelles techniques.

L'activité NBD est suivie, par un comité institué au niveau du Groupe, qui réunit des représentants du

*business* (Directeurs généraux des Secteurs et plusieurs SBUs *managers*), des entités fonctionnelles (Directeur Général DCTRP, *Corporate Development*, responsables PI, Innovation...) et des personnalités extérieures.

Un nouveau champ d'exploration (nommé « plateforme ») n'est ouvert que :

- s'il se rapporte à un marché justifiant d'un fort potentiel de développement ;
- si ce marché est soutenu par un renouvellement technologique profond, voire par une rupture technologique ;
- s'il est possible, pour Solvay, de cibler un positionnement dans la chaîne de valeur et d'y dégager un avantage compétitif durable.

La tâche principale de chaque plateforme est d'apporter des réponses aux questions soulevées dans ce dernier point (définition du positionnement et création d'un avantage compétitif). L'essence même de ce travail exige une réelle ouverture sur l'extérieur, de par :

- le caractère innovant des solutions à mettre en place, qui demande la maîtrise de compétences diverses, non acquises par le Groupe ;
- le côté « émergent » des technologies, avec une pluralité de solutions en compétition, encore en cours de développement ;
- la variété des *business models* possibles, qui nécessite un accès aussi rapide que possible aux marchés afin d'être à même de valider les solutions envisagées.

En vue d'apporter des réponses aux problématiques évoquées ci-dessus, les deux entités NBD précitées utilisent les mêmes outils méthodologiques, à savoir :

- la réalisation en interne de travaux de R&D, afin :
  - \* d'acquérir une connaissance initiale dans le domaine visé, pour être mieux à même de repérer les technologies et solutions existant à l'extérieur,
  - \* mais aussi de pouvoir transposer dans le Groupe les développements externes, décanter l'expertise correspondante et en assurer la diffusion auprès des entités intéressées ;
- la conduite de travaux de R&D en externe, en collaboration avec des centres de recherche réputés dans l'activité considérée (universités, notamment). Ces travaux ont pour but le développement de « morceaux » de solution ou d'expertise, qui seront ensuite « assemblés » au sein du Groupe ;
- la prise de participations dans certains fonds de capital-risque. Ces structures sont autant de fenêtres ouvertes sur une innovation cherchant à pénétrer les marchés. Cette connaissance des *deal-flows* permet aussi une mesure de la maturité des technologies, et *a contrario* de l'absence de propositions de solutions viables ;
- des prises de participation dans des *start-up*, en vue d'une confrontation précoce avec le marché et de la constitution du portefeuille *business* recherché ;

(2) Pour une présentation de l'activité NBD, se connecter à l'adresse suivante : [www.solvay.com/innovation/newbusinessdev/](http://www.solvay.com/innovation/newbusinessdev/)

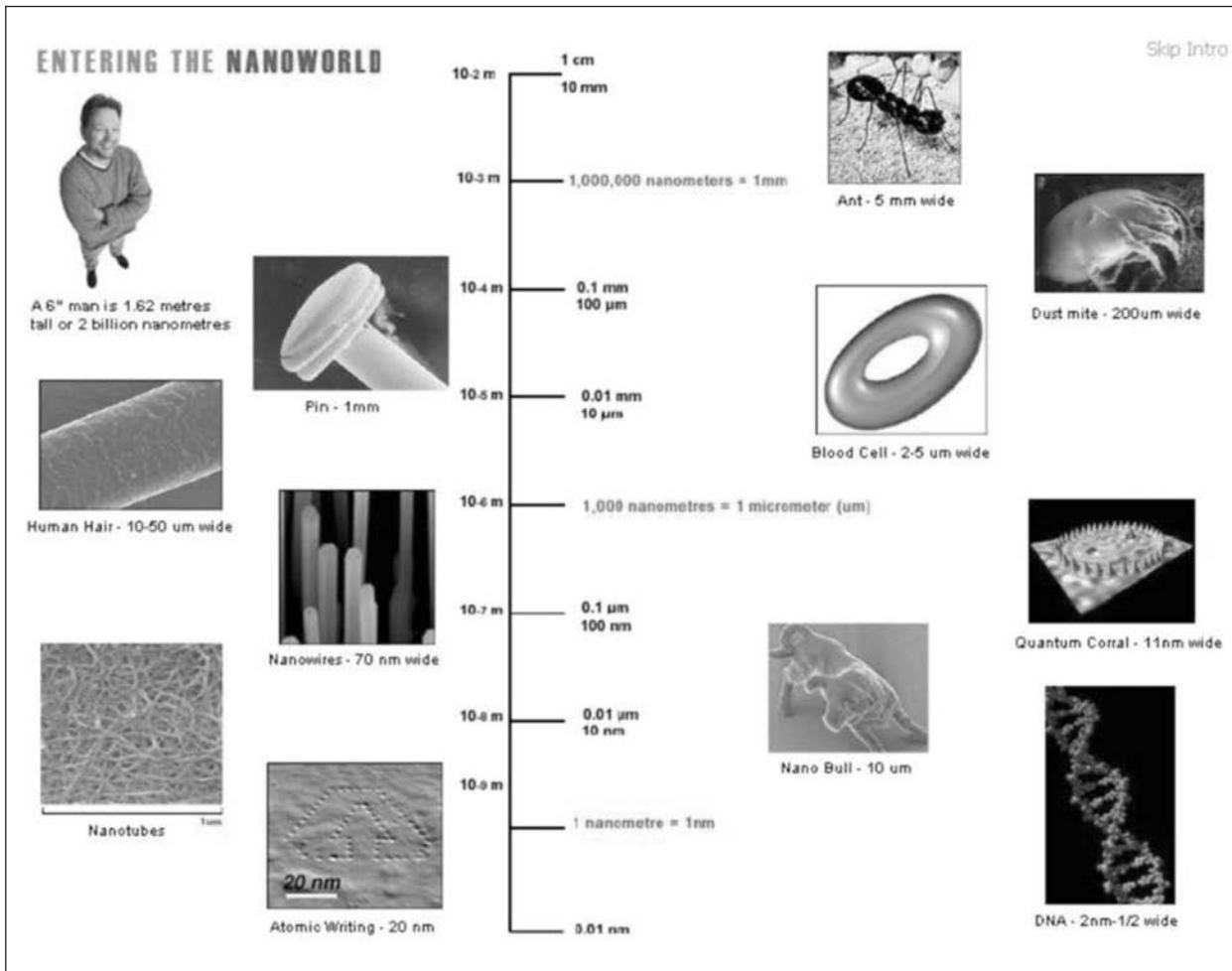


Figure 3 : Du monde visible à l'œil nu au nanomonde : différents repères en matière de dimensions.

- la mise en place de partenariats avec d'autres industriels, aussi bien sous la forme de projets collaboratifs que par la création de *joint-ventures* (si cela s'y prête). Ainsi, Solvay et Umicore ont-ils créé en commun la *joint-venture* Solvicore, pour la production d'assemblages membrane/électrode, éléments actifs des piles à combustible (plateforme « Energies durables »).

#### Les nanotechnologies et la chaîne de valeur

Un des domaines d'activités de l'entité *Advanced Technologies* est la compréhension de l'apport potentiel des nanotechnologies au Groupe Solvay. Mais lorsque l'on parle de « nanotechnologie », de quoi parle-t-on concrètement ? Quelle définition peut-on en donner ? Nous ne ferons pas l'affront au lecteur de rappeler qu'un nanomètre équivaut à un milliardième de mètre. (Une échelle de longueurs caractéristiques est donnée à la figure 3).

Un des premiers travaux de la plateforme aura été de proposer une définition du terme « nanotechnologie ». La définition retenue a été celle proposée par la société américaine *Lux Research* (3) : « on parlera de nanotechnologies lorsque l'on aura affaire à la structuration

volontaire de la matière à une échelle inférieure à 100 nm, en vue de l'obtention d'une propriété particulière » (voir la figure 4).

Cette définition a plusieurs conséquences :

- on ne parle pas ici d'un marché spécifique, mais bien de développements scientifiques et technologiques visant à maîtriser la conception d'objets à une échelle donnée. On travaille donc bien sur un axe technologique ;
- on s'intéresse à « toutes » les technologies (ainsi qu'à leur fondement scientifique). Il en résulte une diversité d'approches, de concepts, de développements, parmi lesquels il est nécessaire de sélectionner les plus pertinents pour une compagnie ou une activité données ;
- la limite de 100 nm est arbitraire. Il s'agit en fait de l'échelle à partir de laquelle se produit une « rupture » par rapport au monde micrométrique. Cette rupture se traduit par l'apparition de propriétés que l'on qualifiera « d'émergentes », car il est impossible de les prévoir par un raisonnement extrapolant les propriétés existant à une échelle supérieure. La détermination de cette frontière est souvent difficile ;
- cette limite concerne aussi bien des matériaux « strictement » nanométriques (par exemple des particules

(3) Pour des informations sur Lux Research : [www.luxresearchinc.com](http://www.luxresearchinc.com)

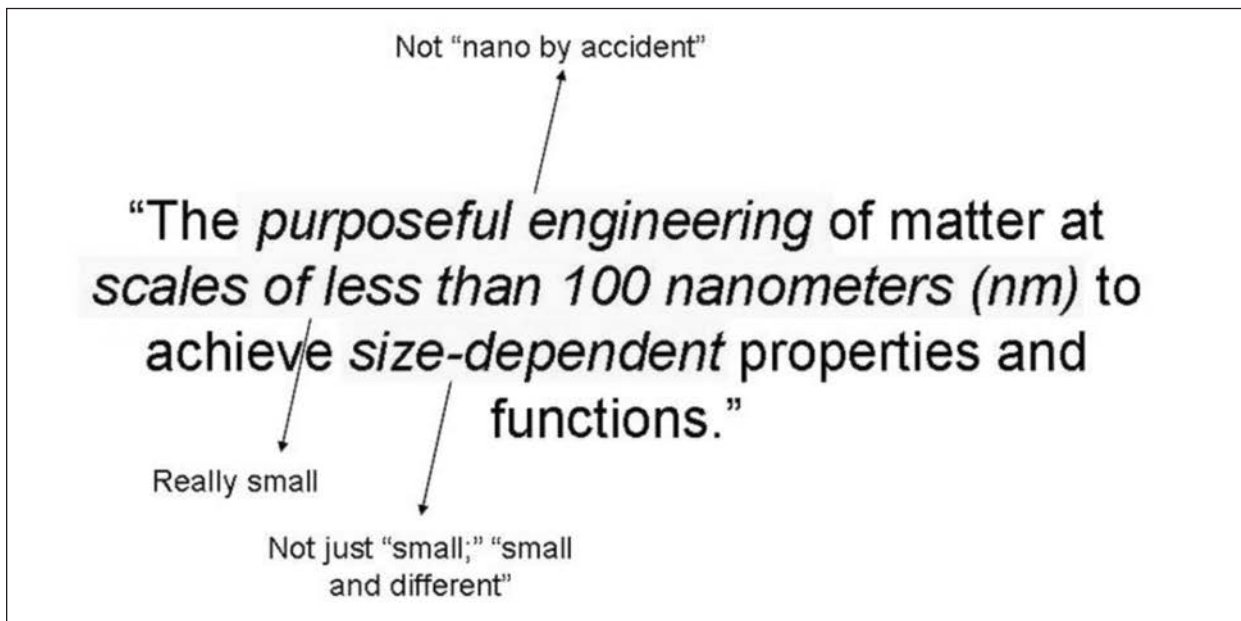


Figure 4 : Définition des nanotechnologies par *Lux Research Intl.*

individuelles) que des matériaux « macroscopiques » présentant une structuration nanométrique (un polymère chargé de ces mêmes particules, ou un enduit dont la surface est nanostructurée).

(Pour une information plus large sur les nanotechnologies, nous invitons le lecteur à se reporter aux articles cités en note (4)).

L'aspect générique du concept de « nanotechnologies » implique ainsi que beaucoup de secteurs industriels peuvent être intéressés par leurs applications et ce, tout au long des différentes chaînes de valeur correspondantes (voir la figure 5).

En revanche, la répartition de l'avantage résultant de l'utilisation des nanotechnologies varie selon l'application visée et le positionnement dans la chaîne de valeur. Notons à cet égard que le manque de clarté dans les définitions de ce qu'est un objet « nanotechnologique » explique la grande dispersion des évaluations de marché publiées par différents consultants : la prise en compte (ou non) du secteur des semi-conducteurs, ou le fait de considérer le produit fini (la voiture, par exemple), plutôt que le composant spécifique, influent grandement sur les chiffres obtenus.

Un des points essentiels à retenir dans le cadre de la démarche suivie est bien la notion de propriété émergente. Ainsi, la maîtrise industrielle des nanotechnologies demandera l'utilisation – et donc le développement – de nombreux savoirs, des plus fondamentaux aux plus appliqués, comme l'indique la carte straté-

gique établie par l'industrie américaine (5) ; il s'agit d'un préalable indispensable avant de toucher le « Graal » du *nano-by-design* (voir la figure 6).

#### La plateforme « nanotechnologies »

##### *Méthodologie de genèse et gestion de la plateforme*

La prise en compte, d'une part, de la diversité des lignes « produits » et des technologies sous-jacentes, et, d'autre part, du caractère « universel » des nanotechnologies a conduit au lancement de la plateforme « nanotechnologies », initiative transversale qui a regroupé des représentants de toutes les entités du Groupe (aussi bien *business* que fonctionnelles).

Menée avec l'aide d'un consultant externe, cette étude a permis :

- d'acquérir une connaissance minimale des domaines considérés et de leur impact potentiel pour le Groupe ;
- de commencer à forger un vocabulaire commun aux différentes entités, permettant ainsi un meilleur partage des connaissances ;
- de procéder à l'inventaire des produits existants dans le Groupe, ainsi que des projets en cours ;
- d'atteindre une meilleure compréhension de la chaîne de valeur, qui, même si elle reste schématique, permet néanmoins de définir un positionnement global au niveau du Groupe ;
- et, après la définition de ce positionnement, de sélectionner un nombre restreint de projets, visant tant au développement de produits nouveaux qu'à la création d'une expertise centralisée, pour certaines technologies jugées stratégiques.

Ces projets ont été répartis entre quatre programmes : chacun des trois premiers programmes cible une étape particulière de la chaîne de valeur (nanomatériaux, nano-intermédiaires et produits finis incorporant des

(4) Ci-dessous, quelques articles de base sur les « nanotechnologies »

- Communication de la Commission européenne Com (2004)-338: « Vers une stratégie européenne en faveur des nanotechnologies » ;
- « Nanosciences et nanotechnologies : un plan d'action pour l'Europe 2005-2009 » ;
- *Nanoscale science, Engineering and Technology : research directions* ; rapport DoE du Oak Ridge National Laboratory

(5) La vision 2020 de l'industrie chimique américaine est consultable sur le site : [www.chemicalvision2020.org](http://www.chemicalvision2020.org)

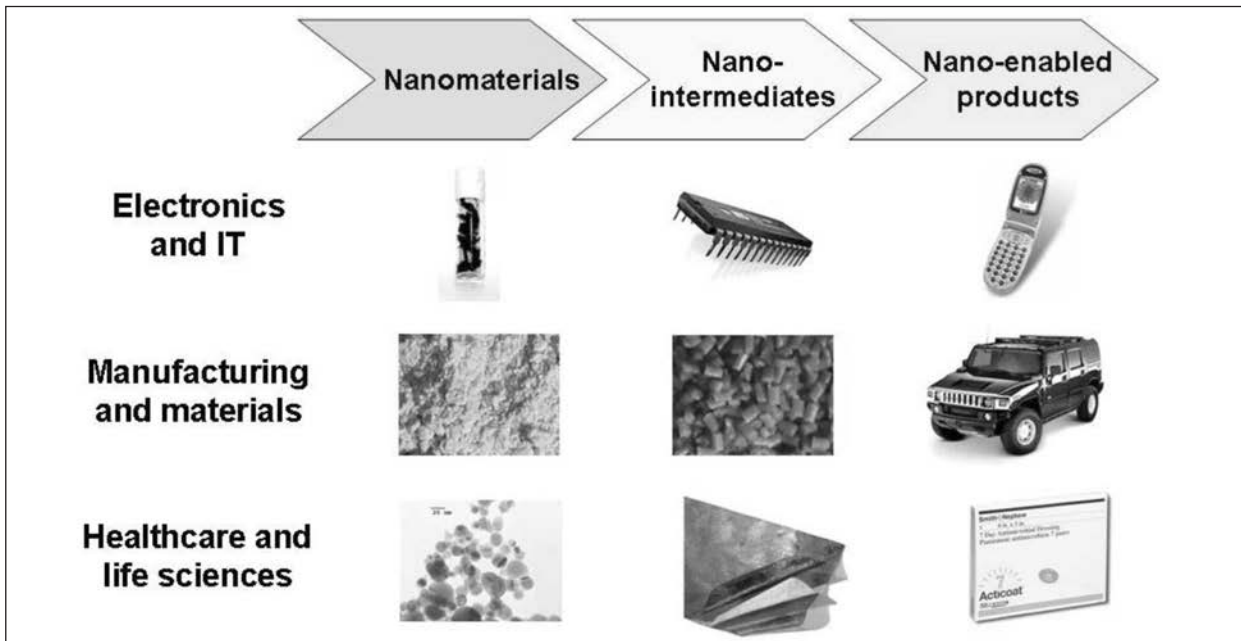


Figure 5 : Impact des nanotechnologies sur les chaînes de valeur, selon *Lux Research*.

nano-intermédiaires) ; le quatrième est centré sur les questions d'hygiène, de sécurité et d'environnement (HSE) (6). L'approche transversale des programmes (voir la figure 7) facilite bien la création d'une expertise pour chaque segment de valeur, en soutien aux différentes entités *business*, qui restent focalisées sur un secteur d'application spécifique.

Face à la diversité des projets, qui vont du soutien à une SBU en charge du développement d'un produit nouveau à la création d'une expertise générique et à la détection de nouvelles opportunités ou de menaces très diverses, la plateforme a développé une méthodologie spécifique de gestion de projets.

Ceux-ci peuvent être de trois natures différentes :

- le développement d'un « nano-produit ». Ce projet, exécuté majoritairement par les équipes et avec les moyens de la SBU responsable, bénéficiera d'un soutien financier partiel et du concours des experts de la

plateforme. Dans les faits, le projet sera dirigé par l'entité *business* qui en a la charge. Celle-ci, en engageant ses moyens, assurera la définition des objectifs et la valorisation des résultats. La contribution de la plateforme « nanotechnologies » sera une aide à l'indispensable prise de risque qui accompagne tout développement innovant.

- l'exploration conjointe d'une technologie ou d'une opportunité. Un tel projet associera normalement plusieurs entités *business*, dont aucune n'aurait pu dégager, à elle seule, les capacités technologiques et/ou financières nécessaires à l'exécution dudit projet. Ce type de

(6) Pour des informations sur la plateforme Nanotechnologies, se reporter au site Internet suivant : <http://www.solvay.com/innovation/newbusiness-dev/nanotechnologies/>

Une présentation des activités de Solvay dans les domaines des nanomatériaux et nanotechnologies est consultable à l'adresse suivante : <http://www.walloniatech.org/PDF/3Solvay.pdf>

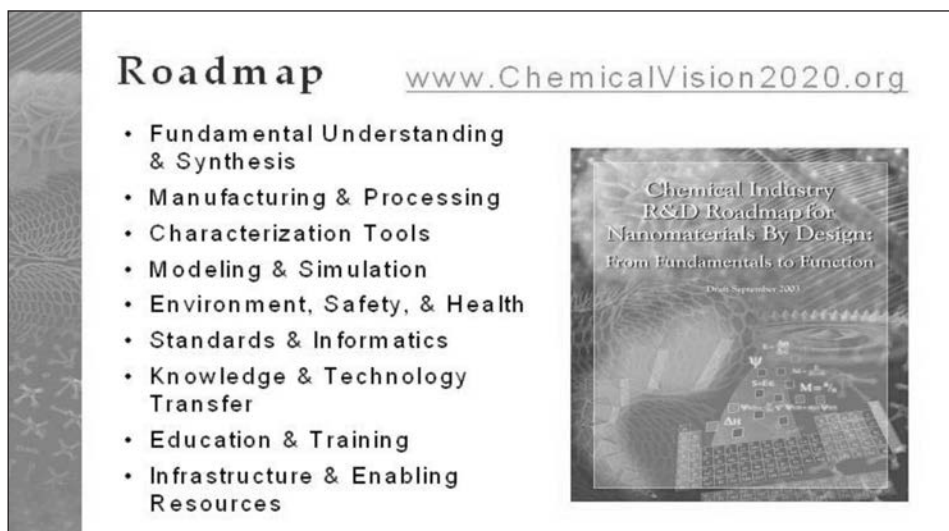


Figure 6 : Les savoirs nécessaires à la maîtrise des « nanotechnologies », selon l'industrie chimique américaine.



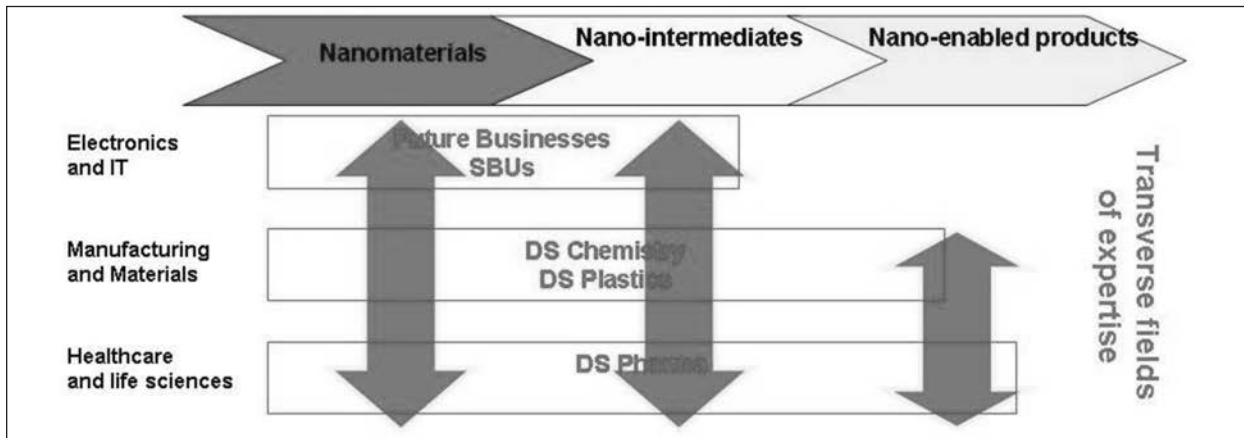


Figure 7 : Les activités « nano » de Solvay et le positionnement de la plateforme.

projet à caractère transversal est dirigé en pratique par la plateforme, qui lui apporte aussi un soutien financier et technique important.

- le développement d'une expertise critique. Ce type de projet est piloté et exécuté dans son intégralité par les équipes des entités NBD. Cette expertise sera notamment mise à profit dans la conduite des projets évoqués ci-dessus.

A cette transversalité, assimilable à une « innovation ouverte » en interne, il faut ajouter la composante « ouverture externe » décrite précédemment, dont bénéficie chaque programme, voire chaque projet. Une fonction essentielle des experts est de connaître les objectifs – explicites ou non – des entités *business*, les difficultés technologiques auxquelles elles sont confrontées ou qu'elles auront à résoudre plus tard, ainsi que les développements les plus récents intervenus au niveau mondial dans leur domaine de compétence. Ces experts jouent un rôle de « passerelles de connaissances » entre les besoins exprimés en interne et les savoirs externes.

Enfin, il est intéressant de souligner l'apport – parfois décisif – de structures « souples », telles que le réseau des scientifiques du Groupe, qui organise de façon régulière des journées scientifiques sous la forme de congrès organisés en interne (*Solvay Science for Innovation*). Le dernier de ces congrès, tenu en 2007, avait pour thème « *Building up complex materials : from nanoscale towards end-use properties* ». Il a réuni plus de 150 scientifiques appartenant à différentes entités du Groupe, auxquels se sont joints des experts scientifiques de réputation internationale, dont deux Prix Nobel.

#### *Le cas particulier de la problématique HSE*

La thématique HSE (Hygiène, Sécurité et Environnement) est exemplaire de la méthodologie déployée par la plateforme et de la réponse qu'une telle organisation peut apporter au Groupe pour son positionnement. Elle correspond, en effet, à une expertise extrêmement pointue sur un domaine en pleine évolution.

Au plan général, la problématique HSE est gérée de façon centralisée au sein d'une entité fonctionnelle dont l'une des missions est de proposer au Comité exé-

cutif les orientations stratégiques à adopter en la matière, et d'aider à leur mise en place. Cette structure garantit l'existence d'une autorité compétente et indépendante, au sein même du Groupe.

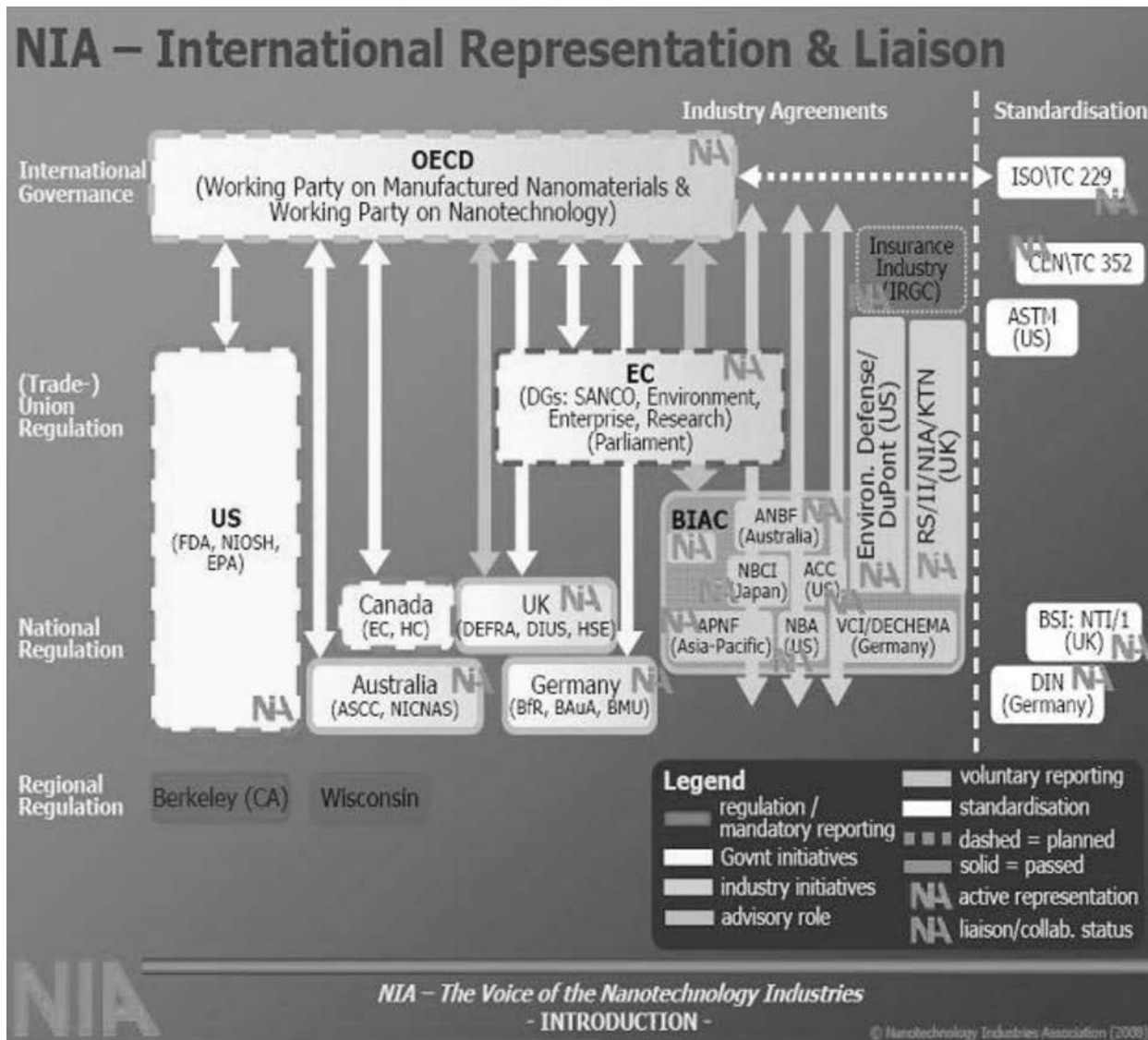
Or, le domaine de la toxicologie et de l'éco-toxicologie des nanotechnologies est en pleine évolution (pour ne pas dire en pleine ébullition). En effet, hormis le cas de quelques produits présents sur le marché depuis plusieurs années et considérés aujourd'hui comme appartenant à la famille des nanomatériaux, beaucoup de développements n'en sont encore qu'au stade de l'expérimentation en laboratoire ou, au mieux, en pilote industriel. Parmi les particules nanométriques emblématiques, les nanotubes de carbone commencent tout juste à faire l'objet d'une exploitation industrielle. En revanche, différentes publications ont déjà suscité une crainte (pas toujours raisonnée) au sujet de l'impact potentiellement négatif de ces nouveaux matériaux, souvent fondée sur une assimilation à des précédents sanitaires douloureux (amiante) ou supposés tels (OGM).

Or, la réglementation ne peut être encore aujourd'hui qu'à l'état d'ébauche. Il s'avère en effet difficile d'avoir des certitudes en matière sanitaire, et même de dégager une base rationnelle suffisante, car :

- les particules à étudier ne sont pas, pour la plupart d'entre elles, mises sur le marché ;
- il n'existe pas encore de méthode généralement reconnue de détection et de mesure de ces particules ;
- il est donc impossible de déterminer à quelle exposition une personne ou l'environnement pourrait être soumis, et quelle caractéristique précise de la substance pourrait être concernée ;
- il est encore plus difficile de relier une exposition imprécise à un effet non détecté, surtout si celui-ci devait résulter d'une exposition cumulée sur la durée, sachant qu'il faudrait disposer d'une statistique minimale significative pour pouvoir en tirer une conclusion épidémiologique qui soit fondée.

Afin de pallier le vide réglementaire actuel, plusieurs groupes internationaux de travail – de normalisation, en particulier – ont été mis en place et ce, à différents niveaux de gouvernance (voir la figure 8) (7).





**Figure 8 :** La multiplication des groupes de travail HS présents au sein de diverses instances (nationales et internationales).

Une des missions du programme HSE de la plateforme « nanotechnologies » est d'assurer un suivi de l'activité d'un certain nombre de ces groupes et de participer activement aux travaux de plusieurs d'entre eux. Les experts toxicologues du Groupe ont ainsi fortement contribué à la rédaction du code de recommandations de l'Union des Industries Chimiques (8) sur les nanotechnologies. De même, Solvay a été partie prenante à la rédaction du cahier d'acteur de l'UIC, établi dans le cadre du débat public sur les nanotechnologies actuellement en cours en France (9).

Ce travail s'est aussi traduit par une proposition en interne de recommandations, adaptées aux différentes productions existantes ou envisagées. Les expériences passées ont, en effet, montré la nécessité, pour l'industrie chimique, d'anticiper les demandes réglementaires, afin de garantir un comportement responsable.

De même, dans le but de contribuer au développement de la connaissance dans ces domaines et d'aider à la mise au point de méthodologies applicables au monde industriel, Solvay s'implique dans certains projets

nationaux ou internationaux de R&D en matière de nano-toxicologie (10).

### QUELQUES ENSEIGNEMENTS ET RÉFLEXIONS EN GUISE DE CONCLUSION

Plutôt que de conclure, il me paraît préférable de partager quelques enseignements de notre démarche et d'ouvrir une réflexion, voire un débat.

(7) A titre d'exemple, le point d'entrée sur le *Working Party on Nanomaterials* de l'OCDE (2009) [www.oecd.org/sti/nano](http://www.oecd.org/sti/nano).

(8) Le Guide « Nanomatériaux et HSE » et la contribution de l'UIC au débat public sont consultables sur le site suivant : [www.uic.fr](http://www.uic.fr)

(9) La Commission particulière du débat public : [www.debatpublic-nano.org](http://www.debatpublic-nano.org)

(10) Quelques projets en nanotoxicologie :  
 • Projet Nanocare : <http://www.nanopartikel.info/>  
 • Projet S2 nano : [http://www.belspo.be/belspo/home/port\\_fr.stm](http://www.belspo.be/belspo/home/port_fr.stm)

Comme cela a déjà été indiqué, le domaine des nanotechnologies et des nanomatériaux est porté par le développement de multiples sciences et technologies. Il est impossible, pour une compagnie, de maîtriser l'ensemble de ces savoirs. L'ouverture sur l'extérieur est donc incontournable. En revanche, il est indispensable de développer une expertise spécifique dans des domaines stratégiques, afin de conserver la maîtrise technologique nécessaire à l'avantage compétitif recherché. De même, il est indispensable de disposer en interne d'un volume minimal d'activités, non seulement pour mieux comprendre les développements externes, mais également pour pouvoir les mettre en application en interne.

La notion de propriété « émergente » est aussi un point qui appelle une réponse spécifique. Par définition, l'émergence peut amener un domaine scientifique ou technologique jusque-là éloigné des préoccupations quotidiennes à devenir une source de savoir susceptible d'apporter des solutions réellement innovantes. Aussi s'avère-t-il essentiel de structurer une veille scientifique et technologique de haut niveau, afin de pouvoir détecter au plus tôt les découvertes susceptibles d'avoir un impact sur l'activité présente ou future du Groupe. Par ailleurs, la traduction d'une découverte particulière en valeur potentielle n'est pas forcément immédiate. Elle demande non seulement des capacités d'anticipation reposant sur une compréhension claire des enjeux et des ambitions du *business* dans lequel l'individu ou l'équipe évoluent, mais également un réel talent, incluant une grande ouverture d'esprit, une vision claire de l'avenir et une capacité avérée à convaincre et à communiquer.

De façon plus générale, on pourrait presque dire que les nanotechnologies n'existent pas. En effet, ce mot reflète simplement le niveau actuel de maîtrise de l'ingénierie sur la matière et les matériaux, niveau qui ne peut qu'être dépassé dans l'avenir. Ce qui est décrit dans cet article au sujet de cette vague technologique pourrait très vraisemblablement s'appliquer à celles qui, immanquablement, lui succéderont (notamment, comme on l'entend déjà, celles de la biologie synthétique ou des biotechnologies). En revanche, cette vague marque une rupture quant aux impacts potentiels qu'elle pourrait avoir, dans la mesure où désormais le travail porte sur des objets dont la taille caractéristique est, de fait, inférieure à celle, habituelle, des constituants biologiques. La science et la technologie sont aujourd'hui capables d'aborder des domaines et des applications via des objets pour lesquels les barrières naturelles pourraient être inefficaces. L'utilisation à dessein de cette maîtrise technologique dans le monde scientifique, comme en mode industriel, impose donc la compréhension éthique des conséquences de tout acte de création par celui qui l'accomplit. (11) (12)

(11) Se reporter, par exemple, aux travaux de JP. Dupuy et F. Roure  
 • « Les nanotechnologies : éthique et prospective industrielle » ; Conseil général des Mines / Conseil général des Technologies de l'Information ; 15 novembre 2004  
 • [www.esprit.presse.fr/review/article.php?code=13958](http://www.esprit.presse.fr/review/article.php?code=13958)

(12) « Technologies convergentes : façonner l'avenir des sociétés européennes », travaux du GEHN, Alfred Nordman (rapporteur), rapport EUR 21357.

# Les nanoparticules thérapeutiques : une voie novatrice pour la radiothérapie appliquée à la cancérologie

DES APPLICATIONS  
INDUSTRIELLES INNOVANTES

La nanotechnologie permet une gestion et un assemblage de matériaux sans précédent dans l'histoire des produits utilisés en santé humaine. Cette révolution est apportée par la possibilité d'utiliser de nouveaux mécanismes thérapeutiques et de dissocier les différentes fonctions de la substance médicamenteuse (distribution, effet thérapeutique...), ce qui était jusqu'ici impossible avec les médicaments classiques.

La nanomédecine a permis de développer de nouvelles approches du traitement du cancer, à travers l'utilisation de nanoparticules capables de générer des effets physiques à l'échelle de la cellule maligne. Des nanoparticules dures d'oxydes métalliques ont été conçues de manière à ce qu'elles puissent jouer le rôle de véritables entités thérapeutiques lorsqu'on les active au moyen de rayons X.

Ces nanoparticules activables par des rayons X sont susceptibles de constituer une vraie révolution de la pratique de la radiothérapie visant à détruire des tumeurs malignes ou à les placer sous contrôle.

par **Elsa BORGHI\***, **Patricia SAÏD\***, **Agnès POTTIER\*** et **Laurent LEVY\***

\* Nanobiotix – [www.nanobiotix.com](http://www.nanobiotix.com)

## QU'EST-CE QUE LA NANOMÉDECINE ?

La nanoscience et la nanotechnologie recouvrent l'ensemble des activités scientifiques et technologiques intervenant à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire un millionième de millimètre, une taille qui correspond environ à celle d'un agrégat de quelques atomes et/ou molécules.

Un des aspects les plus révolutionnaires de ces nouvelles disciplines est la maîtrise de principes scientifiques et de matériaux dotés de propriétés entièrement nouvelles, qui apparaissent lorsque la taille d'un objet passe en dessous d'un certain seuil. Aussi, le fonctionnement des cellules du corps humain intervenant à cette échelle de taille, la combinaison de particules thérapeutiques, dont l'échelle nanométrique (nanoparticules) est finement ajustée aux molécules biologiques, peut-elle permettre d'intervenir à l'intérieur des cellules, d'une façon multifonctionnelle et plus précise que toutes les approches d'intervention connues jusqu'à maintenant.

La nanobiotechnologie désigne l'ensemble des sciences (physique, chimie et ingénierie) fondées sur l'échelle nanométrique et appliquées aux systèmes biologiques. Plus spécifiquement, son application en médecine, la nanomédecine, a permis de créer des moyens de diagnostic miniaturisés, des revêtements nanotechnologiques pour l'amélioration de la bio-activité et de la biocompatibilité des implants, des matériaux pour l'ingénierie tissulaire et des matériaux biomimétiques, ainsi que des moyens permettant une délivrance ciblée de médicaments.

Le concept de délivrance ciblée a des applications potentielles pour de nombreuses maladies (dont les cancers) et il est susceptible de réduire, dans une large mesure, les réactions indésirables et les effets secondaires des produits pharmaceutiques. En outre, ces systèmes de transport (les nanotransporteurs) et de délivrance dans un organe, un tissu cellulaire déterminé, voire un organite de la cellule, permettent d'assurer une distribution maîtrisée, raisonnée et ciblée des médicaments.

Cet aspect de la nanomédecine est celui qui a le plus progressé en termes d'applications en santé humaine. Ainsi, plusieurs nano-médicaments sont d'ores et déjà commercialisés.

D'autres approches de la nanomédecine, encore plus révolutionnaires, proposent de nouveaux principes thérapeutiques recourant à l'utilisation de nanoparticules capables de générer des effets physiques à l'échelle de la cellule. Des nanoparticules dures d'oxydes métalliques ont ainsi été conçues de manière à ce qu'elles fonctionnent en tant qu'entités thérapeutiques à l'intérieur même des cellules tumorales, lorsqu'on les active par des rayons X.

Ces nanoparticules activables par rayons X pourraient constituer une vraie révolution dans la pratique de la radiothérapie des tumeurs malignes.

Les nanotransporteurs permettent d'apporter le médicament au bon moment, au bon endroit et à la bonne concentration

Les vecteurs des médicaments à l'échelle nanométrique jouent un rôle important dans la tolérance et l'efficacité de la délivrance des composés actifs au site requis. La pharmacocinétique (étude de la distribution des substances médicamenteuses dans les tissus) permet aux investigateurs d'affiner les formulations d'un traitement donné, au cours de la phase de développement d'un nouveau médicament.

La concentration des substances thérapeutiques dans le sang du malade est fortement corrélée à leur efficacité et à leur toxicité.

De fait, une accumulation importante de produit dans le tissu cible se traduit, le plus souvent, par une amélioration de son effet thérapeutique. En revanche, une quantité importante de ce produit, répartie dans des organes non ciblés, peut avoir des effets toxiques indésirables : il est donc important de contrôler la concentration du produit, dans le temps et dans l'espace.

En optimisant la composition des traitements grâce à l'utilisation de nanotransporteurs, l'on crée un profil de distribution corporelle entièrement nouveau de la substance thérapeutique, qui permet une interaction complètement différente de celle permise par le (même) médicament administré seul.

Les nanoparticules thérapeutiques permettent l'apport ciblé d'une dose d'énergie, létale pour la tumeur

De manière générale, les compartiments biologiques agissent comme des barrières faisant obstacle au passage de matériaux, fussent-ils de taille nanométrique. De multiples barrières doivent ainsi être prises en compte, telles que la peau, la paroi intestinale, la muqueuse respiratoire ou, encore, la barrière hémato-méningée.

D'autres points, comme le ciblage de cellules de tissus spécifiques ou d'organes sont tout aussi importants. Chaque cellule est entourée d'une membrane constituant une enveloppe défensive de 8 à 12 nanomètres d'épaisseur, qui délimite le compartiment cellulaire en le séparant de l'environnement extérieur. La membrane cellulaire agit aussi comme un capteur de signaux extérieurs, donnant à la cellule la possibilité de répondre aux différents stimuli qu'elle reçoit.

L'administration de nanoparticules avec un minimum d'effets indésirables du médicament et en assurant une biodisponibilité efficace dans l'organisme fait partie des principales préoccupations des soins médicaux actuels (comme c'est d'ailleurs le cas pour tous les traitements). La biodisponibilité fait référence à la présence de nanoparticules thérapeutiques, à la concentration idoine, à l'intérieur même de la tumeur à traiter.



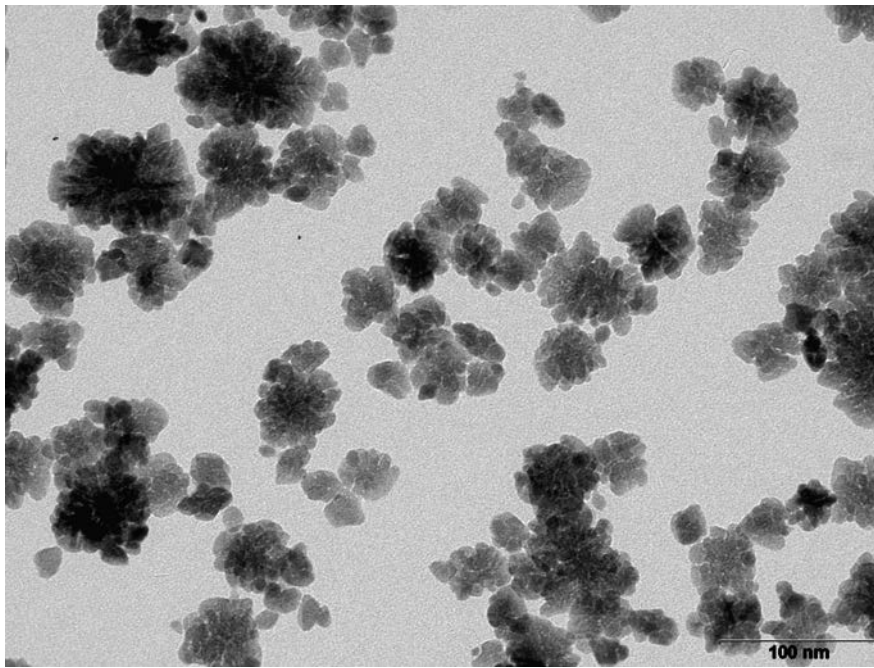


Figure 1 : Visualisation de nanoparticules nanoXray™ en microscopie électronique de transmission.

La nanotechnologie a permis une gestion et un assemblage de matériaux sans précédent dans l'histoire des produits utilisés en santé humaine. Cette révolution est apportée par la possibilité d'utiliser de nouveaux mécanismes thérapeutiques et de dissocier les différentes fonctions du produit (distribution, effet thérapeutique...), ce qui n'était jusqu'alors pas possible avec les médicaments classiques.

Dans ce cas spécifique, le noyau dur constituant la nanoparticule et apportant l'effet thérapeutique recherché peut être lui-même enrobé et modifié par des revêtements plus ou moins complexes (voir la figure 1). Chacun de ces revêtements détermine une distribution corporelle, une dispersion dans la tumeur et une captation différentielle du traitement par les cellules tumorales ; cet ensemble constitue un vecteur complet permettant d'envisager le traitement de tous les types tumoraux, puisqu'il permet l'administration ciblée de la dose de médicament létale pour la tumeur (voir la figure 1).

#### LE CANCER : UNE MALADIE D'APPARITION RELATIVEMENT RÉCENTE

Il n'y a pas d'évidence de l'existence de cancers en tant que processus dégénératifs chez les plantes, et ils semblent également absents chez les invertébrés contemporains, même si des formes d'excroissances anormales ont déjà été démontrées chez ces espèces. En réalité, l'analyse de millions de fossiles de reptiles du Jurassique et du Crétacé a seulement attesté une tumeur osseuse bénigne (non cancéreuse).

La présence des maladies tumorales chez des vertébrés inférieurs suggère l'hypothèse que le cancer est une

pathologie caractéristique des animaux vertébrés. Le premier cas de cancer bien documenté date du Jurassique. Il en va de même en ce qui concerne la première métastase observée chez un dinosaure terrestre de grande taille.

Par ailleurs, les cancers sont très rares chez les animaux sauvages. L'étude de l'épidémiologie des primates montre que seulement 1,8 % des chimpanzés vivant en communauté meurent d'un cancer. La prévalence des cancers dans la population humaine est particulièrement haute et presque tous les types de cancers ont déjà été observés chez des humains anciens. Cependant, les cas de cancers étaient rares et il est fort probable qu'à partir du Moyen Âge, le nombre de cas de cancer a fortement augmenté.

Le cancer est un paradigme de maladie dégénérative qui se développe sur des systèmes organiques différents, en fonction d'un terrain génétique favorable, des circonstances d'exposition à des composés toxiques pendant des périodes plus ou moins longues et probablement en relation avec d'autres facteurs tels que la résistance immunitaire et des composants psychosomatiques.

Bien que les tissus sains et le tissu cancéreux proviennent de la même information génétique, ils constituent un exemple de mosaïque corporelle, c'est-à-dire la coexistence, chez un individu, de deux systèmes biologiques différents. L'un, celui des tissus sains, est soumis au contrôle équilibré du milieu interne, et l'autre, chaotique, a la capacité d'envahir des structures voisines ou distantes de la tumeur (il s'agit, respectivement, d'invasion locorégionale et de métastases). Les deux systèmes sont similaires, mais les cellules malignes n'ont pas de systèmes de régulation appropriée des fonctions de prolifération, de différenciation, de croissance et de mort.



L'on comprend pourquoi, de ce fait, tous les traitements (y compris les traitements ciblés) interagissent avec les deux composantes de cette mosaïque corporelle, avec un manque de spécificité et d'action différentielle des traitements pour détruire les cellules anormales. Cette situation, qualifiée par la médecine de « fenêtre thérapeutique restreinte », représente la plus grande limitation à l'utilisation adéquate (dose et fréquence) des agents permettant de détruire des tumeurs.

### L'oncologie (ou cancérologie)

Le mot « cancer » est très ancien : il remonte à l'Antiquité. Hippocrate (460-370 av. J.-C.) a décrit des cancers, utilisant le terme grec « carcinos ». Plus tard, le médecin romain Celsus (28 av. J.-C. – 50 ap. J.-C.) a traduit le mot grec « carcinos » par le mot latin « cancer » (signifiant écrevisse, chancre, crabe).

Par ailleurs, Galien (130-200) utilisa le terme grec « oncos » (ὄγκος) pour désigner une grosseur ou une tumeur d'allure maligne. Le terme « cancer » est attribué à un grand nombre de maladies hétérogènes présentant une étiologie, des manifestations et un pronostic très variés, impliquant, de ce fait, des approches thérapeutiques différentes. L'oncologie (ou cancérologie) est la discipline médicale qui englobe toutes les matières relatives aux tumeurs malignes (les cancers).

### Les limitations des traitements anticancéreux

Les agents anticancéreux prenant pour cible l'ADN et le cycle de la reproduction cellulaire (comme les cytotoxiques ou les rayons X) figurent parmi les plus efficaces en utilisation clinique : ils ont démontré leur capacité à augmenter de manière significative la durée de survie des patients atteints de cancer, qu'ils soient utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques. Toutefois, ces agents anticancéreux sont également extrêmement toxiques, ce qui implique la nécessité d'en limiter la dose et la fréquence avec laquelle ils sont administrés aux patients.

Le succès des traitements d'éradication d'une tumeur dépend nettement de la dose totale administrée de l'agent anticancéreux. Une forte probabilité de guérison combinée à un risque relativement faible pour les tissus sains, et une bio-distribution optimale (à la fois systémique et locorégionale) de l'agent thérapeutique constituent les objectifs majeurs recherchés lors de la définition du traitement.

Le principal obstacle à l'efficacité d'un traitement résulte de l'échec de la thérapie initiale à supprimer un nombre suffisant de cellules tumorales afin d'empêcher la récurrence de la maladie, qui affecte significativement la survie à long terme du patient. Les cellules tumorales survivantes peuvent aller trouver refuge dans

des microenvironnements protecteurs en constituant des métastases.

Les stratégies thérapeutiques sont limitées par la marge de tolérance des tissus sains du corps : c'est cette limite qui entraîne dans bien des cas la délivrance d'une dose insuffisante pour éliminer la tumeur. C'est ainsi que le traitement initial serait susceptible de créer des conditions favorables à la résistance acquise des cellules tumorales.

### L'étroitesse de la fenêtre thérapeutique

Pour toutes ces raisons, de nombreux efforts ont été mis en œuvre dans l'amélioration des traitements actuels tant en termes d'innovation technologique que de compréhension du fonctionnement des voies suivies par les signaux moléculaires intervenant dans les réponses au traitement. La chirurgie, la radiothérapie et les produits pharmaceutiques constituent l'arsenal thérapeutique utilisé contre la maladie cancéreuse. L'on assiste actuellement à un engouement indéniable, en matière de traitement du cancer, pour la modification du ratio thérapeutique permettant d'optimiser l'efficacité et la tolérance des traitements anticancéreux.

En ce qui concerne la radiothérapie, malgré les avancées technologiques dans les domaines des équipements, des logiciels de traitement des données et des techniques de radiation réalisées par de grands groupes industriels, la plupart des systèmes de radiothérapie disponibles dans le commerce présentent des limitations significatives qui restreignent la capacité des cliniciens à proposer le traitement le plus efficace. Ainsi, de nombreux patients atteints d'un cancer ne reçoivent pas les doses requises pour la destruction de leur tumeur ou ne répondent pas aux traitements qui leur sont administrés, voire développent des résistances à ces traitements.

### La radiothérapie : un besoin d'innovation radicale

Actuellement, la pratique en radiothérapie reste essentiellement pragmatique, fondée sur son effet sur un type de cancer déterminé, mais elle est fondamentalement limitée par la radiosensibilité des tissus sains entourant la tumeur ciblée.

Même après un siècle d'utilisation en clinique, le régime optimal de fractionnement de la dose totale n'est pas encore clairement défini. L'incidence des réactions sévères dépend de la dose totale de radiation, de la dose délivrée par fraction, du temps de traitement total, du type de faisceau utilisé, de l'énergie et de l'aire de surface de la peau ou du volume corporel exposés aux radiations. Par exemple, les dommages occasionnés aux organes tels que la moelle épinière sont d'une importance capitale, à cause de la non-réparation des tissus sains lésés et des séquelles potentiellement sévères. Ou

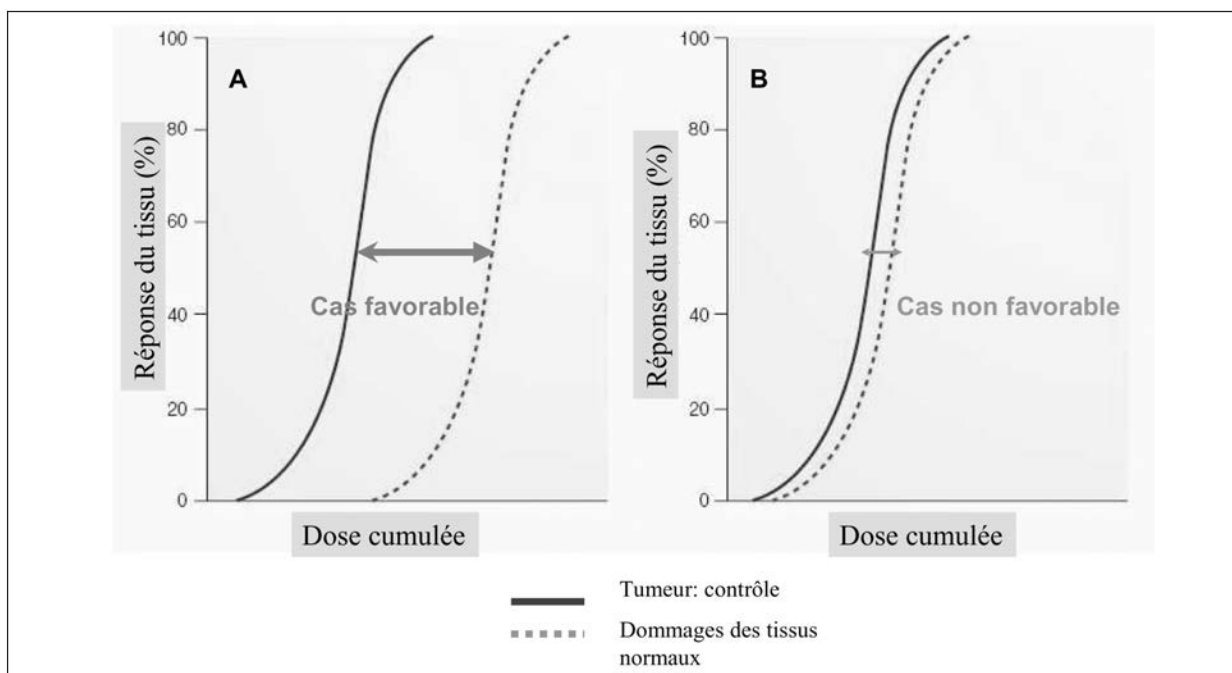


Figure 2 : L'index thérapeutique (Bernier *et al.*, 2004).

encore, la faible tolérance de l'intestin grêle réduit d'autant la quantité de radiations qui peut être administrée à des organes proches, tels que le pancréas et les reins. Au cours du temps, l'exposition des tissus sains aux radiations peut générer des dommages cumulatifs et cela limite les possibilités futures de traitement du patient par radiothérapie. Il est d'ailleurs reconnu que l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie (chimio-radiothérapie) a pour effet d'augmenter les effets secondaires du traitement.

La figure 2 montre l'ouverture de la fenêtre thérapeutique en ce qui concerne la dose cumulée grâce à laquelle la radiothérapie opère : plus la tumeur est radiosensible et plus large sera la fenêtre thérapeutique ; inversement, plus le tissu sain voisin sera radiosensible, plus grand sera le risque de dommage permanent.

#### LA PLATEFORME NANOXRAY™ PERMET UNE RÉCONCILIATION ENTRE DOSE CURATIVE ET DOSE TOLÉRÉE

La plateforme nanoXray™ est basée sur une technologie conçue pour permettre la destruction des cellules cancéreuses grâce à des nanoparticules inertes. Un nouveau moyen d'action est ainsi proposé, utilisé seul ou associé avec d'autres protocoles anticancéreux existants (chimiothérapie, chirurgie, molécules cibles et immunothérapie).

Les particules nanoXray™ sont destinées à être activées par des rayons X conventionnels, après leur accumulation dans la tumeur. Il est attendu que l'efficacité du traitement soit proportionnelle à la durée de l'activation de ces particules et au nombre de séances de radiothérapie.

La plupart des tumeurs solides possèdent des caractéristiques pathophysiologiques uniques qui ne sont pas observées dans les tissus ou les organes sains, comme, par exemple, l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux et de l'effet de rétention (*Enhanced Permeability and Retention (EPR) effect*) des lipides et des agents macromoléculaires, qui vont permettre l'accumulation des nanoparticules nanoXray™ dans la masse tumorale.

Une fois les nanoparticules nanoXray™ accumulées dans la tumeur, un rayonnement X standard est appliqué en vue de générer une destruction cellulaire massive et ciblée à l'intérieur de la structure tumorale. Ce mécanisme suggère la possibilité d'un contrôle total de l'effet thérapeutique désiré.

En résumé, l'utilisation des produits nanoXray™ est proposée dans le but de résoudre le plus gros inconvénient de la radiothérapie : la délivrance d'une dose de radiations insuffisante pour éradiquer la tumeur, en raison de la proximité de tissus sains et de leur faible tolérance à ces radiations.

Le mécanisme d'action des nanoparticules activées par les rayons X, basé sur un effet physique et énergétique, constitue un dépôt local d'une source d'énergie substantielle et ce, au cœur même des cellules malignes.

#### Le mécanisme d'action des nanoparticules nanoXray™ activées par rayons X

L'interaction entre un photon X et une molécule d'eau peut générer l'ionisation de cette dernière, qui produit un électron (d'énergie cinétique élevée) et un photon (d'énergie réduite), l'énergie globale étant conservée. Les électrons ainsi générés vont perdre leur énergie par

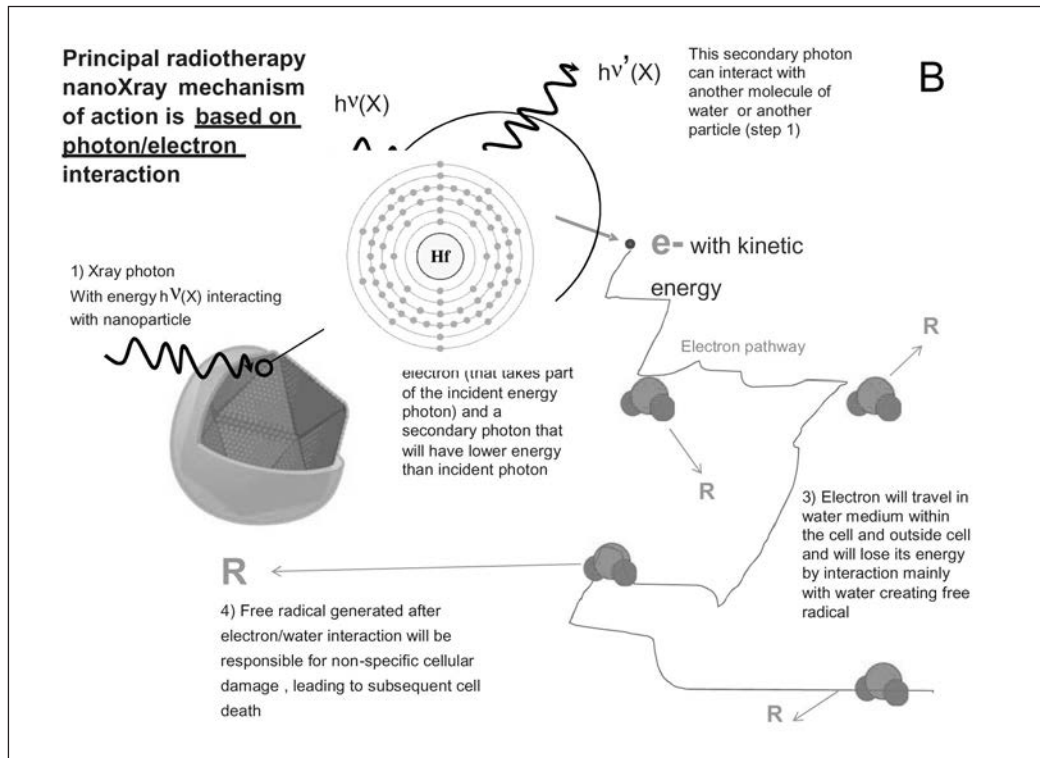


Figure 3 : Mécanisme d'action des nanoparticules nanoXray™.

de multiples interactions avec le milieu environnant, produisant des radicaux libres. *Via* la formation de radicaux libres, ce sont ces électrons qui sont majoritairement responsables des effets obtenus en radiothérapie. Le mode d'action des nanoparticules nanoXray™, analogue à celui des radiations ionisantes, peut être décrit comme suit :

#### Etape 1 : Principe d'activité/inactivité

Quand les nanoparticules ne sont pas activées, elles n'ont aucun effet, car elles sont inertes. Sous activation par des rayons X, l'on observe ce qui suit (voir la figure 3) :

- les rayons X sont absorbés par l'oxyde métallique. Cela signifie qu'un photon X va interagir (en perdant une partie de son énergie) avec l'électron d'un atome et créer a) une lacune, b) un électron avec une énergie cinétique et c) le photon incident, qui, ayant perdu une partie de cette énergie, pourra participer aux interactions ultérieures. La probabilité d'absorption d'un photon par un élément étant proportionnelle à son numéro atomique (Z), le cœur de la nanoparticule va générer les mêmes types d'effets que ceux de l'eau, mais bien supérieurs, en ordre de grandeur ;
- l'électron créé va traverser le milieu cellulaire et perdre son énergie en interagissant plusieurs fois avec les molécules d'eau (présentes dans tous les tissus), créant des radicaux libres (principaux responsables des atteintes cellulaires recherchées) ;
- la lacune qui a été créée à l'intérieur de l'atome va revenir à son état initial en prélevant un électron d'une molécule d'eau du milieu ambiant.

Ainsi, l'irradiation par rayons X peut être appliquée à plusieurs reprises sur les mêmes nanoparticules, car

celles-ci retrouvent leur état initial après avoir interagi avec les photons X.

#### Etape 2 : Les dommages cellulaires

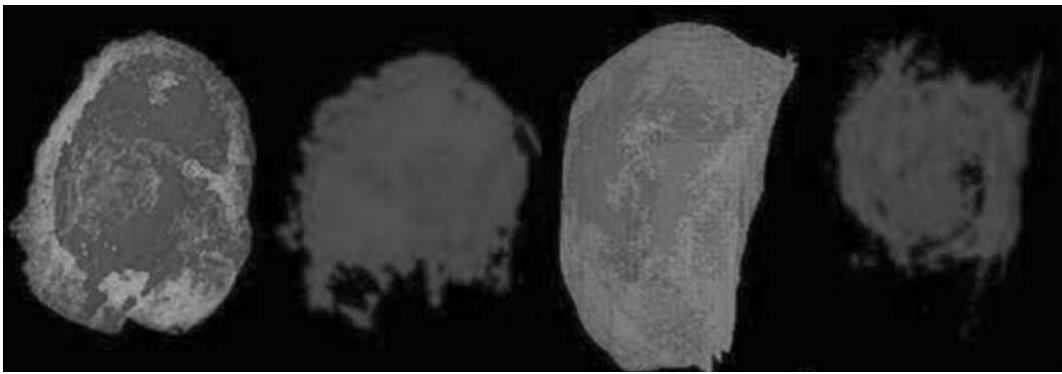
Les radicaux libres générés par les électrons éjectés à partir de l'oxyde métallique et de l'eau sont très réactifs : ils ont tendance à détruire les liaisons covalentes des molécules qu'ils rencontrent. Ils vont ainsi causer des dommages non spécifiques aux cellules entourant les nanoparticules ou tout le long du parcours suivi par les électrons lors de leurs multiples interactions avec le milieu environnant.

#### Etape 3 : Actions ultérieures sur les cellules

La destruction cellulaire résultante est induite par l'effet habituel des radicaux libres, comme en radiothérapie, mais elle est accrue grâce aux nanoparticules activées par rayons X, dont le mode d'action est analogue à celui des radiations ionisantes sur les systèmes biologiques.

### LA REMARQUABLE ACTIVITÉ ANTI-TUMORALE DES NANOPARTICULES ACTIVÉES

Etant donné que l'interaction des nanoparticules nanoXray™ avec les rayons X (et secondairement avec les systèmes biologiques) pourrait différer suivant la nature, la dose et le débit des irradiations, plusieurs sources d'énergie ont été explorées. De même, la spécificité biologique des cancers, qui diffèrent des organes/tissus dont ils sont issus, a été prise en compte et plusieurs lignées de cancers humains ont été étudiées,



**Figure 4** : Tomographie informatisée : reconstruction en 3D de tumeurs (2 et 15 jours après administration intratumorale de nanoparticules).

selon leur origine et leur radiosensibilité (lignées radio-résistantes ou radiosensibles).

Des études *in vitro* ont montré, pour une dose d'irradiation équivalente (2 grays), une viabilité cellulaire de 80 % chez des cellules exposées à une irradiation seule *versus* une viabilité cellulaire inférieure à 20 % pour des cellules traitées avec des nanoparticules activées par la radiothérapie, ce qui confirme une amplification significative de la dose déposée à l'intérieur de la tumeur.

L'imagerie par tomographie informatisée (CT-scan) a montré que les nanoparticules, qui sont des entités radio-opaques, conservent durablement (plus de 41 jours) une dispersion satisfaisante à l'intérieur d'une tumeur greffée sur des souris (voir la figure 4). Cela constitue un des aspects cruciaux de l'utilisation des nanoparticules nanoXray™ chez l'Homme, car une seule administration du produit suffit pour un traitement complet. Ce principe a déjà été démontré chez des animaux porteurs d'une tumeur.

Concernant le contrôle de la tumeur, des études de cancers épithéliaux et de sarcomes humains greffés sur des souris ont démontré un avantage substantiel des nanoparticules activées par rayons X par rapport à la radiothérapie délivrée seule en termes de retard de la croissance tumorale et de délai de prolifération, associés à une très bonne tolérance des animaux.

De plus, on a pu observer une augmentation significative de la survie des souris après traitement par les nanoparticules et ce, dans les deux cas de radiosensibilité et en recourant à différentes sources d'énergie.

#### EVALUATION DE LA TOXICITÉ POTENTIELLE DES NANOPARTICULES NANOXRAY™

Importance de la composition, de la surface, de la forme et du revêtement des nanoparticules

A l'échelle nanométrique, les propriétés fondamentales (notamment électriques, optiques, magnétiques, mécaniques et chimiques) des matériaux dépendent de la

taille des nanostructures et peuvent différer considérablement de celles du matériau massif. Ces différences ont plusieurs origines, comme le comportement quantique, l'importance des phénomènes interfaciaux, un ratio surface/volume élevé, etc. (la plupart des atomes des nanoparticules se situant à la surface).

Les caractéristiques physicochimiques des nanoparticules déterminent leur biocompatibilité dans le domaine de la nanothérapie. Ayant évalué plus de 130 types de nanoparticules différents, dont les fullerènes, les oxydes métalliques, les polymères, les liposomes, les dendrimères, les boîtes quantiques et les nanoparticules d'or, le NCL (*Nanotechnology Characterization Laboratory*) de l'Institut National du Cancer de l'Etat du Maryland a observé que la balance hydrophile/hydrophobe, la taille et la charge de surface sont les principaux paramètres influençant la biocompatibilité des nanoparticules.

Les nanoparticules hydrophobes ont généralement des durées de demi-vie *in vivo* très courtes (allant de quelques secondes à quelques minutes) parce qu'elles sont très rapidement éliminées de la circulation sanguine.

L'importance de la taille des nanoparticules est corroborée par des observations qui ont révélé le fait que les poumons, les voies gastro-intestinales et la peau constituent des barrières peu efficaces contre l'ingestion et la progression des nanoparticules. Lorsque des nanoparticules sont délibérément injectées dans la circulation sanguine, leur taille joue toujours un rôle dans la manière dont l'organisme réagit à l'introduction de ces nanomatériaux, dans leur diffusion et dans leur élimination. En outre, l'importance de la charge électrique des nanoparticules a été illustrée par des études de la tolérance des nanomatériaux *in vivo* et *in vitro* sur une série de nanoparticules de taille relativement constante, mais avec un potentiel zêta (charge de surface) variable. Les particules cationiques sont plus toxiques et plus favorables à l'induction de l'hémolyse et à l'agrégation des plaquettes que ne le sont les particules neutres, ou anioniques ; cette tendance a été confirmée par des études portant sur la capacité de chaînes de polystyrène cationiques à induire de la cytotoxicité, une fuite vasculaire et des



infiltrats inflammatoires, dans les poumons de rats et de souris exposés. Ce mécanisme de toxicité peut aussi expliquer la survenue d'œdèmes pulmonaires aigus et de bronchiolites chez les êtres humains exposés à des particules cationiques que l'on trouve, par exemple, dans les vaporisateurs de peintures.

Au-delà, les caractéristiques physicochimiques des nanoparticules (telles que leur composition chimique et leur forme) peuvent aussi induire une toxicité, à l'échelle cellulaire ou subcellulaire.

La composition chimique des nanoparticules peut avoir un effet sur la génération potentielle d'espèces réactives oxygénées. Les propriétés d'oxydoréduction des nanoparticules, ou des espèces métalliques solubles que celles-ci peuvent libérer (c'est le cas des ions  $Fe^{2+}$  des oxydes de fer magnétite), peuvent être à l'origine de la génération de ces espèces réactives toxiques pour la cellule. La solubilité des nanoparticules dans les fluides biologiques (notamment dans les organites des cellules) peut aussi conduire à une toxicité cellulaire potentielle, comme dans le cas de l'oxyde de zinc ou des boîtes quantiques à base de cadmium/sélénium, qui libèrent les cations  $Zn^{2+}$  ou  $Cd^{2+}$ .

Les nanoparticules peuvent prendre la forme de sphères parfaites, ainsi que celle de fibres et (plus récemment) de nanotubes. La forme des nanoparticules, autant que leur comportement désordonné, est connue pour affecter l'aérodynamique. Elle affecte aussi la phagocytose par les macrophages. Concernant les nanoparticules inorganiques (métalliques, ou d'oxydes de métaux), la forme sphérique est généralement reconnue comme étant la conformation la plus favorable à l'interaction cellulaire.

La fonctionnalisation de surface est une voie qui a démontré la possibilité d'applications prometteuses pour gérer la biodisponibilité et moduler la toxicité des nanoparticules. Cependant, les groupes fonctionnels ajoutés à la surface peuvent interagir avec des composants biologiques en en altérant les fonctions et permettre ainsi le passage à travers la paroi cellulaire de nanomatériaux qui, sans cela, ne seraient pas assimilés par certaines cellules.

#### Une tolérance démontrée des nanoparticules nanoXray™ sur des modèles animaux

Les nanoparticules nanoXray™ ont démontré une excellente tolérance chez les modèles animaux évalués. Ce nanomatériau est un isolant, sans possibilité d'échanges d'électron, d'où la nature inerte des nanoparticules nanoXray™ dans différents environnements biologiques, même lorsque les tissus sont exposés longtemps à des concentrations supra-thérapeutiques.

Selon la finalité recherchée, les nanoparticules nanoXray™ sont destinées à être administrées, chez l'Homme, par différentes voies (intra-tumorale, endo-

veineuse) ou appliquées sur le lit tumoral, après la résection chirurgicale de la tumeur. Les principaux paramètres explorés sont la toxicité potentielle des nanoparticules non activées, la toxicité potentielle des produits activés en cas de fuite, à partir de la masse tumorale vers les tissus sains environnants, et la stabilité du produit, en cas d'activation unique ou d'activations multiples par des rayons X. Cette utilisation très large en oncologie implique aussi une évaluation de risque déclinée en tenant compte de la partie de l'anatomie du corps devant être irradiée.

Des explorations de la toxicité cellulaire et de la génotoxicité ont établi l'innocuité des nanoparticules nanoXray™. En effet, aucune mutagenèse n'a été observée, que ce soit par test de mutation réverse/inverse bactérienne, ou par test de mutation génique *in vitro* sur des cellules de mammifères.

L'évaluation de la tolérance chez des animaux a été effectuée sur différentes espèces de rongeurs, comme cela est habituellement pratiqué pour les médicaments, les produits biologiques et les dispositifs médicaux. Ainsi, tous les organes du corps ont été évalués par des mesures biochimiques et par des analyses anatomopathologiques, après une exposition aux nanoparticules de courte, moyenne et longue durées et ce, sur toute la vie de l'animal (afin d'évaluer la toxicité subaiguë, la toxicité sub-chronique et la toxicité chronique du procédé thérapeutique).

Dans les conditions des études, après les injections intraveineuses et intramusculaires, aucune pathologie clinique et hématologique n'a été observée. Aucune preuve de rupture de la barrière hémato-encéphalique n'a été démontrée. En ce qui concerne la tolérance locale, aucun signe d'un potentiel irritant au niveau du site de l'injection intramusculaire n'a été mis en évidence. Comme pour beaucoup d'autres nanoparticules à noyau dur, une accumulation dans le système réticuloendothélial dans différentes populations de macrophages du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques a été observée, mais aucun organe n'a montré de signes d'inflammation, de souffrance ou de troubles dégénératifs.

Par ailleurs, la distribution des produits dans l'organisme est un facteur déterminant d'une partie des effets délétères potentiels sur celui-ci. Des études, effectuées sur des animaux porteurs de tumeurs après une injection intra-tumorale de nanoparticules sans activation par rayons X, ont montré la permanence des nanoparticules dans la tumeur, sans relargage et avec une faible quantité de nanoparticules présentes dans le foie.

L'élimination de ces nanoparticules est longue : elles ont été mises en évidence 26 semaines après leur administration à l'intérieur des macrophages des animaux, bien qu'en quantité inférieure à celle administrée, d'où l'importance majeure de la démonstration de toute absence de signe de troubles inflammatoires ou dégénératifs dans les tissus corporels.



## LE STATUT RÉGLEMENTAIRE DE LA NANOMÉDECINE

Les nanoparticules nanoXray™ représentent une voie très innovatrice en matière de traitement anticancéreux. S'agissant d'amplificateurs puissants de la dose d'irradiation à l'intérieur des cellules des tumeurs cancéreuses à des stades cliniques divers, leur activité thérapeutique potentielle est énorme.

Comme pour tout produit destiné à une utilisation en santé humaine, un dossier d'autorisation d'essai clinique doit être présenté et, si le bénéfice du produit est prouvé, un dossier obligatoire pour la mise sur le marché des nanoparticules nanoXray™ sera déposé et il devra comporter une évaluation étendue de leur toxicologie.

En raison de la nature des produits nanoXray™, les normes et réglementations en vigueur pour l'étude toxicologique ne sont pas toujours adaptées ou appropriées, en termes de méthodologie. Il en découle que celles-ci ne peuvent pas être appliquées aux produits issus de la nanotechnologie, et les industriels sont confrontés à la nécessité de mettre en place un environnement scientifique et méthodologique permettant de rendre robuste l'évaluation du rapport bénéfices/risques, qui représente le seul fondement pour le passage à l'utilisation chez l'Homme. La nanotoxicologie, en tant que science appliquée, est une discipline encore embryonnaire. Il est, par ailleurs, bien connu que les avancées des sciences appliquées n'égalent en aucune mesure le torrent des nouvelles connaissances qui surgissent des sciences fondamentales. Cette discordance est encore plus accentuée pour des disciplines telles que la toxicologie réglementaire. Les outils, autant que les objectifs employés couramment pour les tests d'évaluation préclinique, n'ont pas beaucoup évolué au cours des deux dernières décennies.

En outre, on constate une augmentation très significative du coût de développement des programmes non cliniques. De surcroît, la nanomédecine est une discipline pénalisée par le fait qu'elle doit réaliser, non seulement les études toxicologiques réglementaires (obliga-

toires), mais aussi des explorations, création de méthodes nouvelles, pour lesquelles, bien souvent, les étapes de mise en place, puis de validation, ne manquent pas d'allonger les délais et d'augmenter les coûts associés.

### Perspectives

La production des nanoparticules nanoXray™ à l'échelle industrielle est mature.

Leur propriété, remarquable, qui est de constituer un dépôt local d'une source d'énergie substantielle *au cœur même de la cellule maligne* lorsqu'elles sont activées par des rayons X, leur capacité de prolonger la vie des animaux porteurs de cancer et leur innocuité, observée à des doses largement supra-thérapeutiques chez les animaux étudiés, déterminent un rapport bénéfices/risques hautement favorable pour leur utilisation en santé humaine. Le premier essai clinique chez l'Homme est en cours de préparation : il est basé sur l'administration du produit NBTXR3 (le plus avancé dans le « pipeline »), pour lequel tout le programme préclinique a été finalisé.

L'essai est destiné à traiter des patients atteints de sarcomes des tissus mous de type agressif (muscles, articulations, tissus adipeux...), qui sont des tumeurs malignes réfractaires aux traitements oncologiques actuels, avec un pronostic de survie réservé. Les patients recevront des nanoparticules NBTXR3 activées par la radiothérapie habituellement délivrée, après quoi leur tumeur sera retirée chirurgicalement. D'autres études cliniques chez l'Homme suivront, pour des maladies telles que le cancer primaire du foie et des tumeurs cérébrales malignes.

En outre, la réalisation des programmes précliniques pour les autres produits de la plateforme nanoXray™ est en cours. Leurs applications en radiothérapie se déclineront suivant leurs propriétés intrinsèques, dont la création a été adaptée en vue de différents modes d'administration chez les patients atteints d'un cancer.

# La terminologie des nanotechnologies au cœur des processus normatifs

Il est reconnu que la conférence que le physicien Richard Feynman (Prix Nobel de Physique 1965) a présentée au *California Institute of Technology* (Caltech), le 29 décembre 1959, constitue le discours fondateur de l'ère du nanomonde et des nanotechnologies.

Son expression « *There is plenty of room at the bottom* » (*Il y a beaucoup d'espace, en bas*), qu'il explicita en prédisant qu'il serait possible, un jour, d'enregistrer l'ensemble des vingt-quatre volumes de *l'Encyclopaedia Britannica* sur un grain de poussière, est aussi emblématique pour le nanomonde que l'est, pour le monde macroscopique, la petite phrase prononcée par Neil Armstrong lors de son premier pas sur la Lune, le 21 juillet 1969 : « Un petit pas pour l'homme, un grand pas pour l'humanité ».

Mais si le nanomonde a, ainsi, une date de naissance, ce n'est qu'en 1974 que le terme « nanotechnologie » a été créé par l'universitaire japonais Norio Taniguchi et ce n'est qu'en 1986 qu'il a été popularisé par Eric K. Drexler (du MIT), dans son essai intitulé « Engins de création ».

par **Daniel BERNARD\***

---

\* Président de la Commission AFNOR X457 Nanotechnologies, Chef de la délégation française au *TC229 Nanotechnology* de l'ISO, Conseiller Scientifique d'ARKEMA.

Jusqu'à maintenant, il n'existe pas encore de langage commun qui permettrait aux scientifiques, aux technologues et aux industriels de nommer et de décrire de manière univoque les objets et les processus du nanomonde, de les caractériser et d'en évaluer les propriétés, chacun décrivant ce nouveau monde avec ses propres mots puisés dans la culture scientifique et technique traditionnelle.

De quoi parle-t-on ? Que comprenons-nous, lorsque le terme « nanotechnologies » est employé ?

Les premières réunions du Débat Public sur le thème « *Développement et régulation des nanotechnologies* » illustrent parfaitement la diversité des perceptions des nanotechnologies.

Les physiciens, les chimistes, les biologistes, les scientifiques et les ingénieurs, les syndicats de travailleurs, les associations de défense des consommateurs ou de l'environnement (en un mot, les citoyens) et les pouvoirs publics cherchent à définir le contenu et les frontières de ce monde « que l'on ne voit pas », à partir de la vision particulière qu'ils en ont, et à en comprendre les interactions avec notre monde « visible ».

Le syndrome du « *village gaulois* » n'est pas propre à la France : à l'échelle mondiale, ce syndrome ne fait que s'amplifier, chaque pays élaborant ses propres définitions et cherchant à les imposer auprès des instances internationales du commerce et du développement (OMC, OCDE) ou régionales (U.E.) afin de défendre ses intérêts propres, scientifiques, techniques et économiques.

Devant le risque d'un retour aux temps bibliques, avec l'édification d'une nouvelle « *Tour de Babel* », et afin de faire face aux enjeux économiques, les acteurs du nanomonde ont pris conscience du fait que celui-ci ne pourrait se développer efficacement que si un langage commun était établi, reconnu et appliqué au niveau international.

Il a été admis que la normalisation était l'outil qui permettait de répondre à cet objectif d'établir un langage commun, grâce à l'approche consensuelle qui la caractérise, permettant de rassembler tous les acteurs concernés et motivés.

L'ISO (*International Organisation for Standardisation*) s'est saisie de ce problème, initiant une approche normative des nanotechnologies notamment en matière de définition et de mise en place d'une terminologie et d'une nomenclature communes des nanotechnologies au niveau international, afin de contribuer à leur développement et à leur déploiement pour le plus grand profit de toutes les parties prenantes.

## LA NORMALISATION

La normalisation (en anglais : *standardisation*) a pour objet de fournir des documents de référence comportant des solutions consensuelles, régulièrement mises à jour, à des problèmes techniques et commerciaux

concernant les produits, les biens et les services qui se posent de façon répétée dans des relations entre partenaires économiques, scientifiques, techniques et sociaux.

### Les domaines de la normalisation

Les normes sont présentes partout, dans des domaines aussi variés que la peinture des chaussures, les écrous, les tuyaux, les extincteurs, les panneaux de signalisation, les prises électriques, les spécifications des aciers, les services, etc.

Elles sont critiquées pour notre mode de vie moderne, car elles couvrent aussi bien les CD et les DVD, les protocoles de l'Internet, les cartes de crédit et leurs PIN que la gestion de la qualité des produits industriels et de l'environnement ... Elles sont virtuellement invisibles pour « l'homme de la rue », bien qu'à côté des normes nationales, il en existe plus de 16 000 au niveau international. Elles jouent, par conséquent, un rôle crucial dans le bon fonctionnement de l'économie.

### Les finalités des normes

Les normes sont destinées à répondre à des objectifs variés :

- interopérabilité et compatibilité,
- qualité,
- sécurité,
- optimisation,
- information ou quantification,

afin de supporter la commercialisation de produits et de services et de contribuer au développement des marchés.

Elles peuvent ainsi fournir des bases pour la gestion de besoins techniques, de la qualité, de l'environnement ou de la responsabilité sociétale.

Elles permettent dans bien des cas la mise en application de réglementations ou de législations dans ces divers domaines.

Les normes peuvent être formelles, lorsqu'elles sont développées par des organismes de normalisation nationaux, régionaux ou internationaux, tels que :

- l'AFNOR, pour la France ; l'*American National Standards Institute* (ANSI), pour les Etats-Unis ; la *British Standards Institution* (BSI), pour le Royaume-Uni ; le *Deutsches Institut für Normung* (DIN), pour l'Allemagne ; le *Japanese Industrial Standards* (JIS), pour le Japon ; le Comité Européen de Normalisation (CEN) et le Comité Européen de Normalisation Electrotechnique (CENELEC), pour l'Union européenne ;
- l'ISO et l'IEC (*International Electrotechnical Commission*), au niveau mondial.

Les normes peuvent également être dites « informelles », lorsqu'elles sont développées par des orga-

nismes de développement de normes ou SDO (*Standards Development Organisations*), qui sont des organismes présents essentiellement aux Etats-Unis, comme ASTM, IEEE et SAE.

Elles sont même parfois privées, lorsqu'elles sont élaborées et mises en œuvre par une société ou une organisation commerciale afin de spécifier des caractéristiques techniques et/ou commerciales d'un produit (ou d'un service) particulier.

### L'ISO (*INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDISATION*)

L'ISO a été fondée le 23 février 1947. C'est une Organisation Non Gouvernementale, qui regroupe actuellement un réseau de 157 pays.

La participation à l'ISO est ouverte uniquement aux organismes de normalisation représentatifs de chaque pays adhérent (AFNOR, ANSI, BSI, DIN...), ou de zones géographiques (comme le Comité Européen de Normalisation, CEN).

L'ISO élabore des documents normatifs pour l'ensemble des secteurs économiques, à l'exception des domaines concernant l'électrotechnique et l'électronique, dont la normalisation est assurée par un organisme spécifique, l'*International Electrotechnical Commission* (IEC).

Les normes ISO sont des documents techniques qui fournissent un cadre permettant de développer des technologies compatibles à l'échelle mondiale. Ces normes sont mises au point par des comités techniques comprenant des experts issus des industries et de la recherche publique. Elles sont d'application volontaire. En tant qu'organisme, l'ISO ne réglemente pas et ne légifère pas : elle n'a pas d'autorité légale lui permettant d'appuyer la mise en œuvre et l'application des normes. En revanche, certains pays ont pu adopter des normes ISO afin d'en faire des éléments de leur arsenal réglementaire.

### LA NORMALISATION DES NANOTECHNOLOGIES

Les applications des nanotechnologies vont se propager dans tous les domaines de la vie et permettre de réaliser des progrès considérables dans les secteurs de la communication, de la santé et du confort de vie, de l'énergie, des transports, de l'environnement, des matériaux et des technologies de la connaissance.

Il existe donc un besoin évident de doter l'industrie et la recherche d'outils appropriés qui soient à même de faciliter l'élaboration et l'application de ces technologies.

Il est également fondamental que les agences de régulation, ainsi que les agences de protection de la santé et de l'environnement, disposent de systèmes de mesure

fiables et de protocoles d'évaluation pris en charge par des normes bien conçues et robustes.

La normalisation des nanotechnologies a débuté en décembre 2003, lorsque la Chine a mis en place un « *united working group* » chargé d'établir des normes destinées à caractériser les nanomatériaux qu'elle commençait à produire et à commercialiser dans le monde. En mai 2004, un comité de normalisation a été instauré au Royaume-Uni. En novembre 2004, le Japon a mis en place un groupe d'étude équivalent. La Chine a publié ses sept premières normes nationales sur les nanomatériaux en décembre 2004. Par l'intermédiaire de l'AFNOR, la France a créé le comité technique Nanotechnologies X457 en juin 2005. A l'initiative du Royaume-Uni, l'*International Organisation for Standardisation* a décidé en 2005 de constituer un Comité technique dédié aux nanotechnologies. Pour sa part, l'Union européenne a mandaté le Comité Européen de Normalisation afin qu'il élabore des normes dans le domaine des nanotechnologies. Le CEN a mis en place, en novembre 2005, le Comité technique 352 *Nanotechnology*, dont la première réunion s'est tenue en avril 2006.

La réunion de lancement du *Technical Committee 229 Nanotechnology* de l'ISO s'est tenue à Londres du 9 au 11 novembre 2005, avec la participation d'une quinzaine de pays, dont la France, représentée par une délégation du comité technique X457 de l'AFNOR, le comité miroir national du TC 229. Ce comité technique de l'ISO rassemble aujourd'hui plus de 40 pays et des représentants d'organismes internationaux, comme l'OCDE, l'*International Union for Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) ou le Bureau International des Poids et Mesure, y participent.

Sa première réunion, tenue à Londres, a été dédiée aux déclarations d'intention des différentes délégations, à la mise en place des groupes de travail et, surtout, à la définition de son domaine d'intervention. Son objet a été défini de la manière suivante :

*Normalisation dans le domaine des nanotechnologies portant sur l'un ou sur les deux points suivants :*

- *comprendre et contrôler la matière et les procédés à l'échelle nanométrique, typiquement, mais pas exclusivement, en-dessous de 100 nm, dans l'une ou plusieurs dimensions, dans la mesure où des phénomènes dépendant de la taille vont permettre de nouvelles applications,*
- *Utiliser les propriétés des matériaux à l'échelle nanométrique qui diffèrent des propriétés des atomes, des molécules et de la matière massique pour créer des matériaux, objets ou systèmes améliorés qui font appel à ces nouvelles propriétés.*

Le comité technique 229 de l'ISO, présidé par le Royaume-Uni, est maintenant composé de quatre groupes de travail. Il a pour vocation de supporter le développement et la commercialisation des produits et des procédés répondant à son objet. Au nombre de ses tâches spécifiques figure l'élaboration de normes relatives aux sujets suivants, répartis entre différents groupes de travail :



- le premier groupe de travail « *JWG 1 : Terminologie et nomenclature* », coordonné par le Canada, a pour mission de définir un langage permettant de nommer et de décrire les produits et les procédés du nanomonde ;
- le deuxième groupe de travail « *JWG 2 : Mesures et caractérisation* », coordonné quant à lui par le Japon, doit définir des méthodes et des protocoles permettant de mesurer et de tester les produits du nanomonde, mettre en place une métrologie en coordination avec le VAMAS (*Versailles Project on Advanced Materials and Standards*) et définir des protocoles de modélisation et de simulation ;
- le troisième groupe de travail, « *WG 3 : Santé, sécurité et aspects environnementaux* », coordonné par les Etats-Unis, est chargé d'élaborer des protocoles permettant de déterminer les effets des produits du nanomonde sur la santé et l'environnement, ainsi que de prévenir les risques à leur exposition, en s'appuyant sur des pratiques scientifiques. Ce groupe de travail se coordonne avec le *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (WPMN) et le *Working Party on Nanotechnology* (WPN) de l'OCDE, qui sont chargés de proposer et d'évaluer des lignes directrices spécifiques pour les études de toxicologie et d'éco-toxicologie des produits du nanomonde ;
- enfin, le quatrième groupe de travail, « *WG 4 : Spécifications des nanomatériaux* », mis en place en 2008 et coordonné par la Chine, établit des spécifications des nanomatériaux commercialisés au niveau mondial.

Les documents normatifs préparés par ces groupes de travail seront repris au fur et à mesure de leur publication par les organismes de normalisation nationaux (comme l'AFNOR, dans le cas de la France) et pourront servir de base aux réglementations en cours d'élaboration dans de nombreux pays, ainsi que par l'Union européenne.

Pour sa part, l'*International Electrotechnical Commission* (IEC) a mis en place en juin 2006 le *Technical Committee 113* dédié à la « *Normalisation des nanotechnologies pour les produits électriques et électroniques* », placé sous présidence américaine. Cette commission, qui comporte aujourd'hui 26 membres, a tenu sa première réunion en mars 2007. Trois groupes de travail ont été constitués, dont deux sont communs avec ceux de l'ISO TC 229 :

JWG 1 – Terminologie et nomenclature ;

JWG 2 – Mesure et caractérisation.

Un troisième groupe de travail, dédié à l'évaluation des performances des nanomatériaux pour l'électrotechnique et l'électronique, est spécifique à l'IEC TC 113.

## LA NOMENCLATURE DES NANOTECHNOLOGIES

Dans le domaine des nanotechnologies, les chercheurs, qui utilisent de puissants microscopes, désignent souvent certains nanomatériaux en s'inspirant de la forme

d'objets de la vie quotidienne, bien que leurs dimensions physiques soient beaucoup plus petites.

Le préfixe « nano » est souvent ajouté à cette désignation, afin d'indiquer la petite taille de l'objet (N.B : dans les unités du Système International, le préfixe « nano » est utilisé pour représenter un milliardième ( $10^{-9}$ ) : ainsi, 1 nanomètre =  $10^{-9}$  mètre, soit un milliardième de mètre).

En vue de créer une normalisation unitaire, le groupe de travail *Terminologie et nomenclature* commun à l'ISO et à l'IEC a décidé de prendre en compte les termes utilisés à la fois dans les nanosciences et les nanotechnologies. Le terme « nano-objet », ainsi que d'autres termes nouveaux, ont été inventés afin de permettre l'élaboration d'un système de définitions hiérarchique et rationnel ; cette hiérarchie, qui doit permettre une construction systématique de vocables adéquats, s'inscrit dans une hiérarchie plus vaste de termes relatifs aux nanotechnologies.

Les premiers documents en cours de préparation vont fournir une liste de termes et de définitions concernant ce domaine ; ils constitueront une partie d'un ensemble de documents programmés devant définir la terminologie et la nomenclature couvrant les différents aspects des nanotechnologies. Ces documents sont destinés à faciliter les communications entre les partenaires industriels et commerciaux, les pouvoirs publics et toutes les autres parties prenantes.

Le premier de ces documents, publié le 15 août 2008 sous la référence ISO/TS 27687 est intitulé « *Nanotechnologies – Terminologie et définitions relatives aux nano-objets : nanoparticules, nanofibres et nanofeuillets* ». Il concerne la terminologie et les définitions des petits objets. Ceux-ci peuvent se présenter sous diverses formes, les trois formes de base auxquelles il est fait référence dans le document étant résumées dans le tableau ci-dessous :

<b>Nano-objet</b> (une ou plusieurs dimensions externes d'échelle nanométrique)
<b>Nanoparticule</b> (3 dimensions externes d'échelle nanométrique)
<b>Nanofibre</b> (2 dimensions externes d'échelle nanométrique)
<b>Nanofeuillet</b> (1 dimension externe d'échelle nanométrique)
<i>Nanofil</i> (Nanofibre électriquement conductrice)
<i>Nanotube</i> (Nanofibre creuse)
<i>Nanotige</i> (Nanofibre pleine)

Tableau 1.

Ce document s'inscrit dans le chapitre « nanomatériaux » du programme du groupe de travail JWG1 du TC 229 de l'ISO, qui traite de 6 thèmes principaux :

- constitution d'une base de définitions,



- les nanomatériaux,
- les systèmes et applications,
- les nano-procédés,
- la nano-production,
- les nano-mesures.

Il couvre une dizaine de projets spécifiques, proposés et supportés par un nombre minimum de pays et validés, au préalable, par le Comité stratégique du TC 229, comme cela est résumé dans la figure 1 ci-dessous.

Chaque projet fait appel à une douzaine d'experts de différentes nationalités, qui travaillent en liaison avec le *Terminology Committee* ICTNS de l'IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).

Trois nouveaux documents de ce type devraient être publiés début 2010 :

- *ISO TS 80004-4 / Nanotechnologies – Terminology and definitions – Part 4: Carbon nano-objects* ;
- *Outline of a method for nanomaterials classification* ;
- *ISO TR 12802 / Framework concepts for terminology (Framework and Core terms)*.

Ce dernier document constitue un référentiel qui permettra de nommer et de décrire les nanomatériaux. Il permettra (notamment aux pouvoirs publics et aux industriels) d'avoir une approche cohérente vis-à-vis de la réglementation REACH sur les produits chimiques quant à son application aux nanomatériaux.

Les nanomatériaux sont des matériaux dont les caractéristiques géométriques ou structurales sont à l'échelle nanométrique (qui couvre une gamme de dimensions s'étendant typiquement, mais non-exclusivement, de 1 nm à 100 nm). Il faut souligner que, si la dimension

nanométrique (de l'ordre du milliardième de mètre) est abordée depuis bien longtemps par les chimistes (pour lesquels c'est, en effet, l'échelle de travail), l'élaboration de nanomatériaux, qui repose sur la nanostructuration de la matière (c'est-à-dire le contrôle de la structure du matériau à l'échelle nanométrique), apparaît bien comme une nouvelle frontière d'innovation, pour les chimistes. Cette nanostructuration permet notamment :

- le contrôle des propriétés macroscopiques des matériaux ;
  - le développement de matériaux susceptibles de présenter des fonctionnalités multiples et innovantes ;
- Les nanomatériaux recouvrent en fait deux familles de matériaux :
- les matériaux nanostructurés présentant une structure interne ou superficielle à l'échelle nanométrique, que cette structure soit homogène (intrinsèque) ou hétérogène (dans le cas de structures dans lesquelles des objets nanométriques interviennent en se structurant, dans le volume ou en surface) ;
  - les nano-objets (nanoparticules, nanofibres et nanotubes, nanofeuillets), en tant que tels, ou intégrés au sein de matériaux : ce sont des objets tels que définis dans le document ISO-TS 27687, dont au moins une des dimensions est à l'échelle nanométrique.
- Ces nanomatériaux représentent dès aujourd'hui un enjeu économique et sociétal majeur : ce sont des vecteurs pour l'innovation actuelle et future, qui permettront d'éviter le recours à des matières premières rares et coûteuses, de réaliser des économies de matières pre-

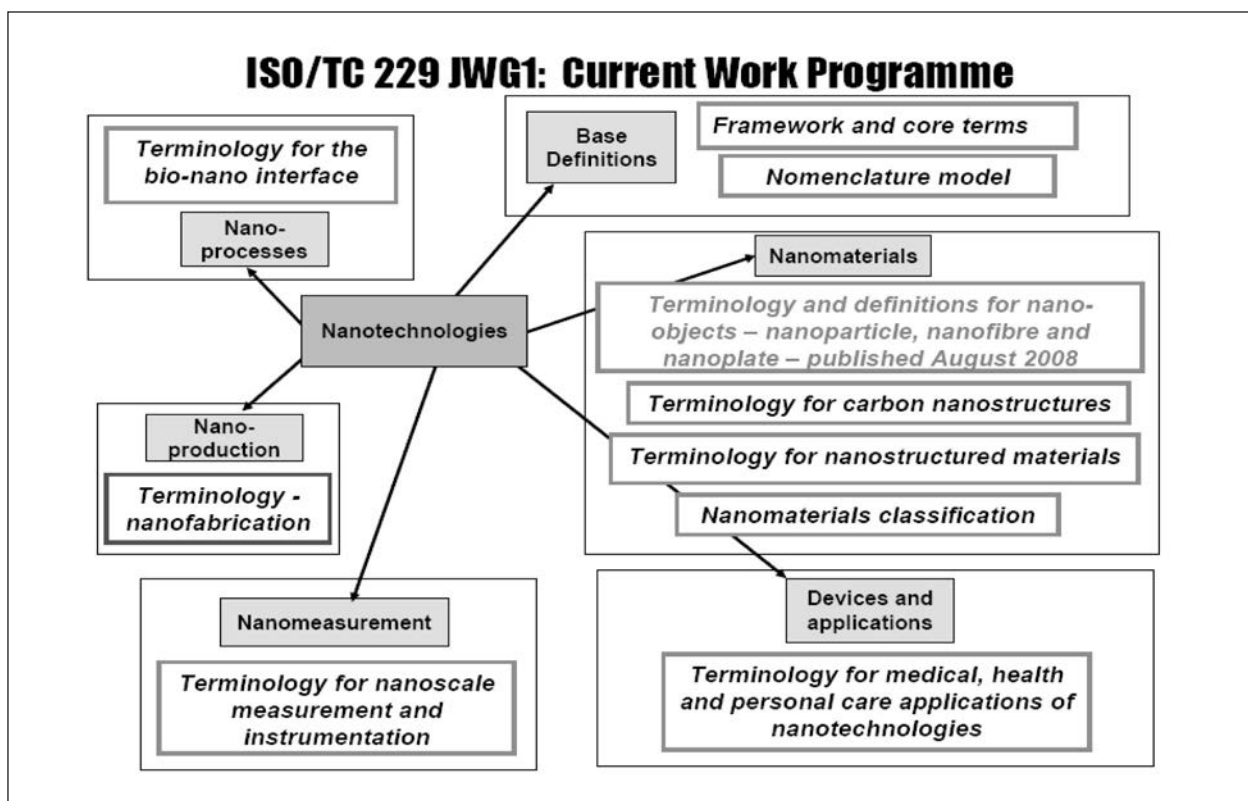


Figure 1.

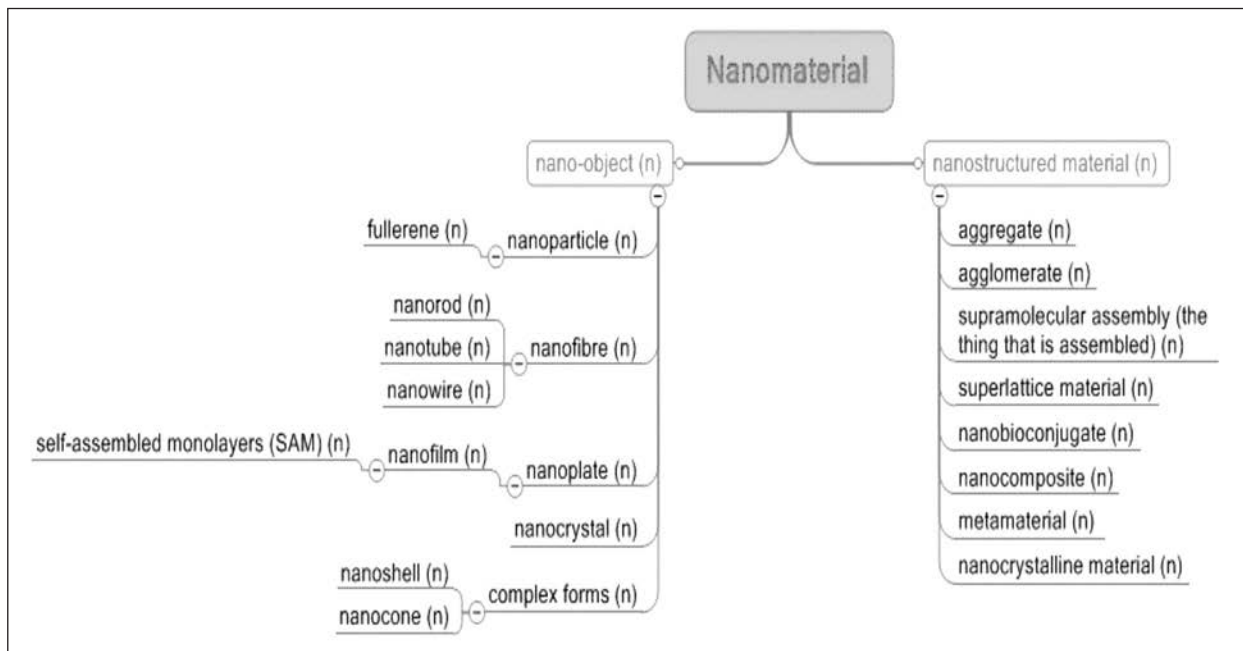


Figure 2.

mières et d'énergie, ainsi que d'élaborer de nouveaux produits.

## CONCLUSION

Un long travail reste à faire sur le plan normatif pour définir, décrire et nommer l'ensemble du nanomonde. Mais, d'ores et déjà, un certain nombre de documents sont (ou seront prochainement) disponibles, concernant notamment les nanomatériaux. Ces premiers documents sont attendus avec grand intérêt, car ils constitueront une base technique permettant l'adaptation de la réglementation européenne REACH aux spécificités des nanomatériaux.

Ce travail de terminologie est difficile, il est parfois fastidieux, mais il est absolument indispensable. Il est passionnant, pour les experts qui y contribuent, car ceux-ci inventent une terminologie permettant de décrire un monde nouveau, dans un langage qui soit commun à l'ensemble de la communauté internationale.

Si la France dispose d'une représentation correspondant au niveau de ses ambitions et de ses compétences en la matière au sein de certains des groupes de travail de l'ISO TC 229, nous ne pouvons que regretter qu'un seul expert, détaché du CNRS, contribue aux travaux du groupe de travail *Terminologie et nomenclature*, ce qui est sans doute bien peu, si l'on veut défendre efficacement les positions françaises dans les différents projets en cours.

# La métrologie, outil du management de la qualité totale dans les industries des nanotechnologies

La métrologie est une des composantes incontournables de tout processus industriel de production. Dans le cas de productions traditionnelles, voire contemporaines, les outils de la métrologie (instrumentation, méthodes d'analyse, d'essai et d'étalonnage, ainsi qu'étalons de mesure) existent depuis longtemps et ce, pour nombre d'entre eux, sur catalogue. Ce n'est pas le cas en ce qui concerne les nanotechnologies, pour lesquelles il existe peu (voire pas du tout) d'instruments de mesure à l'échelle nanométrique requise. D'autant qu'en la matière, la qualité intrinsèque du produit n'est plus seule à être prise en considération : les propriétés des matériaux à l'échelle nanométrique sont souvent différentes de celles des mêmes matériaux sous leurs formes macro- et submicronique. De ce fait, la caractérisation des nano-produits est d'abord rendue nécessaire par des aspects sociétaux (notamment la protection des travailleurs et des consommateurs).

par **Jean-Marc AUBLANT\***

---

\* Délégué aux relations européennes et à la normalisation auprès du Directeur Général du Laboratoire National de Métrologie et d'Essais (LNE).

## LA PROBLÉMATIQUE DES NANOTECHNOLOGIES

La métrologie, science de la mesure, est un des principaux défis à relever par (et pour) tous les acteurs travaillant à l'échelle nanométrique. Pour satisfaire aux besoins de ces acteurs, les ingénieurs et scientifiques citent très souvent en référence les propos de Sir William Thomson Lord Kelvin : «Si vous pouvez mesurer ce dont vous parlez et l'exprimer par un nombre, alors vous connaissez quelque chose de votre sujet. Si vous ne le pouvez, votre connaissance est d'une bien pauvre espèce et bien incertaine.» (PLA, vol. 1, *Electrical Units of Measurements*, 5 mars 1883).

Mais ces besoins ne sont pas le fait des seuls ingénieurs et scientifiques. Ce sont notamment toutes les industries utilisatrices de nanotechnologies à un quelconque degré qui recherchent et demandent une instrumentation de mesure qui soit à la fois aussi exacte, juste, fidèle, fiable et économique que possible et raccordée aux étalons et aux références internationalement reconnus. En outre, les industries manufacturières, ainsi que les autorités gouvernementales et les organisations non gouvernementales, requièrent des méthodes d'échantillonnage, de prélèvement et d'essais, ainsi que des instruments de mesure, des normes et des règlements pour anticiper et prévenir les désordres de santé que pourrait subir l'homme du fait de développements technologiques associés aux nanotechnologies.

Dans tous les cas liés aux nanotechnologies, les mesures et la caractérisation de nano-produits et de produits nano-manufacturés sont nécessaires et, ce, à tous les stades des procédés industriels. Dans le cadre des nanotechnologies, où tous les objets devant être mesurés ou caractérisés sont à l'échelle nanométrique, qu'ils relèvent des domaines biologique, chimique, mécanique ou physique, l'on a rapidement constaté (et démontré) qu'il existait une véritable rupture des capacités de mesure et de l'instrumentation associée ; dans l'exploration des matériaux et des phénomènes, les outils et les instruments étaient utilisés aux limites de leur résolution intrinsèque, ce qui avait pour effet de produire de grandes marges d'erreur.

## LE DÉFI MÉTROLOGIQUE À L'ÉCHELLE NANOMÉTRIQUE

C'est donc ici que se situe le défi du monde de la métrologie : il réside dans la nécessité d'être capable de fournir aux chercheurs, toxicologistes et industriels les outils et les moyens de mesure et de reconnaissance numérique (imagerie) permettant de caractériser des nano-artefacts. Toutefois, à côté des traditionnelles disciplines et quantités de mesures (longueur, masse, magnétisme, etc.) et en raison de propriétés inédites que manifestent les matériaux considérés quand ils sont à l'échelle nanométrique, de nouvelles exigences tech-

nologiques se font jour afin de pouvoir caractériser les nanomatériaux. Cela peut concerner, par exemple, leur forme, leur volume, leur surface et leur topographie, leur adsorption, leur porosité, leur résistivité, leur résilience, leur force (ou encore certaines propriétés de ces caractéristiques). Enfin, pour satisfaire aux fondamentaux de la métrologie, toutes ces mesures doivent être, d'une certaine manière, traçables à l'une des unités du système international (SI) [1].

Le nanomètre (nm) est le milliardième du mètre ( $1 \times 10^{-9}$  m), soit une longueur environ 80 000 fois plus petite que le diamètre d'un cheveu ou aussi large qu'une dizaine d'atomes alignés côte à côte. Il est donc évident pour quiconque que tous les moyens de mesure, à cette échelle, résultent d'une manipulation et d'un procédé technologique totalement invisible à l'œil du meilleur opérateur, quand bien même celui-ci serait doté du meilleur instrument optique traditionnel. Ainsi, la plupart des technologies utilisées pour procéder aux mesures ou aux caractérisations des nanomatériaux relèvent de la microscopie électronique à balayage haute résolution, de la microscopie en champ proche à force atomique, de la spectroscopie, de la spectrométrie, de la diffractométrie, de l'ellipsométrie, etc. Quand ils opèrent à l'échelle nanométrique, tous ces appareils de mesure sont, le plus souvent, plongés dans des environnements spécifiques (ultravide ou salle blanche) et sont conçus sur des principes combinant en chaîne complexe, électro-mécanique et traitement numérique du signal par des logiciels ou par des progiciels informatiques.

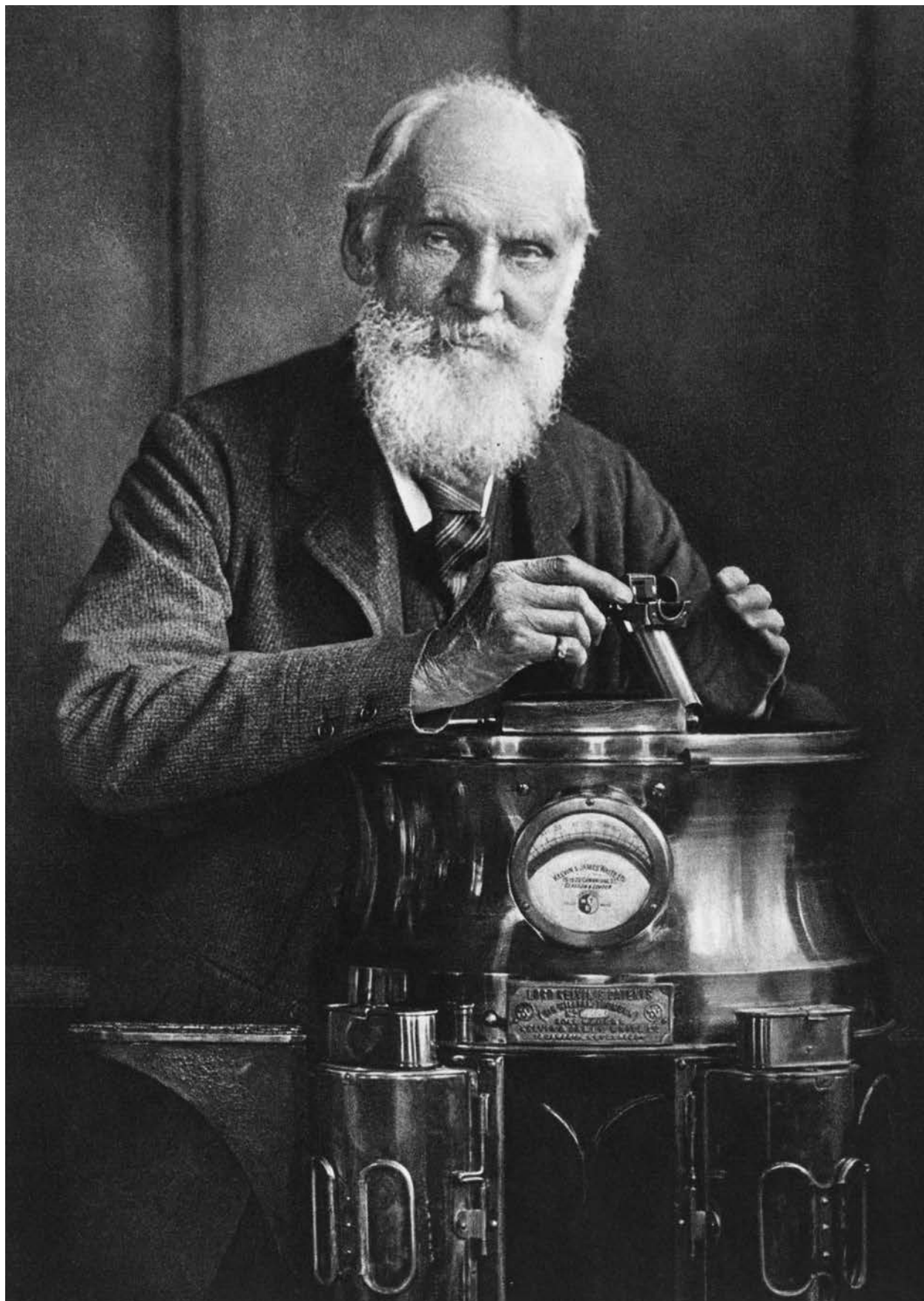
Par exemple, pour procéder à des mesures dimensionnelles en 2D ou 3D qui soient traçables au système international d'unités de mesure (SI), il convient nécessairement d'utiliser soit une mesure directe du déplacement d'un échantillon par interférométrie laser, au moyen d'un système autopiloté de balayage de la surface de cet échantillon par une pointe montée sur un micro-levier (principe du microscope à sonde locale de type AFM, dont le fonctionnement est basé sur les interactions entre la micro-pointe de cette sonde et l'échantillon, qui produisent *in fine* une image de celui-ci), soit une mesure comparative de déplacements entre un nano-artefact (le mesurande [1]) et un matériau de référence, certifié (un étalon de mesure), cela, dans un environnement exempt de toute perturbation (voir la figure 1 ci-après).

## CONSIDÉRATIONS PRATIQUES

L'opération technique de mesurage [1] ayant été réalisée, les opérateurs métrologues fournissent les résultats de la mesure sous la forme d'une mesure accompagnée

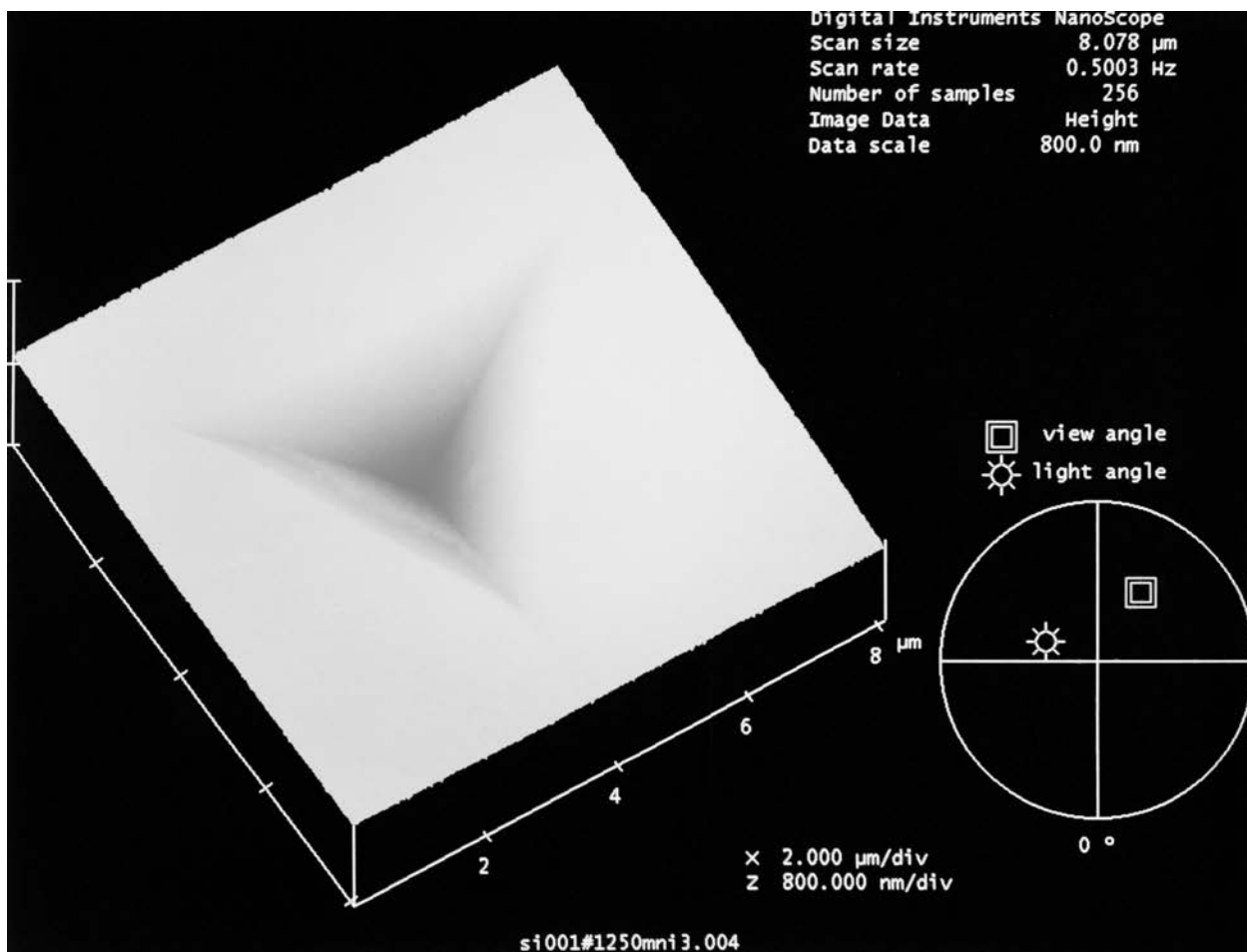
[1] LAURENT (J.-L.) et GAUMONT (B.), De l'incertitude à la précaution. Annales des Mines, série Responsabilité & Environnement, Janvier 2010.





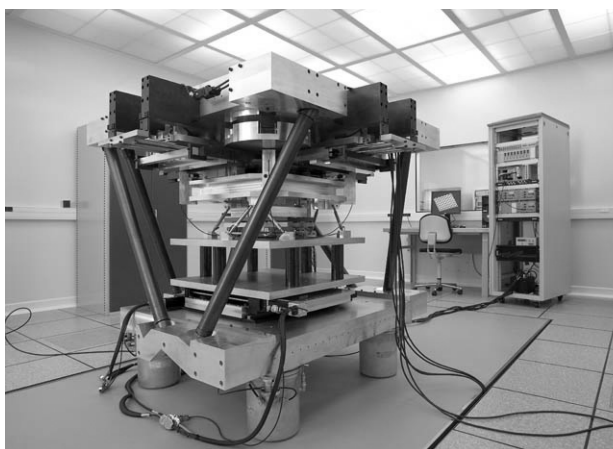
© Royal Astronomical Society/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« Les ingénieurs et scientifiques citent très souvent en référence les propos de Sir William Thomson Lord Kelvin : « Si vous pouvez mesurer ce dont vous parlez et l'exprimer par un nombre, alors vous connaissez quelque chose de votre sujet. Si vous ne le pouvez, votre connaissance est d'une bien pauvre espèce et bien incertaine. ». *Portrait de Lord Kelvin, physicien britannique.*



© Colin Cuthbert/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« Ainsi, la plupart des technologies utilisées pour procéder aux mesures ou aux caractérisations des nanomatériaux relèvent de la microscopie électronique à balayage haute résolution, de la microscopie en champ proche à force atomique, de la spectroscopie, de la diffractométrie, de l'ellipsométrie, etc. » *Test de dureté du silicium, réalisé grâce à un microscope à force atomique.*

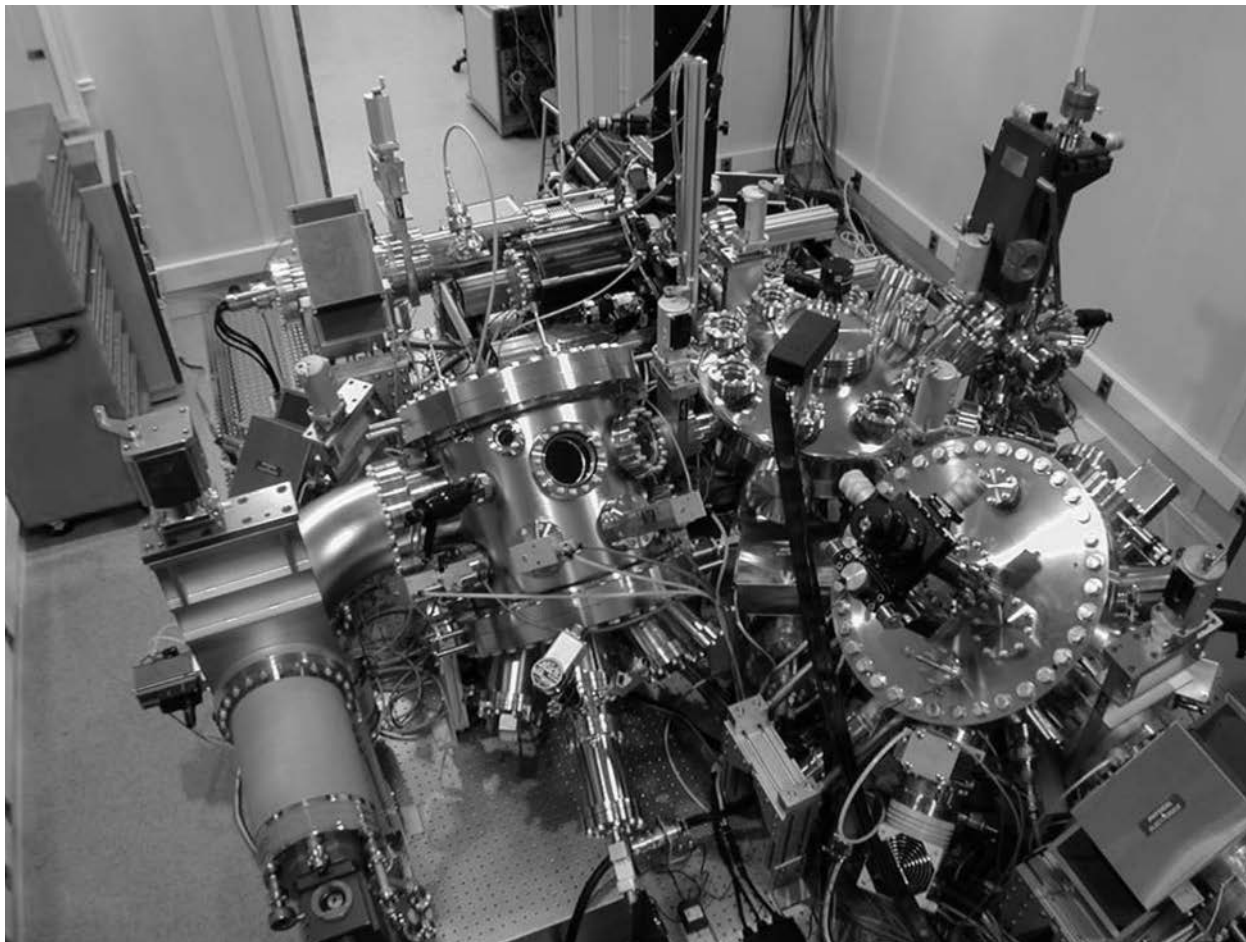


**Figure 1 :** Instrument de mesure nanométrique de référence du LNE combinant la technologie AFM sur un volume 300mm x 300mm x 50  $\mu\text{m}$ , dans une salle blanche à environnement stable et contrôlé. Tous les déplacements en X, Y, Z sont traçables au système international des unités par interférométrie laser. *Photo, par autorisation de S. Ducourtieux et F. Larsonnier (LNE, laboratoire de nano-métrie dimensionnelle).*

d'une incertitude. Le calcul et l'expression de cette incertitude caractérisent la qualité du résultat du mesurage effectué. Cette incertitude reflète le manque de connaissance exacte de la valeur « vraie » du mesurande. A l'échelle nanométrique, l'évaluation des incertitudes d'un mesurage donné est sensiblement plus complexe que pour les instrumentations classiques. Dans la pratique, il y a de nombreuses sources possibles d'incertitude lors d'un mesurage et tout au long de la chaîne de traitement du signal qui produit *in fine* la valeur estimée, c'est-à-dire la mesure. Toutes ces sources doivent être identifiées le plus objectivement possible, puis évaluées et intégrées au sein de l'algorithme de calcul de cette incertitude.

Cela étant communément établi, il est bon de reconnaître et d'admettre, à ce stade du développement scientifique et technologique des nanotechnologies, que le défi, pour les métrologues, est de travailler concomitamment aux travaux de recherche et développement académiques et industriels, à l'échelle tant nationale qu'internationale. En effet, à l'exception de quelques rares applications technologiques, la plupart des développements de nouvelles instrumentations de mesure et de caractérisation sont le produit d'innova-





**Figure 2 :** Instrument de mesure physique à l'échelle nanométrique du NIST (*National Institute of Standards and Technology*) pour la fabrication, la caractérisation et la manipulation de nouveaux matériaux nano-structurés. Photo, par autorisation de J.A. Stroscio et R.J. Celotta, NIST Physics Laboratory.

tions et de mises au point très récentes en vue d'une utilisation à l'échelle nanométrique.

En outre, au fur et à mesure que la recherche et le développement des nanotechnologies s'exposent et progressent, de nombreuses considérations sociétales de la part des acteurs concernés (industriels, administration et pouvoirs publics, organisations de normalisation et organisations non gouvernementales) s'expriment à propos des possibles effets des nanomatériaux sur la santé, la sécurité et l'environnement. Ils s'interrogent sur les effets éventuellement nocifs que ces produits pourraient présenter et exigent, au nom du principe de précaution, que tous ces nouveaux produits soient mesurés et caractérisés aussitôt sortis des tubes à essais ou burettes des laboratoires.

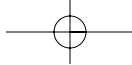
#### LA MÉTROLOGIE, OUTIL DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ, MAIS PAS SEULEMENT...

La métrologie ne doit pas être réduite à la science de la mesure *stricto sensu* : afin de pouvoir prendre conscience de son importance (notamment au sein des industries), il convient de la replacer dans le contexte du

concept de la qualité. Le contrôle-qualité, tel que Williams Edwards Deming l'a illustré dans les années 1950, avec sa méthode dite de la « roue de Deming », se définit comme la maîtrise et la réduction des variations des processus. La métrologie en est donc l'outil fondamental, car il s'agit bien de mesurer une grandeur caractéristique d'un processus. Le rôle que joue la métrologie dans l'industrie n'a plus à être justifié et n'est plus, d'ailleurs, contesté. En revanche, le lien entre métrologie et management de la qualité, ainsi que le lien entre métrologie et compétitivité doivent être explicités.

De nos jours (cela vaut pour tous les industriels), le défi est moins de réaliser le meilleur produit que de maintenir un niveau de qualité attendu, voire contractuel, et de garantir ce niveau de qualité à ses clients, tout en préservant son personnel et l'environnement des effets nuisibles que les industries manufacturières pourraient engendrer. Dans les deux cas, des équipements de mesure sont nécessaires, tant pour l'obtention et le contrôle du niveau de qualité requis que pour satisfaire aux pré-requis sociétaux inhérents à un développement durable et responsable.

La plupart des secteurs industriels font appel aux nanotechnologies ou en sont des utilisateurs (conscients ou



non), qu'il s'agisse de la mécanique, de la chimie, de l'agro-alimentaire, de l'aéronautique, de l'environnement, du médical, de la biologie ou de l'électronique. La métrologie, ses métrologues et ses fournisseurs d'instrumentation doivent devenir capables de leur fournir les moyens de mesure fiables et précis leur permettant de mesurer et de maîtriser leurs processus de fabrication. Les métrologues doivent donc développer, pour chaque domaine de mesure, les moyens techniques et instrumentaux permettant de relier tout appareil de mesure aux étalons nationaux ou internationaux sans rupture de la chaîne d'étalonnage, preuve de sa traçabilité [1].

Dans chaque entreprise, la mesure et le contrôle interviennent tout au long de la vie d'un produit, de la recherche à la mise en service. Ceci doit toutefois s'accompagner d'un système de chaînes de raccordement, afin de garantir la qualité des étalonnages amont réalisés par les laboratoires, d'une part, et la qualité des mesures et des contrôles réalisés à l'aval par les entreprises, d'autre part. Cela démontre la nécessité des étalonnages, pour assurer une bonne utilisation des instruments de mesure, qui permettra d'éviter des contentieux, souvent pénalisants dans l'industrie, et d'en améliorer la compétitivité.

### L'ENVIRONNEMENT INTERNATIONAL DE LA MÉTROLOGIE, GAGE ET FACTEUR DE QUALITÉ

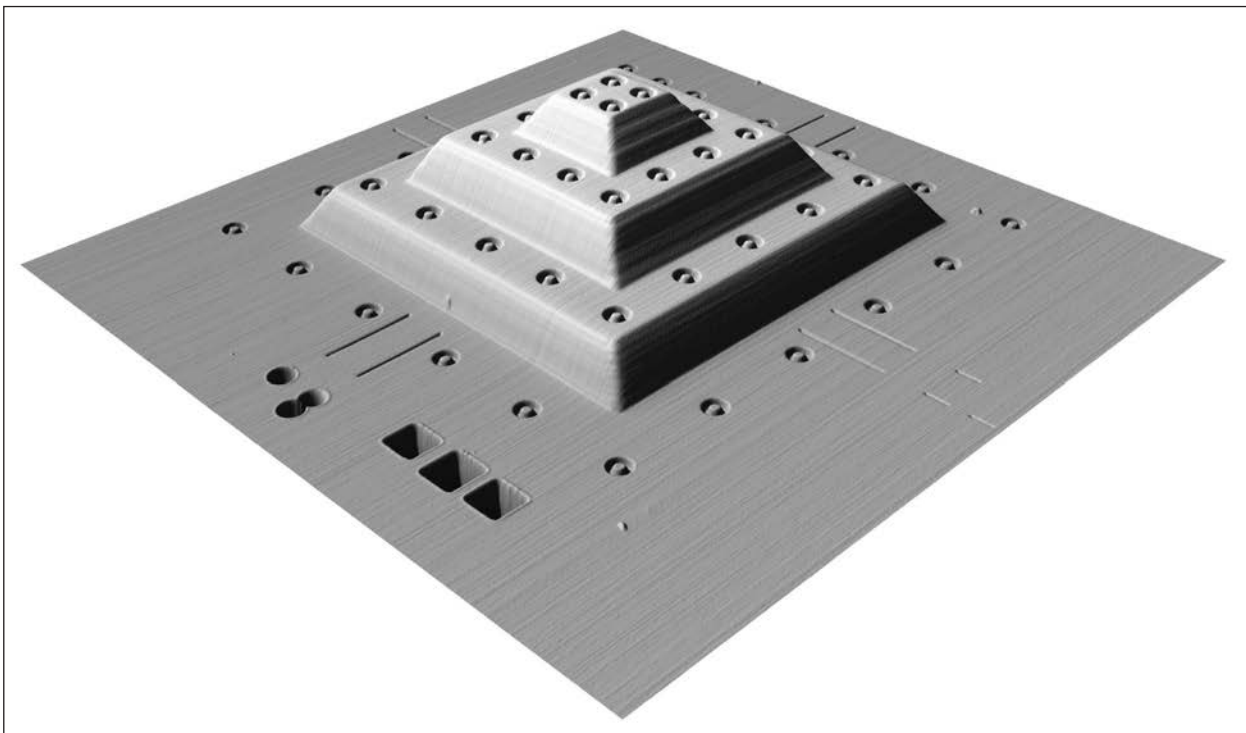
Les métrologues n'ont, jusqu'à présent, jamais échoué dans leurs précédents défis scientifiques et technolo-

giques : il est donc tout à fait raisonnable de penser qu'ils réussiront à surmonter également celui-ci, qui consiste à doter le monde de la recherche académique et industrielle, de la production industrielle manufacturière et des autorités de contrôle, des moyens instrumentaux adéquats, assortis des méthodes d'analyse, d'essai et d'étalonnage appropriées (et, autant que faire se peut, normalisées).

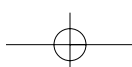
Mais dans le cas particulier des nanotechnologies, toutes les requêtes et exigences ont été soumises aux métrologues, aux experts de la mesure et aux industriels de l'instrumentation de façon simultanée et d'une manière aussi soudaine que celle dont les nanotechnologies ont été médiatisées. Devant le nombre très important de ces requêtes qui, pour certaines, nécessitent des travaux de recherche préalables, la plupart des organisations nationales, européennes et internationales de normalisation, de développement et de programmation économique ont mis au point des feuilles de route, hiérarchisant et programmant leurs travaux sur le court et sur le moyen termes pour (notamment) assurer la traçabilité et le raccordement des mesures au système international des unités (SI).

Mais (une fois n'est pas coutume...) ce sont les besoins sociétaux (santé, sécurité et environnement) qui sont la priorité chez l'ensemble des acteurs des nanotechnologies, l'objectif étant d'accompagner le développement des nanotechnologies avec une maîtrise renseignée et pondérée des risques potentiels. Une classification des

[2] RITTER (M.), DZIOMBA (T.), KRANZMANN (A.) et KOENIGERS (L.) *A landmark-based 3D calibration strategy for SPM. Meas. Sci. Technol.* 18, p. 404-414.



**Figure 3** : Matériau de référence pour étalonnage 3D fournissant des coordonnées spatiales en X, Y, Z. *Photo, par autorisation de M. Ritter (BAM Berlin), Th. Dziomba (PTB Braunschweig) et M. Hemmleb (m2c Potsdam) [2].*





nano-artefacts, des nanomatériaux et des nanoparticules pourrait ainsi être établie sur des critères objectifs et validés résultant de mesures et de caractérisations effectuées au moyen de méthodes d'analyse et d'essai étalonnées.

Pour satisfaire à cette nécessité, les métrologues doivent, en amont, évaluer les performances, la justesse et la reproductibilité des méthodes appropriées, de même que l'instrumentation et les moyens d'étalonnage associés, dont (notamment) les matériaux de référence. Ceci peut et doit s'inscrire dans une démarche d'inter-comparabilité régionale et/ou internationale.

Le Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) a pour mission d'assurer l'uniformité mondiale des mesures et leur traçabilité au Système International d'unités de mesure (SI). Un « Arrangement de reconnaissance mutuelle » (CIPM MRA) des étalons nationaux de mesure et des certificats d'étalonnage et de mesurage émis par les laboratoires nationaux de métrologie répond au besoin de disposer d'un dispositif ouvert, transparent et global qui soit à-même de fournir aux utilisateurs des informations quantitatives fiables sur l'équivalence des services de métrologie nationaux et d'offrir un fondement technique à des accords plus larges, négociés dans le cadre du commerce, du négoce et des règlements internationaux. À ce jour, cet Arrangement a été signé par les représentants de 75 laboratoires de 47 États membres, de 26 associés

à la Conférence générale et de 2 organisations internationales – y participent également 123 laboratoires désignés par les signataires, dont le LNE (Laboratoire National de métrologie et d'Essais), en France.

L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) est une organisation non gouvernementale qui jette des ponts entre le secteur public et le secteur privé. L'ISO est un réseau d'instituts nationaux de normalisation de 162 pays (dont l'AFNOR – Association Française de Normalisation –, pour la France). C'est le plus grand producteur et éditeur mondial de normes internationales. Celles-ci sont produites au sein de Comités Techniques (TC) qui permettent ainsi d'établir un consensus sur des solutions répondant aux exigences du monde économique et aux besoins plus généraux de la société. Un de ces TC est dédié aux nanotechnologies ; il est composé de quatre groupes de travail (WG). L'un de ces groupes de travail, le WG 2, est lui-même dédié à la mesure et caractérisation. Le Comité Européen de Normalisation (CEN) et l'institut français AFNOR Normalisation ont leurs propres comités-miroirs et groupes de travail, respectivement CEN TC 352 et AFNOR X 457. Tous les experts participant à ces différentes instances travaillent sur des sujets éminemment techniques, dans le but d'offrir les moyens d'évaluation scientifique des nano-produits, existants et futurs (voir la liste des travaux de l'ISO et du CEN en encadré).

## ENCADRÉ

Project ref.	Project title	Limit dates	VA
ISO/AWI TS 10797 (id 46127)	Nanotubes -- Use of transmission electron microscopy (TEM) in walled carbon nanotubes (SWCNTs)	FDIS: 2009-10-11 IS: 2010-04-11	
ISO/AWI TS 10798 (id 46128)	Nanotubes -- Scanning electron microscopy (SEM) and energy dispersive X-ray analysis (EDXA) in the characterization of single walled carbon nanotubes (SWCNTs)	FDIS: 2009-10-11 IS: 2010-04-11	
ISO/CD 10801 (id 46129)	Nanotechnologies -- Generation of nanoparticles for inhalation toxicity testing using the evaporation/condensation method	DIS: 2008-10-17 FDIS: 2009-10-17 IS: 2010-04-17	<u>ISO</u>
ISO/CD 10808 (id 46130)	Nanotechnologies -- Monitoring nanoparticles in inhalation exposure chambers for inhalation toxicity testing	DIS: 2008-10-17 FDIS: 2009-10-17 IS: 2010-04-17	<u>ISO</u>
ISO/NP TS 10812 (id 50415)	Nanotechnologies -- Use of Raman spectroscopy in the characterization of single-walled carbon nanotubes (SWCNTs)	FDIS: 2010-03-04 IS: 2010-09-04	
ISO/NP TS 10867 (id 46245)	Nanotubes -- Use of NIR-Photoluminescence (NIR-PL) Spectroscopy in the characterization of single-walled carbon nanotubes (SWCNTs)	FDIS: 2009-11-02 IS: 2010-05-02	
ISO/NP TS 10868 (id 46247)	Nanotubes - Use of UV-Vis-NIR absorption spectroscopy in the characterization of single-walled carbon nanotubes (SWCNTs)	FDIS: 2009-11-02 IS: 2010-05-02	
ISO/AWI TS 10929 (id 46424)	Measurement methods for the characterization of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs)	FDIS: 2009-12-05 IS: 2010-06-05	
ISO/AWI TS 11251 (id 50339)	Nanotechnologies -- Use of evolved gas analysis-gas chromatograph mass spectrometry (EGA-GCMS) in the characterization of single-walled carbon nanotubes (SWCNTs)	FDIS: 2010-02-20 IS: 2010-08-20	
ISO/AWI TS 11308 (id 50357)	Nanotechnologies -- Use of thermo gravimetric analysis (TGA) in the purity evaluation of single-walled carbon nanotubes (SWCNT)	FDIS: 2010-02-24 IS: 2010-08-24	
ISO/AWI TS 11751 (id 50741)	Terminology and definitions for carbon nanomaterials	FDIS: 2010-05-01 IS: 2010-11-01	
ISO/AWI TS 11803 (id 50833)	Nanotechnologies -- Format for reporting the engineered nanomaterials content of products	FDIS: 2010-05-21 IS: 2010-11-21	<u>CEN</u>
ISO/AWI TR 11808 (id 50834)	Nanotechnologies -- Guidance on nanoparticle measurement methods and their limitations	FDIS: 2010-05-21 IS: 2010-11-21	<u>CEN</u>
ISO/AWI TR 11811 (id 50835)	Nanotechnologies -- Guidance on methods for nanotribology measurements	FDIS: 2010-05-21 IS: 2010-11-21	<u>CEN</u>
ISO/NP TS 11888 (id 50969)	Determination of mesoscopic shape factors of multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs)	FDIS: 2010-06-03 IS: 2010-12-03	
ISO/NP 11931-1 (id 52825)	Nanotechnologies -- Nano-calcium carbonate -- Part 1: Characteristics and measurement methods	FDIS : 2011-04-13 IS : 2011-10-13	
ISO/NP 11931-2 (id 52826)	Nanotechnologies -- Nano-calcium carbonate-- Part 2: Specifications in selected application areas	FDIS : 2011-07-14 IS : 2012-01-14	
ISO/NP 11937-1 (id 52827)	Nanotechnologies -- Nano-titanium dioxide -- Part 1: Characteristics and measurement methods	FDIS : 2011-04-13 IS : 2011-10-13	
ISO/NP 11937-2 (id 52828)	Nanotechnologies -- Nano-titanium dioxide -- Part 2: Specifications in selected application areas	FDIS : 2011-07-14 IS : 2012-01-14	
ISO/NP 12026 (id 51162)	Nanomaterials -- General framework for determining nanoparticle content in nanomaterials by generation of aerosols	CD: 2009-01-23 DIS: 2009-07-23 FDIS: 2010-07-23 IS: 2011-01-23	

## ENCADRÉ (suite)

ISO/NP TS 12805 (id 51766)	Nanomaterials - Guidance on specifying nanomaterials	FDIS : 2010-01-29 IS : 2010-07-29	
ISO/NP TS 12901-1 (id 52125)	Nanotechnologies -- Guidance on safe handling and disposal of manufactured nanomaterials -- Part1	FDIS : 2011-03-22 IS : 2011-09-22	
ISO/NP TS 12901-2 (id 53375)	Guidelines for occupational risk management applied to engineered nanomaterials based on a "control banding approach" -- Part 2:	FDIS: 2011-09-03 IS : 2012-03-03	
ISO/NP TS 12921 (id 52195)	Nanotechnologies - Terminology and definitions for nanostructured materials	FDIS: 2011-01-09 IS: 2011-07-09	
ISO/AWI TR 13014 (id 52334)	Nanotechnologies - Guidance on physico-chemical characterization of engineered nanoscale materials for toxicologic assessment	FDIS: 2010-11-17 IS : 2011-05-17	
ISO/AWI TR 13121 (id 52976)	Nanotechnologies - Nanomaterial Risk Evaluation Framework	FDIS: 2011-05-03 IS : 2011-11-03	
ISO/NP TS 13126 (id 53012)	Artificial gratings used in nanotechnology -- Description and measurement of dimensional quality parameters	FDIS: 2011-08-23 IS: 2012-02-23	
ISO/NP TS 13278 (id 53615)	Carbon nanotubes -- Determination of metal impurities in carbon nanotubes (CNTs) using inductively coupled plasma-mass spectroscopy (ICP-MS)	FDIS: 2011-10-21 IS: 2012-04-21	
ISO/NP TR 13329 (id 53705)	Nanomaterials -- Preparation of Material Safety Data Sheet (MSDS)	CURRENT	
ISO/CD 29701 (id 45640)	Nanotechnologies -- Endotoxin test on nanomaterial samples for in vitro systems -- Limulus amoebocyte lysate (LAL) test	DIS: 2009-01-04 FDIS: 2010-07-04 IS: 2011-01-04	ISO
ISO/CD TR 80004-1 (id 51765)	Nanotechnologies - Terminology and definitions - Framework -- Part 1:	FDIS: 2010-11-06 IS: 2011-05-06	
ISO/AWI TS 80004-2 (id 51240)	Nanotechnologies -- Terminology and definitions - -- Part 2: Core terms	FDIS: 2010-11-07 IS: 2011-05-07	
ISO/CD TS 80004-4 (id 50741)	Nanotechnologies - Terminology and definitions -- Part 4: Carbon nano-objects	FDIS: 2010-05-01 IS: 2010-11-01	
ISO/AWI TS 80004-5 (id 52195)	Nanotechnologies -- Terminology and definitions -- Part 5: Nanostructured materials	FDIS:2011-01-09 IS: 2011-07-09	
ISO/AWI TS 80004-6 (id 51767)	Nanotechnologies -- Terminology and definitions -- Part 6: Bio/nano interface	FDIS: 2010-02-13 IS: 2010-08-13	
ISO/AWI 80004-7 (id 52333)	Nanotechnologies -- Terminology and definitions -- Part 7: Nanoscale measurement and instrumentation	CD: 2009-08-18 DIS: 2010-02-18 FDIS: 2011-02-18 IS: 2011-08-18	
ISO/AWI TS 80004-8 (id 51962)	Nanotechnologies -- Terminology and definitions -- Part 8: Medical, health and personal care applications	FDIS: 2011-03-16 IS: 2011-09-16	
ISO/NP TS 80004-9 (id 52937)	Nanotechnologies -- Terminology and definitions -- Part 9: Nanomanufacturing processes	FDIS: 2010-12-29 IS: 2011-06-29	

CD, Committee Draft  
DIS, Draft International Standard (ISO)  
FDIS, Final Draft International Standard (ISO)  
IS, International Standard (ISO)  
TS, Technical specification  
TR, Technical Report  
AWI, Approved Work Item

VA, Vienna Agreement

# La maîtrise du risque « nano », enjeu majeur pour l'industrie européenne

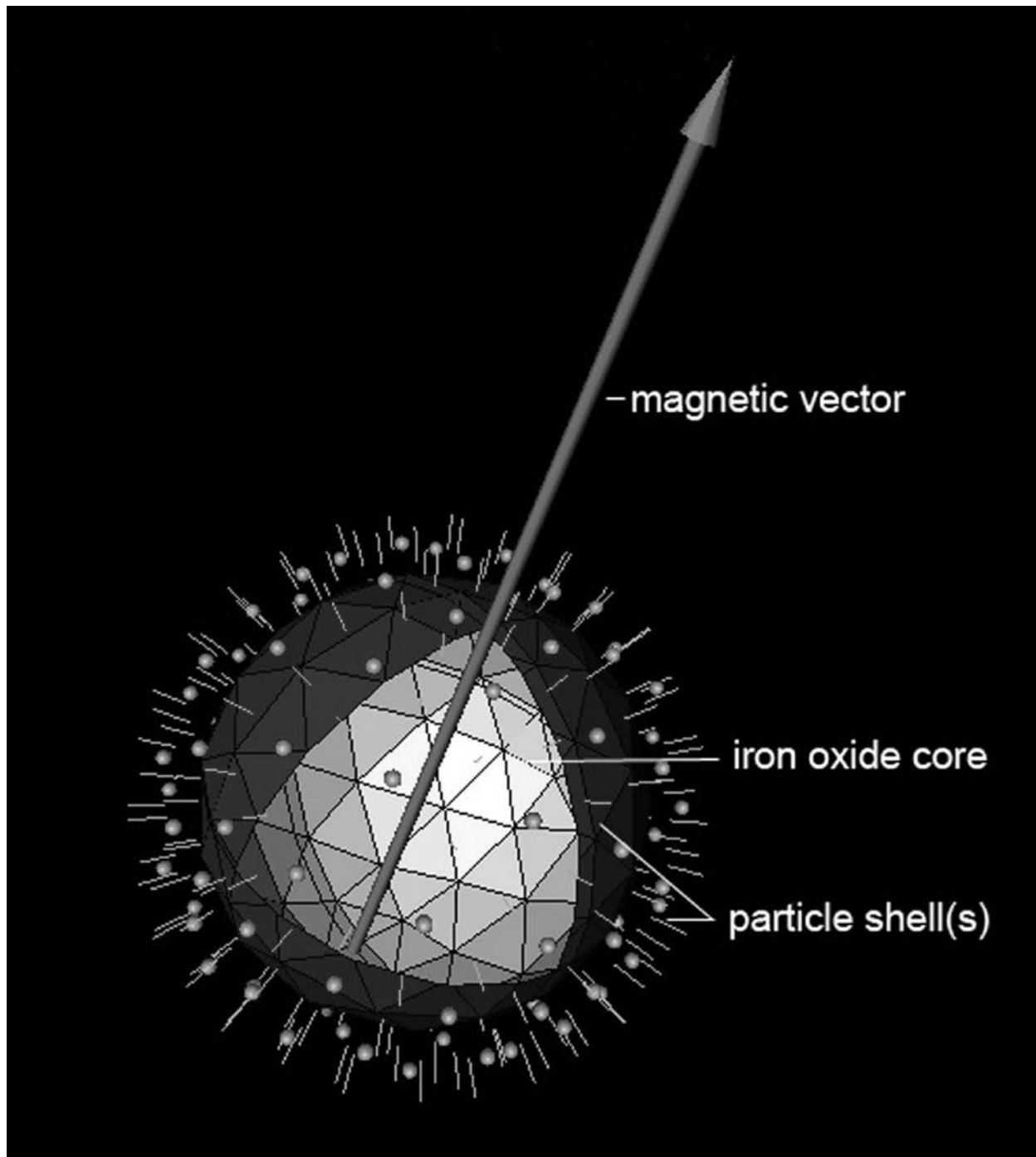
## Une approche d'entrepreneurs

Vous souvenez-vous de la taille des batteries de nos téléphones et ordinateurs portables, au milieu des années 1990 ? De leur autonomie ? C'était avant l'avènement des batteries Lithium-ion et de leurs « nanos *inside* ». Les nouvelles et futures batteries des voitures électriques, ainsi que les nouvelles générations de panneaux solaires et nombre de dispositifs de stockage et de transport d'énergie se développent autour de matériaux similaires. Les nanomatériaux commencent à révolutionner également la radiothérapie des cancers, en se fixant uniquement aux cellules cancéreuses afin d'y accroître considérablement les effets des rayonnements, ce qui permet d'en augmenter l'efficacité tout en diminuant les doses, et donc les effets secondaires sur les cellules saines environnantes. D'autres applications apparaissent, dans l'emballage des aliments, la peinture des bateaux, les produits cosmétiques, la dépollution des sols... : la liste ne cesse de s'allonger...

par **Patrick CHÉENNE\***

\* Président Directeur Général de Mynano™.





© MagForce Nanotech AG/LOOK AT SCIENCES

« Les nanomatériaux commencent à révolutionner également la radiothérapie des cancers, en se fixant uniquement aux cellules cancéreuses afin d'y accroître considérablement les effets des rayonnements, ce qui permet d'en augmenter l'efficacité tout en diminuant les doses, et donc les effets secondaires sur les cellules saines environnantes ». *Modélisation d'une nanoparticule utilisée dans le traitement contre le cancer. Chaque particule est composée d'un noyau d'oxyde de fer, qui lui donne ses propriétés magnétiques, puis elle est enrobée d'un additif biochimique qui lui permet de « reconnaître » les cellules cancéreuses.*

## UNE RÉVOLUTION TECHNOLOGIQUE ET INDUSTRIELLE GLOBALE

Les produits industriels incorporant des nanomatériaux ont représenté un marché mondial de 28 milliards de dollars en 2008 ; ce marché atteindra de 1 000 à 3 000 milliards de dollars en 2014 et devrait poursuivre une

croissance à deux chiffres pendant encore 20 ans (1). Énergie, transports, cosmétiques, santé, alimentation, construction, habillement... : tous les secteurs intègrent ces matériaux, dont les propriétés quantiques permettent de faire beaucoup plus avec beaucoup moins de matière.

(1) Sources : Lux Research, Cientifica, NHS, OCDE (compilées par Mynano).

Une nouvelle technologie est en train d'apparaître qui repose sur l'ingénierie de la matière à l'échelle des molécules, voire des atomes, et permet à l'homme de concevoir des matériaux qui n'existaient pas auparavant. Leurs composants sont pourtant des métaux bien connus, du carbone (nanotubes et fullerènes) ou d'autres composés organiques ; l'OCDE en recense, en tout et pour tout, 14 principaux. Leur taille, qui est la clé d'une grande part de leurs propriétés, les rend difficile à détecter et à caractériser, sauf à recourir à des équipements scientifiques lourds ; elle est, en outre, sensiblement inférieure à celle d'une cellule.

En France, le débat national sur les nanotechnologies de l'automne 2009 a suscité la publication de beaucoup d'articles visant à familiariser le grand public avec les prouesses des nanomatériaux (catalyseurs, conducteurs, isolants, bactéricides, fongicides, vecteurs thérapeutiques, etc.), ainsi qu'avec les promesses et défis des nanotechnologies, de manière générale, face aux grands problèmes du monde : énergie, transports et réchauffement climatique, santé, alimentation et exposition aux produits chimiques. Des débats ou des consultations similaires ont eu lieu en Allemagne, et sont menés à l'échelle internationale.

Que faire de cette technologie ? Dans quels domaines les bénéfices sont-ils suffisamment importants pour contrebalancer les risques ? Comment évaluer ces risques, qui combinent les complexités de la physique quantique et celles de la biologie à ses différentes échelles de la cellule, de l'organe et de l'organisme tout entier ?

---

## COMPRENDRE ET ÉVALUER LES RISQUES ET LES AVANTAGES DES NANOMATÉRIAUX

Industriels, consommateurs et autorités sont confrontés à la difficulté d'évaluer l'impact sur la santé et l'environnement de ces particules nouvelles développées depuis une dizaine d'années, dont les modes d'interaction avec le vivant questionnent les méthodes traditionnelles de tests toxicologiques. Tous sont conscients de la nécessité d'agir vite pour instaurer la confiance autour de ces technologies, en privilégiant l'approche risques/bénéfices et la transparence, comme le montre le récent rapport du parlementaire européen suédois Carl Schlyter et les perspectives de déclinaison de la législation de l'Union européenne REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) en matière de nanomatériaux.

Les enjeux industriels sont considérables pour les entreprises françaises et pour les entreprises européennes, qui sont d'ores et déjà confrontées à des producteurs de nanomatériaux dont les méthodes de production et les prix de vente n'incorporent ni réelle garantie en ce qui concerne les nanomatériaux produits eux-mêmes, ni la protection des personnels chargés de leur production, sans même évoquer l'évaluation de leurs éventuels

impacts écologiques. Au-delà des aspects concurrentiels, c'est la perception générale par l'opinion de ces technologies et leurs perspectives de croissance et d'emplois qui seront mises en cause, en cas d'accident industriel ou médiatique ; or, un accident de ce type est inéluctable, si l'on ne cherche pas à maîtriser les risques potentiels des nanomatériaux pour la santé et pour l'environnement.

La réglementation européenne REACH, qui concerne tous les produits chimiques produits ou importés en Europe, entre en vigueur par étapes successives : elle impose aux industriels de disposer de données toxicologiques dont l'étendue et la complexité augmentent à proportion de leur dangerosité et de la quantité mise en œuvre. Ce dernier critère n'est pas adapté aux nanomatériaux, du fait de leur masse extrêmement faible (qui fait justement leur intérêt). La Commission européenne, dans ses communications au Parlement, a indiqué sa volonté d'intégrer la réglementation des nanomatériaux au sein des réglementations existantes sur les produits chimiques (REACH), ainsi que sur la protection des travailleurs et la protection des consommateurs et de l'environnement. Il ne reste plus, dès lors, qu'à définir les nanomatériaux, ce qui est plus complexe qu'il n'y paraît et à définir les tests et les protocoles permettant d'évaluer la toxicité potentielle des nanomatériaux et des produits qui en intègrent, en tenant compte de conditions d'exposition pertinentes.

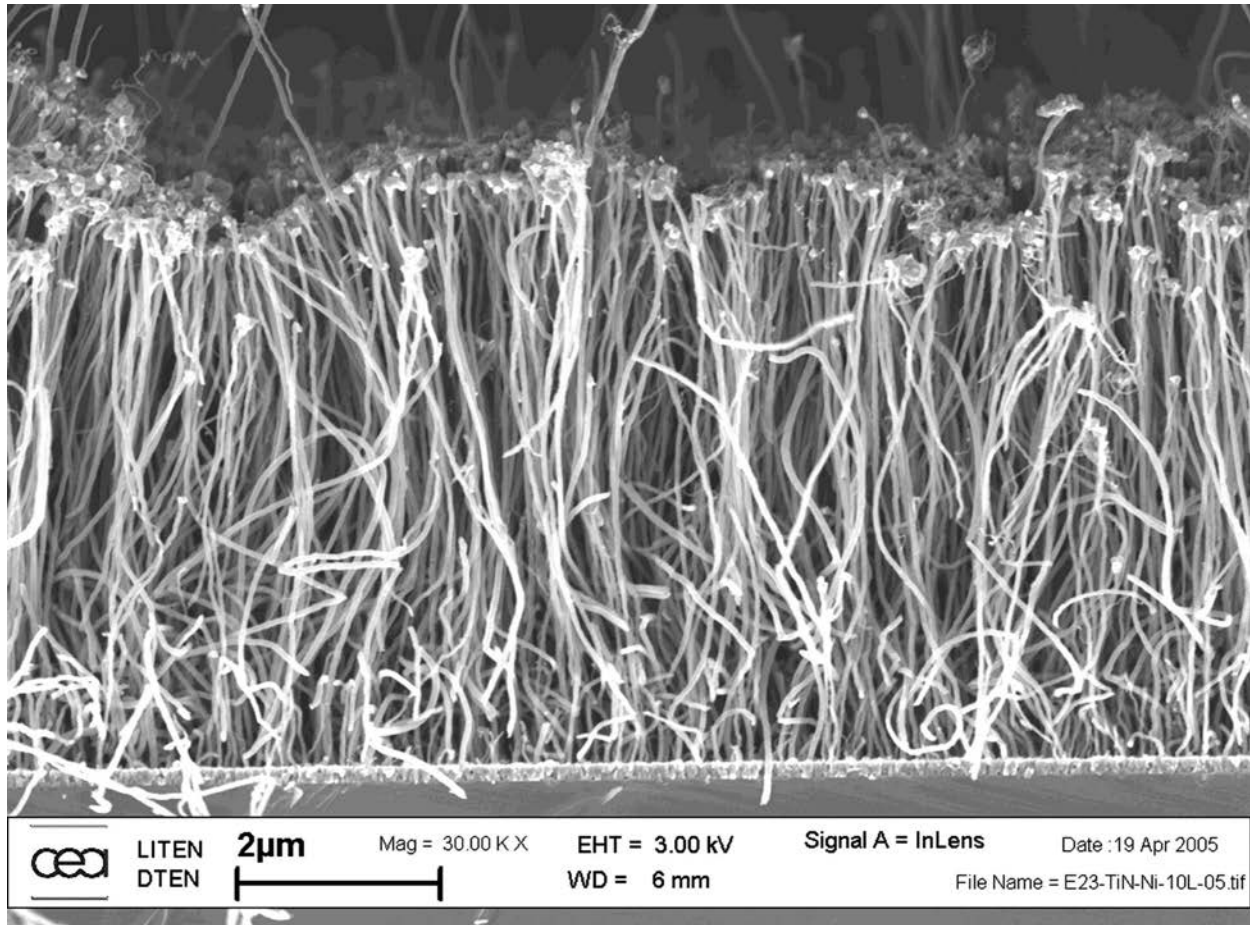
Aux Etats-Unis, l'*Environment Protection Agency* (EPA) a entamé une démarche spécifique sur les nanomatériaux (au troisième trimestre 2009), en spécifiant que serait considéré comme une nouvelle substance, aux termes du *Toxic Substance Control Act* (TSCA), tout matériau dont l'organisation spatiale des atomes au sein de ses molécules diffère de celle des composés déjà enregistrés, même si la composition et les liaisons chimiques sont identiques.

L'accélération des calendriers réglementaires correspond à celle des développements industriels tout au long de la *supply chain*, comme en témoigne l'annonce récente de la création d'un site de production de nanotubes de carbone (400t/an) dans le Sud-Ouest de la France.

---

## DES TESTS STANDARDISÉS POUR L'INDUSTRIE ET FONDÉS SUR L'EXCELLENCE SCIENTIFIQUE

L'entreprise Mynano™, basée à Paris, propose des services de caractérisation et de mesure du risque biologique (toxicologie, modèles prédictifs) issus de méthodes développées et validées en nano-médecine ; il ambitionne de devenir le premier opérateur européen de *NanoSafety* (sûreté des nanomatériaux) en alliant qualité scientifique et excellence industrielle. Ces tests et méthodes sont adaptés aux scénarios d'exposition (aiguë ou accidentelle, chronique, sub-chronique) et visent à estimer le risque d'interférence et d'accumulation à l'échelle des cellules, des organes et d'un organisme complet.



© François Henry/REA

« L'accélération des calendriers réglementaires correspond à celle des développements industriels tout au long de la *supply chain*, comme en témoigne l'annonce récente de la création d'un site de production de nanotubes de carbone (400t/an) dans le Sud-Ouest de la France ». *Nanotubes pouvant permettre d'augmenter la surface des électrodes d'une batterie et doubler ainsi sa capacité de stockage, et donc son autonomie. Pôle Minatec, CEA de Grenoble.*

Mynano est né, début 2009, de cette vision partagée par ses trois fondateurs : Laurent Lévy, PDG-fondateur de Nanobiotix (Paris, France) et pionnier de la nanomédecine depuis dix ans, Thierry Chopin, Directeur R&D de Lhoist (Bruxelles, Belgique) et ancien responsable R&D en charge des nanomatériaux minéraux de la compagnie Rhodia, Patrick Chéenne, Directeur Général et fondateur de Hubtech21 (Paris, France + Boston & San Francisco, USA), une société de services spécialisée dans les marchés internationaux de l'innovation et des technologies.

Convaincus que la rapidité est un élément fondamental pour tirer le meilleur parti de son importante avance technologique (de l'ordre de 3 à 5 ans), alors même que les obligations réglementaires sont en cours d'implémentation, les fondateurs de Mynano ont mis en place une plateforme impliquant plusieurs partenaires, qui permet de réaliser dès à présent près de 30 tests, organisés autour des trois thématiques essentielles : la protection des travailleurs, la préparation de l'enregistrement des produits relevant de REACH/TSCA et le *screening* de nouveaux nanomatériaux.

Une seconde génération de tests est déjà en préparation pour compléter, accélérer et simplifier cette première approche. Pour ce faire, Mynano réalisera une levée de fonds au premier semestre 2010 afin de financer un laboratoire et de permettre la montée en puissance de l'équipe, qui s'appuie sur des compétences rares, situées au croisement de la chimie, de la physique et de la biologie.

Dotée d'une équipe expérimentée, d'un savoir très spécifique et portée par ces perspectives de marché très importantes, Mynano demeure confronté à plusieurs défis :

- convaincre de grands acteurs européens de faire confiance à une jeune structure qui propose de leur apporter son expertise dans un domaine sensible, voire stratégique ;
- intégrer les orientations des instances internationales en charge de la normalisation (OCDE, CEN, UE, ISO, etc.) au fur et à mesure de leur avancement, et même y contribuer techniquement ;
- trouver les talents nécessaires au développement d'activités combinant un haut niveau d'exigence scientifique et une extrême rigueur industrielle ;

- enfin, financer la recherche-développement nécessaire aux futures générations de tests, mais aussi à la croissance internationale.

Une grande partie des réponses à ces challenges s'appuie sur l'écosystème économique, financier et institutionnel, dont l'évolution en France, depuis une dizaine d'années, a permis l'émergence de nombreuses entreprises technologiques. Mynano a fait le choix de s'intégrer et d'apporter sa contribution à cet écosystème, en créant et en développant ses activités à Paris.

---

#### EVITER UN NOUVEAU « SYNDROME OGM »

Partout dans le monde, les industriels commencent à intégrer à leurs produits des nanomatériaux qui permettent, globalement, de réduire les quantités de matériaux et d'énergie mis en œuvre et d'augmenter les performances des produits qui les intègrent. Ces industriels, ainsi d'ailleurs que les consommateurs et les

autorités publiques, ont en tête les difficultés liées à l'introduction de nouvelles technologies et l'importance d'une véritable appréciation des risques et d'une communication transparente. Les OGM et l'amiante, les ondes radios, les vaccins sont autant d'illustrations de ces difficultés, dans un passé plus ou moins lointain. A cet égard, l'émergence de sociétés spécialisées dans la *NanoSafety* constitue une garantie forte pour toutes les parties prenantes (consommateurs, industriels, autorités). C'est également un facteur de compétitivité et de différenciation important pour l'industrie française et européenne, à court et moyen terme, qui permettra de générer et de densifier des compétences clés pour l'avenir des nanomatériaux et des nanotechnologies.

Les enjeux plus lointains, liés à l'établissement des normes futures de sécurité « nano », seront réellement considérables : sur un marché global de 1 000 milliards de dollars des produits intégrant des nanomatériaux, une dépense de 2 % pour la *NanoSafety* représenterait 20 milliards de dollars et, ce, potentiellement dès 2014 !



# De la transparence dans l'innovation

Lorsque l'exigence de transparence s'exprime exclusivement à travers la revendication d'étiquetage des produits, celle-ci risque de devenir contreproductive. Non seulement elle ne permet pas forcément un choix informé et elle n'engendre pas nécessairement la confiance, mais en outre elle étouffe toute la charge éthique de l'exigence de transparence. Celle-ci doit s'étendre au-delà des informations factuelles sur la composition des produits et s'ouvrir à la question des valeurs. Si l'on veut parler d'innovation responsable, il est essentiel d'assumer le fait que les biens matériels ne sont pas neutres, qu'ils sont porteurs de valeurs sociales et morales, et d'explicitier ces valeurs, afin d'en débattre. C'est alors que l'affichage peut contribuer à engager la responsabilité de chacun des acteurs de l'innovation.

par **Bernadette BENSAUDE-VINCENT\***

La transparence fait partie des exigences liées à ce que l'on appelle la bonne gouvernance. En économie, ce terme évoque la lutte contre la corruption grâce à la divulgation de certaines informations (1). Dans le domaine des innovations technologiques, il semble perdre un peu de sa connotation morale d'aspiration à la probité : la circulation de l'information est posée non pas comme un moyen, mais comme une fin. Ainsi, dans le Code de bonne conduite publié par la Commission européenne en 2008, la transparence ne figure pas au nombre des principes généraux qui doivent inspirer la bonne conduite : elle est subordonnée au principe d'inclusion des parties prenantes : « La gouvernance des activités de recherche en N&N (*NDLR : nanotechnologies et nanosciences*) est guidée par les principes d'ouverture à toutes les parties prenantes, de

transparence et de respect du droit légitime d'accès à l'information. Elle permet la participation aux processus de décision de toutes les parties prenantes participant à des activités de recherche en N&N ou concernées par celles-ci (2). »

Ainsi, dans les débats publics sur les nanotechnologies, l'exigence de transparence se manifeste essentiellement à travers la revendication d'un étiquetage des produits. Il s'agit d'annoncer la nature et la texture des ingréd-

---

\* Université Paris Ouest/IUF.

(1) Voir <http://www.transparency.org/>

(2) « Recommandations de la Commission concernant un code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanotechnologies », *Journal officiel de l'Union européenne*, 30,4, 2008, L 116/50.

dients entrant dans la fabrication des médicaments, cosmétiques, lessives et textiles. Cet étiquetage requis par le droit d'accès à l'information a acquis force de loi dans la nouvelle réglementation européenne en matière de cosmétiques (3). Pour les autres secteurs industriels utilisant des nanoparticules, l'étiquetage volontaire est l'une des bonnes pratiques recommandées par la Commission européenne.

Sans dénier l'importance – et même l'urgence – d'un étiquetage des produits nanostructurés, cet article plaide pour une transparence élargie. En effet, il nous semble qu'à trop se focaliser sur l'affichage des produits, l'on renonce à la dimension éthique de la revendication de transparence, en rabattant l'éthique sur le droit.

Condition *sine qua non* d'une bonne gouvernance des nanotechnologies, l'étiquetage des produits nanostructurés est-il une mesure suffisante pour parvenir à une innovation responsable ? Nous montrerons, tout d'abord, que l'étiquetage des produits n'est pas la solution miracle et qu'il peut même avoir des effets pervers préjudiciables à l'idéal de la transparence. Ensuite, nous examinerons à quelles conditions l'affichage peut contribuer effectivement à une innovation responsable. Si cette expression désigne bien autre chose qu'un nouveau style de *marketing*, il convient alors d'aller plus loin dans la logique d'affichage. Au-delà des données factuelles relatives à la composition des produits, ne faudrait-il pas exposer publiquement le sens et les valeurs associés aux innovations nanotechnologiques ?

## DES ÉTIQUETTES : POUR QUOI FAIRE ?

Soyons clair : il ne sera pas question ici de mettre en cause le bien-fondé des mesures d'étiquetage. Il suffit de réfléchir un instant à ce que signifierait le refus d'une telle pratique pour se convaincre qu'il s'agit d'une obligation parfaitement fondée. En effet, s'opposer à de telles mesures reviendrait à dénier aux utilisateurs de ces produits la capacité de procéder à un choix bien informé. Cela reviendrait à les traiter comme des consommateurs passifs, dépourvus de capacité de jugement, suivant docilement les modes et se déterminant sous l'influence des slogans publicitaires. Cette vision du public comme une masse docile, crédule et malléable a indéniablement soutenu bien des campagnes publicitaires au XX<sup>e</sup> siècle, mais elle a fait long feu. Depuis quelques décennies, à la suite de certaines « affaires » (comme celles du sang contaminé, de la sécurité nucléaire, de l'amiante, des OGM, etc.), il est manifeste que consommateurs et usagers se prennent en main, s'organisent et s'informent (4). Ils se font même, à l'occasion, inquisiteurs et ils vont jusqu'à se constituer en contre-experts, comme on l'a vu dans le cas du nucléaire (5). L'étiquetage des produits s'inscrit donc dans une configuration bien précise des rapports entre les sciences, les techniques et la société, dans laquelle les usagers et les consommateurs sont considérés non plus

comme une masse grégaire, mais comme des citoyens dotés d'une pensée propre et autonomes. L'étiquette contribue donc à éclairer usagers et consommateurs et à leur permettre de faire un choix informé et responsable. Reconnaître le bien-fondé de la revendication d'un étiquetage ne signifie pas pour autant que les étiquettes seraient une solution pleinement satisfaisante pour atteindre l'objectif d'innovation responsable. La présence d'une étiquette mentionnant des nano-ingrédients pose aussitôt deux questions : que dit cette étiquette, et qu'en faire ?

Tout d'abord, pour atteindre l'objectif de construction d'une société de consommateurs informés faisant des choix responsables, les étiquettes sont-elles vraiment efficaces ? Dans bien des cas, l'étiquette apposée sur un produit livre une information qui ne dit rien à celui (ou celle) qui la lit. Les nomenclatures savantes étant ésotériques, les étiquettes qui en font usage demeurent incompréhensibles pour tous ceux qui ne sont pas déjà instruits, voire alertés sur les problèmes de toxicité des nanoparticules. Pour la majorité des consommateurs, des étiquettes comportant la mention « dioxyde de titane nanostructuré » ne font pas sens. Bref, ces étiquettes s'adressent à une fraction de public cultivée et déjà largement mobilisée. Ce problème a d'ailleurs été identifié lors de l'élaboration d'un code de bonne conduite par la Commission européenne, qui tente de le contourner au moyen de cette recommandation : « 4.1.2. Les États membres, les organismes de financement de la recherche en N&N, les organismes de recherche et les chercheurs sont encouragés à assurer que toutes les connaissances scientifiques sur les N&N, ainsi que toutes les informations y afférentes, telles que les normes, les références, les étiquettes, les recherches sur les incidences, les réglementations et les législations soient facilement accessibles et compréhensibles pour les personnes non initiées et pour la communauté scientifique et ce, dans le respect des droits de la propriété intellectuelle (6). »

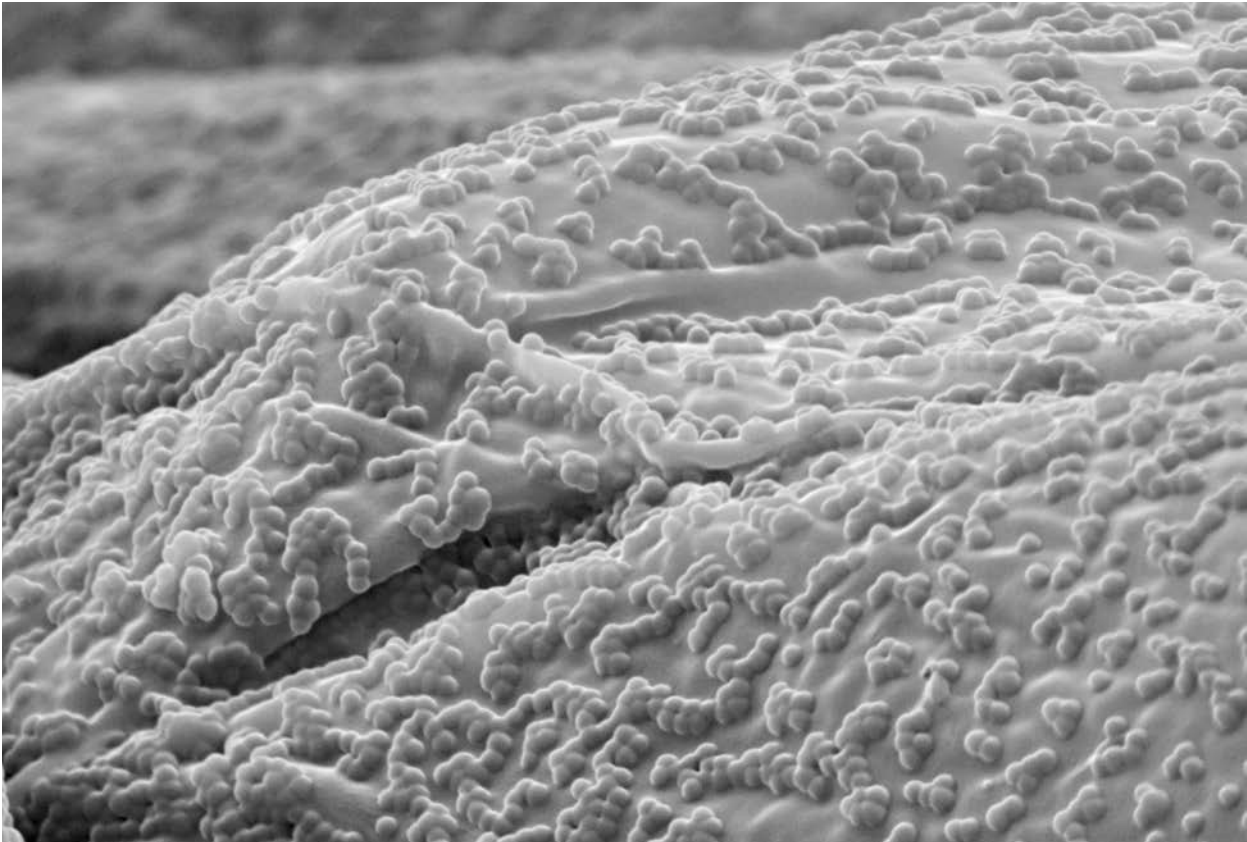
L'étiquette ne peut remplir sa fonction escomptée, qui est de permettre aux usagers et aux consommateurs de faire des choix éclairés, que si elle s'inscrit dans un large dispositif d'« éducation civique » à la consommation. A défaut, l'étiquette produit deux effets non désirés et somme toute assez pervers. D'abord, elle se réduit à une mesure destinée à rassurer les industriels, qui se donnent ainsi bonne conscience puisqu'ils agissent en conformité avec la loi. L'innovation responsable consis-

(3) Commission of the European Communities : « Regulatory aspects of nanomaterials » [sec (2008) 2036] 17, 6, 2008.

(4) B. Bensaude-Vincent, *Science et opinion. Histoire d'un divorce*, Paris, Seuil, Les empêcheurs de penser en rond, 2003. Id. *A Historical perspective on science and its others*, *Isis*, 100, 2009, 359-368.

(5) Sezin Topçu, *Les physiciens dans le mouvement antinucléaire : entre science, expertise et politique*, Cahier d'histoire. Revue d'histoire critique, 102, 2007, 89-108. Id. *Nucléaire : de la mobilisation des « savants » aux contre-expertises associatives*, *Nature Science Société*, 14, 2006, 249-256.

(6) Recommandations de la Commission, op. cit. p. L116/50.



© Eye of Science/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« Alors que le fumeur confronté à l'étiquette "fumer nuit gravement à la santé" assume un risque connu en continuant de fumer, le consommateur confronté à l'étiquette nanofibre sur un textile ne peut pas vraiment savoir quel risque il assume en l'utilisant. » *Vue au microscope d'un tissu de coton rendu imperméable grâce à l'inclusion de nanoparticules d'un polymère (en blanc sur la photo).*

traiterait alors à se mettre à l'abri ! Ensuite, sans autre élément d'information que le préfixe « nano » associé à des noms plutôt barbares – ou tout du moins peu familiers – de substances chimiques, l'étiquette fonctionne comme un signal d'alerte, potentiellement générateur d'anxiété. L'étiquette crée de la méfiance, plutôt que de la confiance. Surtout, elle ne dit pas quelle utilisation faire du produit, à la différence des notices qui accompagnent les médicaments et délivrent des consignes strictes de comportement : ne pas utiliser chez l'enfant ou chez la femme enceinte, ne pas associer à d'autres traitements... L'étiquette des médicaments n'informe pas, elle prescrit. Elle a une fonction bien distincte des étiquettes de marque, qui, elles, visent à singulariser un produit parmi d'autres en concurrence sur les rayons des supermarchés. C'est d'ailleurs ainsi que fut initialement utilisée la mention du préfixe « nano » sur un produit d'entretien et sur des cosmétiques (7). L'étiquetage volontaire des produits vise le plus souvent à procurer un avantage de marque : on verra bientôt fleurir des « chaussettes sans nano-argent », tout comme on achète aujourd'hui du « maïs sans OGM ». Ce genre d'étiquette met en relief le caractère problématique qui s'attache aux étiquettes « OGM » ou « nano », dont l'usage est recommandé par la bonne gouvernance. Loin de singulariser un produit en vue de lui procurer un avantage concurrentiel, elles ont plutôt pour fonction de le

ranger dans une catégorie. Que peut bien signifier l'appartenance à cette catégorie ? Les étiquettes « bio » ou les étiquettes « commerce solidaire » renseignent moins sur le produit étiqueté qu'elles ne jettent la suspicion sur les produits non labellisés. A l'inverse, l'étiquette « nano » signale que le produit appartient à une catégorie de produits « sensibles » qui soulèvent des problèmes ou des controverses, à l'instar des organismes génétiquement modifiés.

Mais que faire, face à ce genre d'étiquette ? Quel message délivrent-elles aux consommateurs ? Elles sont génératrices de méfiance, voire de peur, mais fournissent-elles une information à proprement parler ?

La mention « nano » relève d'un genre d'étiquetage officiel, comme les messages émanant du ministère de la Santé figurant sur les paquets de cigarettes ou accompagnant les publicités pour les boissons alcoolisées. Or, les dangers et les risques liés à la consommation d'alcool ou de tabac sont établis et avérés depuis longtemps, si bien que l'étiquette délivre une information – certes orientée – mais difficilement contestable. En revanche, les risques liés aux nanoparticules ne sont pas encore pleinement identifiés, ni caractérisés. Dès lors, l'éti-

(7) Le produit d'entretien Nanomagic de la compagnie allemande Kleinman (en 2006) et les nano-émulsions de certains produits cosmétiques ont été très vite retirés des publicités.

quette ne peut prétendre informer ; elle met seulement en garde. Alors que le fumeur confronté à l'étiquette « fumer nuit gravement à la santé » assume un risque connu en continuant de fumer, le consommateur confronté à l'étiquette nanofibre sur un textile ne peut pas vraiment savoir quel risque il assume en l'utilisant. Une telle étiquette évoque une vague idée de matériau *high tech*, mais elle ne livre aucune information permettant de faire un choix rationnel. Elle ne fait sens que si elle pique la curiosité, comme une invitation à aller plus loin, à aller chercher des informations auprès des experts, sur Internet ou auprès d'une association.

## EFFETS ÉCRAN

Au-delà des effets attendus d'un étiquetage obligatoire des produits, il faut également prendre en compte les messages non-dits que les étiquettes véhiculent, car ils suscitent des effets pervers. Dans le dernier cas évoqué, où l'étiquetage « nano » est censé alerter l'acheteur sur un danger potentiel ou un produit à risque, on s'expose à innocenter les produits concurrents, ou tout au moins à faire écran à d'autres risques potentiels liés à leur consommation.

Plus encore, l'étiquette « nano » fonctionnant comme indicateur de classe laisse à penser que le produit a été analysé, contrôlé, qu'il fait l'objet d'un suivi, de tests, etc., d'où un effet ambivalent jusqu'ici peu décrit : en concomitance avec sa fonction d'alerte ou de mise en garde du consommateur, l'étiquette « nano » véhicule un message global de maîtrise et de contrôle. Elle entretient l'image – l'illusion... – que tout ce qu'on ingère ou consomme est bien identifié, répertorié, calibré, analysé, testé.

Tout comme les procédés destinés à assurer la traçabilité des produits, l'étiquetage se veut garantie de sécurité. Mais quel en est le mécanisme ? Si l'étiquette « nano » ne répond pas directement (comme les codes à barres ou les RFID (*Radio Frequency Identification* – Identification par radio fréquence) à un souci de protection des consommateurs, elle obéit au même principe : informer, c'est diminuer les risques ; toute information augmente la fiabilité des produits et donc la confiance entre producteurs et consommateurs. Or, ce postulat de base, tacitement admis par les diverses parties prenantes aux débats actuels sur les « nanos », soulève deux problèmes.

Premièrement, l'épistémologie sous-tendant la revendication des étiquettes est assez classique : elle repose sur le mythe de la force des faits, sur l'idée qu'en fournissant des données objectives, l'on est à-même d'entraîner l'adhésion des esprits les plus sceptiques, voire les plus réticents. En effet, on suppose que la délivrance d'une information objective pertinente pour les utilisateurs ou les consommateurs de produits contenant des matériaux nanostructurés ne pose aucun problème. Or, en l'état actuel des connaissances, la seule donnée

objective faisant consensus est celle de la taille (entre 1 et 100 nanomètres) des particules figurant parmi les ingrédients desdits produits. On est loin de disposer pour chaque produit de connaissances toxicologiques ou épidémiologiques établies, objectives, avérées. On ne sait même pas déterminer, aujourd'hui, quels sont les paramètres prioritaires à prendre en compte pour mesurer la toxicité des nanoparticules. Les études actuellement menées sur la sécurité des nanoparticules visent à repérer les matériaux à tester, puis à identifier les propriétés physicochimiques pertinentes, parmi une multitude de propriétés : état d'agglomération ou d'aggrégation, solubilité dans l'eau, phase cristalline, taille des cristaux, distribution de la taille des particules, aires de surface, charge de surface, chimie de surface, activité photo-catalytique... Dans l'état actuel d'incertitude des connaissances, l'étiquette donne une illusion de maîtrise et de contrôle. Le culte de l'information en tant que base nécessaire et suffisante pour établir des relations de confiance et déterminer un choix rationnel masque la complexité des paramètres qu'il est nécessaire de maîtriser si l'on veut établir la moindre donnée objective.

Deuxièmement, l'étiquetage des ingrédients nanostructurés figure, on l'a vu, parmi les revendications prioritaires des mouvements en faveur de la démocratie technique, car il instaure plus de transparence entre les producteurs et les consommateurs. Mais, à trop focaliser l'exigence de transparence sur cette unique revendication, l'on a tendance à assimiler le rôle du citoyen à celui de consommateur. Du coup, cet effort de démocratisation génère aussi des effets pervers. Les étiquettes « nanos », tout comme celles qui permettent la traçabilité des produits, confortent les citoyens dans leur rôle de consommateur, et elles orientent leurs revendications vers une préoccupation prioritaire : la sécurité. Garantir la sécurité des produits est considéré (dans les sociétés européennes) comme une responsabilité relevant des pouvoirs publics. Mais tant que cette valeur n'est pas explicitée, elle n'est pas susceptible d'être soumise à débat en tant que priorité. L'étiquette diffuse – voire inculque – une culture de la sécurité, sans laisser aux consommateurs la possibilité d'exprimer leur propre hiérarchie de valeurs.

## DES PRODUITS VÉHICULES DE VALEURS

C'est pourquoi, si l'on veut aller jusqu'au bout d'une logique de bonnes pratiques, il faut encourager et recommander une démarche volontaire d'affichage portant non pas seulement sur des données factuelles, comme la nature des ingrédients figurant dans la formulation d'un produit, mais également sur les valeurs implicites à l'introduction des « nanos ».

En effet, les produits manufacturés, de manière générale, ne sont pas neutres à l'égard des valeurs sociales et morales. Ils ont certes une valeur marchande et une valeur d'usage, comme l'enseignent les économistes.



Mais dans leur *design* même, ils incorporent des valeurs comme ils en induisent, en raison de leur diffusion massive dans la société. Il y a belle lurette que les publicitaires ont appris à jouer sur les valeurs incarnées par un produit. Par exemple, les polymères synthétiques ont été commercialisés en masse au milieu du XX<sup>e</sup> siècle comme symboles d'un style de vie. « *Better things for better living... through chemistry* », le fameux slogan de DuPont, affichait un système de valeurs fondé sur la consommation matérielle, le culte du plastique, de l'artifice, de l'éphémère (8) ... Porter des bas en nylon, équiper sa cuisine de Tupperware et de meubles en formica étaient la signature de la femme moderne. Tous les fabricants d'automobiles sont bien conscients du fait qu'ils commercialisent du rêve, du luxe, du prestige, du confort et de la sécurité, tout autant que des moyens de transport.

Les valeurs associées aux biens de consommation ont généralement un mode d'existence quasi-clandestin et non explicite. Or, l'une des innovations majeures introduites par les nanotechnologies est précisément celle d'assumer ouvertement que leur développement est subordonné à des finalités sociales bien précises. Les programmes nationaux de technologies convergentes à l'échelle nanométrique se donnent explicitement une finalité qui exprime des choix de valeurs sociales. Ainsi, le projet de convergence Nanotechnologies, Biotechnologies, Technologies de l'Information et sciences de la Cognition (NBIC), promu aux Etats-Unis par Michael Roco en 2002, affiche pour finalité « l'amélioration des performances humaines » (9). L'avancée des sciences et des technologies n'est plus perçue comme un processus autonome, aveugle et sans finalité (10), qui conduirait indifféremment et inévitablement à du positif ou à du négatif. Elle se présente comme un processus téléologique, orienté et intentionnel. Le progrès technique n'est plus pensé comme un processus sans fin (« on n'arrête pas le progrès ») – il ne trouve plus en lui-même de moteur, ni de fin. Dans le programme américain NBIC, la recherche est commandée par un objectif hétéronome, posé comme allant de soi. Dès lors,

(8) Voir Jeffrey L. Meikle, *American Plastic. A Cultural History*, New Brunswick, Rutgers University Press, 1995. Id. Material Doubts. *The Consequences of Plastic Environmental History*, 2 (3), 1997, 278–300.

(9) Mihail Roco, William Bainbridge, Paul Alivisatos, *Nanotechnology [NT] Research Directions. IWGN Interagency Working Group on Nanoscience Workshop Report*, Kluwer, Dordrecht, Boston, 2000. Mihail Roco, William S. Bainbridge, eds., *Converging Technologies for Improving Human Performance : Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science*, NSF/DOC-sponsored report, Arlington, 2002.

(10) L'autonomie et l'auto-accroissement des techniques en l'absence de finalité étaient précisément les caractéristiques majeures de la technique, selon Jacques Ellul, in *Le Système technicien*, Paris, Calmann-Lévy, 1977.

(11) Joachim Schummer, *The Rhetoric of Converging Technologies*, communication au workshop *Knowledge Politics and Converging Technologies* organisé par ICCR et Zepelin University, Bruxelles, 6-7 mai 2008.

(12) European Union High-Level Expert Group : Foresighting the New Technology Wave (Rapporteur: A. Nordmann), *Converging Technologies – Shaping the Future of European Societies*, Bruxelles, 2004.

comme le souligne Joachim Schummer, il se présente comme indiscutable, il n'est jamais placé dans l'arène publique, il est mis hors débat (11). Pourtant, l'amélioration des performances humaines exprime et induit des valeurs bien précises, telles que le goût de la performance, la compétition, l'individualisme : autant de valeurs qui ne sont pas forcément partagées, ni, encore moins, tenues pour prioritaires. Nous en voulons pour preuve le fait que l'Union européenne a répondu au programme NBIC en esquissant une alternative en matière de valeurs à promouvoir. Le programme *Converging Technologies for the European Society* ne remet pas en cause la notion téléologique de convergence (12), mais il offre seulement une variante sur le but assigné à ces technologies. La critique voilée de l'idéologie individualiste et technocratique qui sous-tend le projet NBIC se lit dans l'affirmation d'autres valeurs, telles que la solidarité, la justice et le développement durable. De plus, le rapport du groupe d'experts européens préconise que le but ne soit plus posé comme nécessaire et indiscutable : il convient, au contraire, de réviser les objectifs, dans un processus perpétuel de renégociation.

#### L'AFFICHAGE EN TANT QU'OUTIL DE RÉFLEXION ET DE CONCERTATION

S'il est manifeste que des hiérarchies de valeurs sous-tendent la conception, le développement et la commercialisation des produits issus des nanotechnologies, dira-t-on qu'il est utopique de vouloir afficher ces valeurs, de la même manière qu'on affiche la composition des produits sur leur boîte d'emballage ou sur leur mode d'emploi ?

L'étiquette est-elle un médium qui se prête à l'expression de jugements de valeur, ou de préférences ? On peut, certes, envisager le recours à des normes pour exprimer des valeurs. La certification des produits selon des normes ISO, garantissant le respect de certaines règles dans le processus de production jusqu'au produit final, est d'ores déjà une pratique courante. Des normes ISO certifient que le produit est conforme à certaines valeurs, telles que l'environnement, la solidarité, etc. et il n'est pas impossible d'élargir la palette de valeurs pour caractériser la charge éthique et sociale d'un produit. Le recours à ces normes est donc légitime pour atteindre une bonne gouvernance. Mais on court le risque de normaliser et de codifier les valeurs pour les enrôler dans un régime de *benchmarking*.

Il semble plus approprié de concevoir l'affichage comme un temps fort dans le processus d'innovation. S'il importe de rendre manifeste la présence cachée de valeurs associées aux objets techniques, c'est avant tout dans le but de les mettre en débat sur la place publique. Au lieu d'exploiter à des fins de *marketing* les valeurs attribuées aux consommateurs sur la base de sondages ou d'analyses de tendances, afin de flatter leurs attentes

supposées, il est préférable de pousser plus loin l'exigence de transparence, pour dépasser le recours trop facile à des labels tels qu'« équitable » ou « éco », au profit d'un affichage clair des priorités qui guident la conception et la commercialisation d'un produit. Ce dévoilement impose d'inclure deux étapes dans le processus d'innovation : le temps de la réflexion et le temps de la concertation.

Pourquoi un temps de réflexion ? Intégrer les valeurs au processus d'innovation, les expliciter dans le cahier des charges, c'est prendre conscience et assumer que les produits expriment et induisent des valeurs prioritaires telles que le bien-être, la santé, l'allongement de la vie, l'environnement... Le moment réflexif est indispensable si l'on veut parler d'innovation responsable. Au lieu d'invoquer en permanence l'urgence et la pression de la concurrence ou de s'attacher exclusivement aux risques et aux moyens de les gérer, il convient plutôt de prendre le temps d'envisager les conséquences voulues (et non voulues) de la diffusion d'un produit. L'innovation responsable ne se réduit pas, cependant, à cette approche conséquentialiste : elle consiste aussi à afficher les valeurs promues à travers les nouveaux produits pour en répondre, non seulement auprès des actionnaires, mais également auprès de tout consommateur potentiel.

Toutefois, l'objectif de démocratie technique ne sera atteint que lorsque le travail continu d'anticipation des conséquences et d'explicitation des valeurs et des finalités sera mené en concertation avec les usagers, les consommateurs et les organisations non gouvernementales. Un processus d'innovation associant, dès l'amont, un ensemble aussi diversifié que possible de parties prenantes à la formulation d'un produit permettrait à chacun d'exposer ses attentes, ses priorités, ses craintes et ses rejets, pour aboutir *in fine* à la commercialisation d'un produit « socialement robuste », bien adapté à son « marché ». Un tel processus d'innovation en concertation avec les utilisateurs potentiels constituerait, en outre, une sorte de laboratoire social permettant de

construire la confiance entre producteurs et consommateurs. Il aurait le mérite de responsabiliser les uns et les autres : aux promoteurs d'une innovation, il permettrait de maîtriser les enjeux sociaux et culturels de leurs productions, et aux consommateurs, il permettrait de réfléchir aux valeurs qu'ils cultivent et soutiennent à travers leur comportement de consommateur ou d'usager.

Nous dirons, pour conclure, que lorsque l'exigence de transparence s'exprime exclusivement à travers la revendication d'étiquetage des produits, celle-ci risque de devenir contreproductive. Non seulement elle ne permet pas forcément un choix informé et elle n'engendre pas nécessairement la confiance, mais en outre elle étouffe toute la charge éthique de l'exigence de transparence. Celle-ci doit s'étendre au-delà des informations factuelles sur la composition des produits et s'ouvrir à la question des valeurs. Si l'on veut parler d'innovation responsable, il est essentiel d'assumer le fait que les biens matériels ne sont pas neutres, qu'ils sont porteurs de valeurs sociales et morales, et d'explicitier ces valeurs, afin d'en débattre. C'est alors que l'affichage peut contribuer à engager la responsabilité de chacun des acteurs de l'innovation : celle des industriels, qui s'exposent non seulement à des poursuites judiciaires (en cas de non respect des normes relatives à la composition de leurs produits), mais aussi à des mesures de boycott (en cas de désaccord sur les valeurs qu'ils entretiennent) ; celle des pouvoirs publics, qui doivent non seulement faire appliquer les réglementations, mais aussi garantir le respect des droits des citoyens ; enfin, un affichage élargi aux valeurs invite également à la responsabilisation des consommateurs, en leur faisant devoir de s'informer et de réfléchir à leur mode de consommation. Mieux encore : le débat sur les valeurs associées à nos comportements quotidiens de consommation est le seul moyen permettant à la société civile de s'exprimer autrement qu'en tant que simple cohorte de consommateurs.

# Questions éthiques soulevées par les nanotechnologies

Les développements récents des nanotechnologies (NT) ont suscité de grands espoirs, et il continue d'en aller ainsi : on considère, en effet, que les NT figurent parmi les technologies clés pour le développement futur du monde industrialisé [1,27]. L'attente de bénéfices économiques pour la collectivité a conduit à des investissements considérables en matière de recherche et développement (R&D), en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres parties du monde. Cependant, de façon assez surprenante, l'on sait bien peu de choses au sujet de l'impact des NT sur l'environnement et la santé humaine.

Bien entendu, ainsi qu'il ressort clairement de nos écrits [6, 13], ni le Groupe européen d'Ethique (GEE), ni moi-même n'avons l'intention de rejoindre ceux qui souhaitent bloquer le développement des NT parce qu'il existe des lacunes dans nos connaissances sur ces technologies. Toutefois, nous avons fait valoir qu'il est dans l'intérêt à long terme de toutes les parties concernées (y compris de l'industrie) de chercher à combler ces lacunes. En d'autres termes,

il est urgent de traiter d'importantes priorités en matière de recherche et d'information du public.

par **Göran HERMERÉN\***

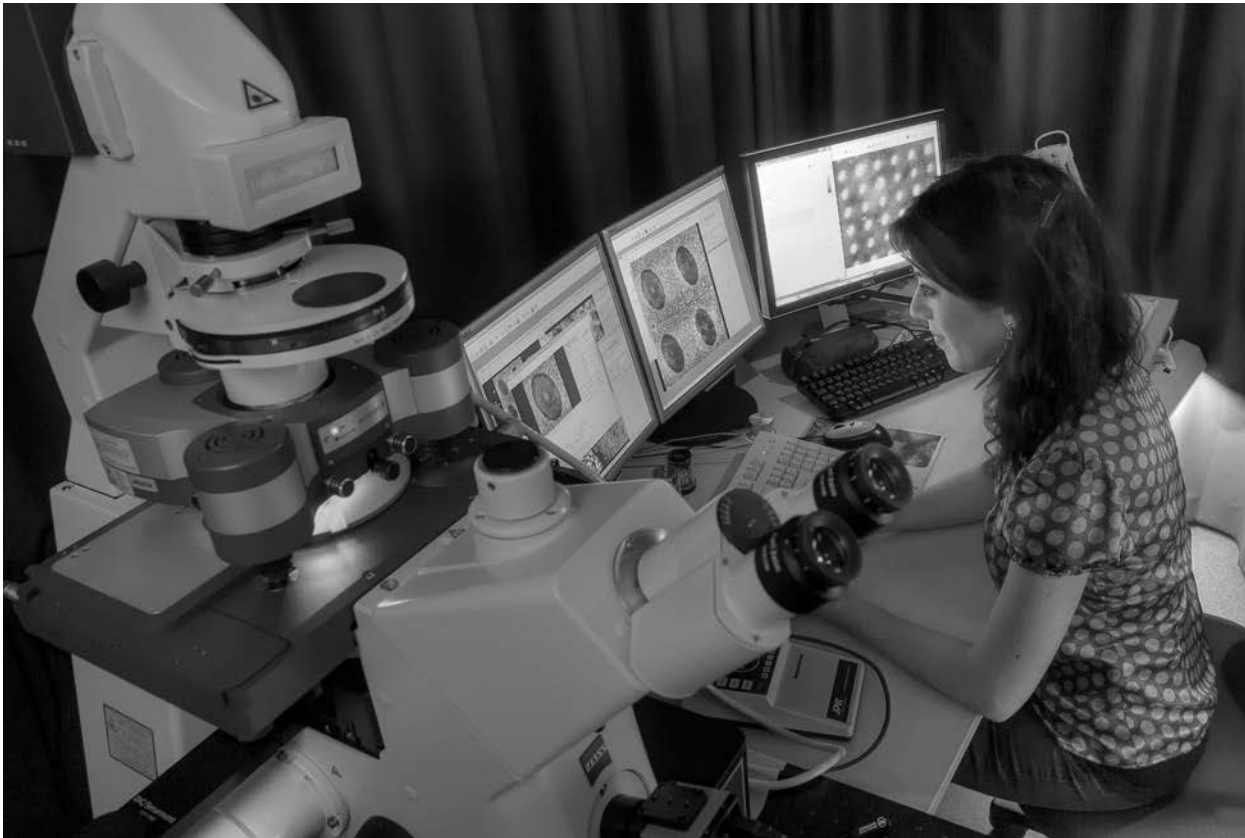
## LA SITUATION ACTUELLE

Aujourd'hui, un nombre croissant de produits disponibles sur le marché contiennent des nano-particules (NP) ou sont produits au moyen de nanotechnologies (NT) (le terme de NT a un sens très large et fait référence à plusieurs technologies. Je vais donc utiliser systématiquement ce mot au pluriel, sauf si une NT particulière est visée). Ces technologies sont utilisées dans

l'industrie automobile, en aérospatiale, dans l'industrie chimique, dans l'industrie pharmaceutique, en médecine et en biotechnologie, dans les technologies de l'information et de la communication, ainsi que dans le secteur des produits cosmétiques et dans les industries alimentaires [25].

Le nombre et les domaines d'application des NT ne cessent d'augmenter, mais les études concernant leur

\* Président du Groupe européen d'Ethique.



© Patrick Dumas/LOOK AT SCIENCES

« Ainsi qu'il ressort clairement du rapport du GEE et d'études similaires, des produits fondés sur les NT peuvent être utilisés pour le diagnostic et à des fins thérapeutiques, notamment pour une imagerie médicale améliorée, des labos miniaturisés, la production de nouveaux biomatériaux, une meilleure administration des médicaments, etc. ». *Développement d'un nano-dispositif permettant de détecter, notamment, les marqueurs biologiques de tumeurs cancéreuses. Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes (LAAS) du CNRS, à Toulouse.*

impact sur la santé humaine et l'environnement restent à la traîne. Il existe encore des lacunes considérables... Des méthodes d'évaluation restent encore à développer. Et les consommateurs sont rarement informés quand ils achètent des produits fondés sur les NT. A cet égard, peu de choses sont intervenues depuis la publication du rapport du GEE sur la nanomédecine [6].

J'illustrerai d'abord l'impact potentiel (qu'il soit positif ou négatif) des produits fondés sur les NT sur la santé humaine, puis l'impact possible de ces mêmes produits sur l'environnement.

Pour ceux qui adoptent un point de vue écocentrique en matière d'éthique de l'environnement, la protection de l'environnement a une valeur en elle-même. Pour ceux qui adoptent un point de vue anthropocentrique, la protection de l'environnement peut avoir une valeur instrumentale, à tout le moins lorsqu'elle permet, directement ou indirectement, de protéger la santé humaine.

#### La santé humaine

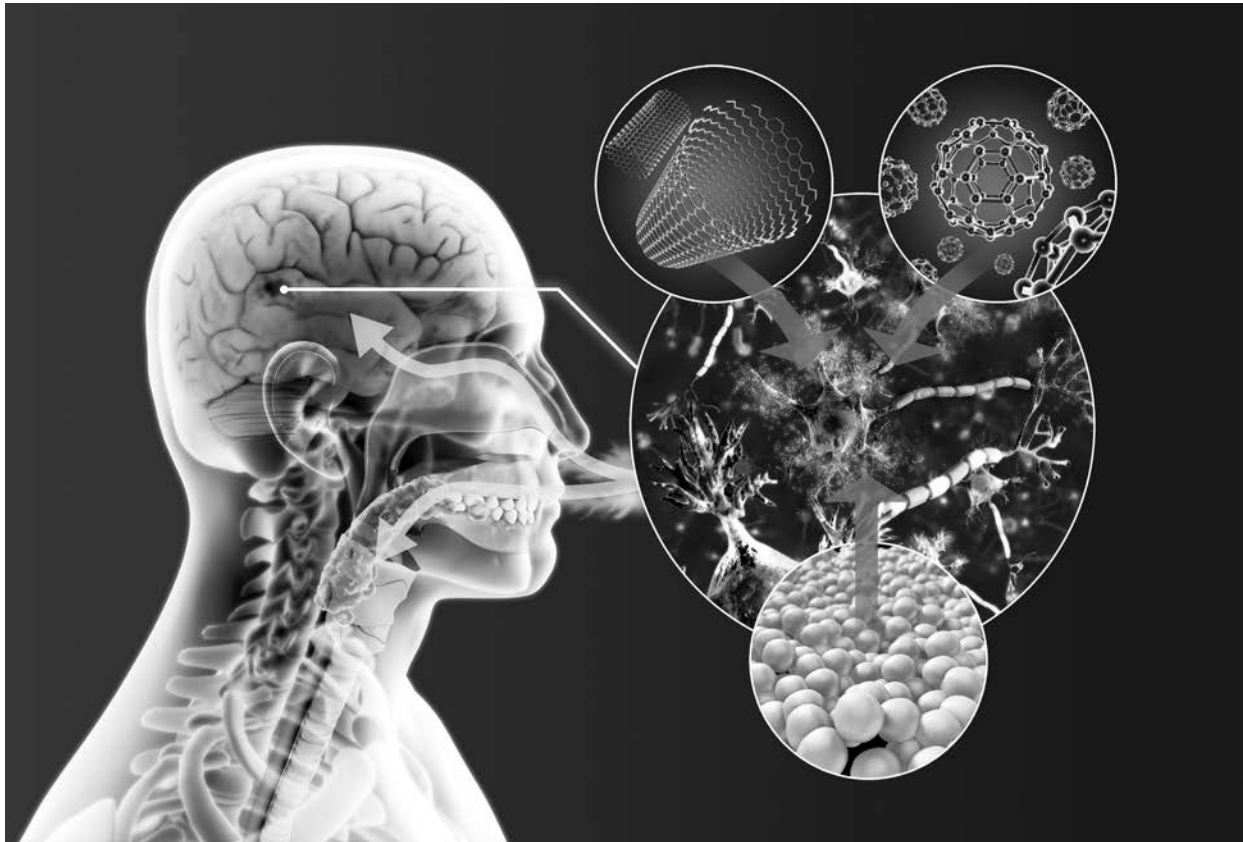
Ainsi qu'il ressort clairement du rapport du GEE et d'études similaires, des produits fondés sur les NT peuvent être utilisés pour le diagnostic et à des fins théra-

peutiques, notamment pour une imagerie médicale améliorée, des labos miniaturisés, la production de nouveaux biomatériaux, une meilleure administration des médicaments, etc. [6]. Parmi les cibles thérapeutiques, citons le cancer métastatique, la réparation oculaire, la non-guérison des plaies chez les personnes âgées, des maladies infectieuses, l'arthrite, la réparation des tissus (Ruth Duncan) et la chirurgie orthopédique (Andrew McCaskie). Ruth Duncan a déjà écrit, en 2004 : « Au cours de la dernière décennie, des progrès remarquables ont été obtenus en matière de thérapeutiques hybrides et de systèmes d'administration des médicaments à l'échelle nanométrique. Un nombre croissant de produits ont déjà obtenu l'approbation de l'autorité réglementaire et sont supportés par un *pipeline* efficace de développement clinique. » [5]

Aujourd'hui, il y a une liste impressionnante de médicaments fondés sur les NT, à commencer par le Zinostatin et l'Adagen. En 2008, les thérapeutiques polymères approuvés ont représenté 5 milliards de dollars US, selon Ruth Duncan.

Des recherches passionnantes sont en cours, dans le monde entier. Par exemple, des cellules nerveuses cultivées sur des nano-câbles ont été disposées en ligne dans différentes directions, pour être étudiées. Des petites électrodes, susceptibles d'envoyer et de recevoir des





© Medi-Mation/SCIENCE PHOTO LIBRARY-COSMOS

« Les nanoparticules peuvent être absorbées dans le cerveau et les organes respiratoires ».

signaux, ont alors été placées directement dans le système nerveux central (SNC). Parmi les applications potentielles, citons le soulagement de la douleur chronique, le traitement de la maladie de Parkinson et la commande de prothèses (il s'agit de travaux de recherche menés au centre de recherche en neuro-nanoscience de Lund, en Suède).

Des nanoparticules de sélénure de cadmium ont été injectées à des souris. Lorsqu'elles sont exposées à la lumière ultraviolette, ces nanoparticules deviennent lumineuses. Elles peuvent s'infiltrer dans les tumeurs cancéreuses et ainsi aider les chirurgiens à éliminer ces cellules sans endommager les cellules saines – donc, sans les effets négatifs de traitements actuels tels que les rayons et, plus particulièrement la chimiothérapie.

Ce type de thérapie fondé sur les NT peut être également expérimenté sur des patients humains. Mais quand ? Quel en sera le coût ? Quels coûts seront pris en compte ? Comment ces coûts seront-ils estimés ? Ce traitement sera-t-il efficace ? Sera-t-il moins coûteux que d'autres traitements disponibles actuellement ou dans un avenir proche ? Qui pourra en disposer ? Qu'en est-il du risque d'effets toxiques et d'autres effets secondaires indésirables ? [17, 18]

Il existe également des applications potentiellement dangereuses, du fait de la propriété qu'ont les nanoparticules (NP) de pénétrer dans la peau et de passer la barrière hémato-encéphalique. Nous savons que les NP et les nanomatériaux peuvent être absorbés dans l'organ-

me par l'intermédiaire de la bouche, de la peau et *via* le système respiratoire. Il a été montré que les nanotubes de carbone produisent une réaction toxique lorsqu'ils atteignent les poumons en quantité suffisante [10].

Les « points quantiques » (on nomme ainsi les structures matérielles d'échelle nanométrique) sont facilement absorbés par la peau. Cependant, tous les « points quantiques » fabriqués industriellement ne peuvent être considérés comme un groupe uniforme de substances. Ils peuvent procurer des bénéfices sociaux et économiques considérables, tels que l'administration ciblée de médicaments et une imagerie biomédicale *in vivo*. Mais, sous certaines conditions, ils peuvent également présenter des risques pour la santé humaine et l'environnement [9].

Les nanoparticules peuvent être absorbées dans le cerveau et les organes respiratoires [17,18]. Il convient de préciser davantage dans quelle mesure cela peut avoir des effets néfastes pour la santé. Toutefois, les effets cardiovasculaires d'une exposition pulmonaire aux tubes de carbone à paroi simple ont déjà été étudiés [29].

Il y a lieu de penser que certains types de nanotubes de carbone entraînent des effets analogues à ceux de l'amiante, selon leur structure et leur longueur. Des études menées sur les rats ont montré que les nanoparticules peuvent être absorbées par le nez, puis être transportées vers le cerveau, où elles s'accumulent. Il reste à étudier davantage dans quelle mesure cela peut s'avérer dangereux pour la santé. Si les NP peuvent franchir la

barrière hémato-encéphalique, il semble possible qu'elles puissent aussi être absorbées par le fœtus, *via* le placenta.

Les NP dans les cellules peuvent interagir de diverses manières avec les différents composants qu'elles contiennent, tels que les mitochondries, ce qui pourrait avoir un impact sur la production d'énergie dans les cellules. L'impact potentiel sur la santé de ces interactions est jusqu'ici à peu près inconnu, mais l'on a observé que l'ADN mitochondrial était endommagé par l'exposition à des nanotubes de carbone [29].

On sait également peu de choses à propos de l'impact sur la santé des produits cosmétiques contenant des nanoparticules. Une nouvelle réglementation sur les cosmétiques entrera en vigueur à partir de 2012, et le règlement « *Novel Food* » est toujours en cours de révision (NDR : ce règlement concerne les ingrédients ou aliments dont la consommation dans l'Union européenne a été négligeable ou inexistante jusqu'à présent). Par ailleurs, la frontière entre les utilisations offensives et défensives des armes n'est pas toujours limpide, et les NT peuvent bien sûr être utilisés à des fins militaires. Mais, ce qui n'est guère étonnant, il n'est pas facile de trouver les résultats de recherches sur cette question.

Certains cas montrent, malheureusement, que des chercheurs étudiant les dangers pour la santé liés aux microfibres et souhaitant publier les résultats de leurs recherches ont pu rencontrer des difficultés avec l'industrie concernée, notamment lorsque cette publication était perçue comme mettant en péril la relation de leur université avec l'industrie [26]. Espérons que de tels incidents ne se reproduiront pas, notamment en ce qui concerne la recherche sur les dangers des nanomatériaux pour la santé.

## Environnement

L'utilisation de produits NT peut avoir un effet positif sur notre environnement. Il en existe de nombreux exemples. Une question décisive est de savoir si les nanoparticules dans les nanomatériaux sont libres ou liées, et ce qui se produit lors de la fabrication et de la destruction des nanomatériaux (par exemple, en matière de traitement des déchets). Parmi les exemples, citons notamment les nanomatériaux issus d'oxydes métalliques, tels que les particules de dioxyde de zinc utilisées comme filtres à UV dans les crèmes solaires et comme additifs dans les peintures, ainsi que les molécules complexes de carbone utilisés dans les *toners* des photocopieurs.

Les nanomatériaux étant plus légers et plus résistants que les matériaux traditionnels, l'impact positif sur l'environnement résulte, notamment, de l'économie de matières premières que permet la miniaturisation. Les produits fondés sur les NT facilitent les économies d'énergie, en permettant des réductions de poids et l'optimisation des fonctions. Un autre exemple impor-

tant est l'amélioration de la purification de l'eau et de l'air grâce à l'utilisation de nanofiltres [3]. Soulignons, incidemment, que cela peut avoir aussi un impact sanitaire considérable, en particulier dans les pays en développement, car de nombreuses maladies sont transmises par des virus et des bactéries présentes dans l'air et dans l'eau.

A titre d'exemple, mentionnons également la réduction de la quantité de certaines matières dangereuses, telles que les nitrites [28], ou l'utilisation de traitements de surface anticorrosion fondés sur les NT. La protection de l'environnement peut également être améliorée grâce à l'utilisation de catalyseurs d'échelle nanométrique, tant dans des procédés industriels que dans les programmes de purification de l'eau [15,16].

Une approche au cas par cas est nécessaire, lorsque l'on veut évaluer les implications potentielles sur l'environnement et la santé humaine des procédés et produits fondés sur les NT. Les généralisations sont délicates et dangereuses, dans ce domaine. En d'autres termes, il sera difficile de trouver une réponse exacte et précise à des questions telles que : quel sera l'impact des NT sur l'utilisation de matières premières et d'énergie ? Pour répondre à cette question, les quantités d'énergie et de matières premières nécessaires à la production des produits NT doivent d'abord être évaluées, ce qui est rarement fait avec précision. En outre, il faut envisager différents scénarios politiques et économiques.

Mais il existe également des utilisations de produits fondés sur les NT qui sont potentiellement dangereuses. L'utilisation de NP dans les pesticides et dans des emballages alimentaires doit être étudiée. Des études ont été effectuées sur des micro-organismes et sur différentes sortes de poissons, afin d'examiner les effets des nanomatériaux sur l'environnement. Ces études montrent, par exemple, que la présence dans l'eau d'oxyde de titane à l'échelle nanométrique a des effets nocifs (même à une concentration relativement faible). De même, un accroissement du taux de mortalité a été démontré par des études comparant l'impact de nanoparticules d'argent à celui de particules d'argent à l'échelle micrométrique, pour une même concentration [25].

Des nanoparticules d'argent sont utilisées pour la confection de produits textiles tels que les chiffons pour astiquer, les vêtements de sport, les chaussettes et les chemises. A chaque lavage, bon nombre de ces particules d'argent sont dissociées et évacuées dans les eaux usées, ce qui peut constituer un problème pour l'environnement. En outre, la quantité d'argent disponible n'est pas infinie. Pour l'Allemagne, le besoin a été estimé à huit tonnes par an (base 2007), dont 1,1 tonne pour un usage sous la forme de NP [25].

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour analyser plus en détail les risques liés aux nanomatériaux auxquels sont exposés l'homme et l'environnement. En particulier, il serait utile d'en savoir davantage sur la stabilité et la longévité de ces nanomatériaux, de savoir si les nanoparticules peuvent se dissoudre ou

s'agglutiner, si elles sont solubles dans l'eau, si elles interagissent – et, dans ce cas, de quelle manière – avec des surfaces, d'autres nanomatériaux ou des produits chimiques. Leurs propriétés sont-elles stables ou évoluent-elles, dans des contextes différents ? Nous savons que, dans les systèmes biologiques, les propriétés de surface peuvent changer lorsque l'environnement change...

## VALEURS ET OBJECTIFS

Afin d'être en mesure d'identifier plus précisément les préoccupations que suscitent ces perspectives et de formuler des recommandations sur ce qu'il conviendrait de faire, des valeurs et des objectifs doivent être fixés avec le plus de précision possible, et les conflits immédiats et potentiels entre ces valeurs et objectifs doivent être clarifiés.

Je considère que les valeurs constituent ici la notion fondamentale ; les objectifs doivent donc leur être subordonnés. Les parties concernées poursuivent certains objectifs pour la simple raison qu'ils jugent utile – intrinsèquement ou instrumentalement – d'atteindre ces objectifs ou de s'en approcher. Si l'expression « valeurs » paraît trop abstraite et philosophique, la question essentielle peut être formulée ainsi : le défi fondamental est de clarifier ce que nous souhaitons obtenir et ce que nous voulons éviter, aussi bien à court terme qu'à long terme.

Dans ces conditions, quelles sont donc les valeurs pertinentes ? Heureusement, nous n'avons pas à inventer la roue ! Pour initier les débats politiques sur les problèmes soulevés par les technologies nouvelles et émergentes (telles que la biologie synthétique, les nanotechnologies et les technologies de l'information et de la communication), l'on peut partir des valeurs inscrites dans certains documents internationaux [11,12].

Je fais ici référence à divers documents des Nations Unies, en particulier à la déclaration sur les droits de l'Homme ainsi qu'aux « Objectifs du millénaire ». Sur la scène européenne, nous disposons de certains documents de même nature, qui seront décrits de manière plus précise dans la suite de cet article.

Ces documents présentent l'avantage d'avoir été discutés lors de débats publics et d'avoir été conçus de manière à obtenir un soutien politique. Leur inconvénient réside dans le fait qu'ils manquent de clarté et peuvent, donc, faire l'objet d'interprétations différentes. Mais le côté positif de cette imprécision est qu'elle rend possible un débat vivant, sur le sens et l'implication de ces documents ; à cet égard, l'imprécision en fait des documents vivants. Soit dit en passant, il en va de même pour les objectifs de la médecine [8].

Dans bon nombre de ces documents, la dignité humaine est considérée comme la valeur de base sur laquelle reposent tous les autres droits et valeurs. Dès lors, il n'est peut-être pas déplacé de faire des commentaires sur cette valeur – ainsi que sur la sécurité, qui, tant du

point de vue des industriels que de celui des consommateurs, est d'une importance primordiale.

## La dignité humaine

La dignité humaine en est venue à jouer un rôle central dans de nombreuses déclarations et instructions internationales, notamment en matière de droits de l'Homme, et elle figure dans diverses déclarations européennes et internationales, en particulier la Déclaration universelle des droits de l'Homme des Nations Unies (1948), la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'Homme et des libertés fondamentales (1950), la Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe (1996) et la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (2000).

Des plaintes – au demeurant justifiées – ont été émises à l'encontre de l'obscurité et de l'imprécision de la notion de dignité humaine, émanant notamment (mais pas seulement) de tenants de la doctrine utilitariste (NDLR : représentée notamment par Jeremy Bentham et John Stuart Mill) – ce qui n'est guère surprenant, puisque la dignité humaine puise ses racines dans la tradition philosophique de Kant, qui s'oppose explicitement à la pensée utilitariste. Une des idées sous-jacentes est qu'il existe des choses qui ont une valeur économique, que l'on peut acheter et vendre, mais qu'il existe aussi des choses auxquelles on ne peut pas fixer de prix : la vie humaine appartient à cette dernière catégorie.

La signification positive de la notion de dignité humaine est peut-être quelque peu obscure, mais ses conséquences sur le mode négatif sont plus claires. En d'autres termes, la dignité humaine est la base justifiant et protégeant certains droits, et il n'est pas bien difficile d'imaginer ce qu'elle interdit : l'eugénisme, l'esclavage, la discrimination, la stigmatisation, la commercialisation, le clonage reproductif et les traitements dégradants, notamment la traite des êtres humains et leur instrumentalisation.

## Sécurité

La sécurité est une autre valeur importante, dans l'examen de l'impact des produits fondés sur les NT, qui est pertinente tant en ce qui concerne l'environnement que la santé humaine [1, 6, 18]. Il a été soutenu que de longs nanotubes de carbone biopersistants pouvaient conduire à des pathologies similaires à celles entraînées par les fibres d'amiantes [19]. Le problème est le suivant : pouvons-nous concevoir et modifier des nanoparticules pour éviter des réactions toxiques ? Quels sont les niveaux de risque acceptables ? Quelles sont les meilleures méthodes pour évaluer la sécurité ? Dans

quelle mesure pouvons-nous généraliser les études toxicologiques existantes ? Un petit nombre seulement de nanoparticules spécifiques ont été étudiées, dans un nombre limité de systèmes de test ... et il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats à d'autres matériaux.

Pour la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis (FDA), la sécurité des patients est de la plus haute importance. Mais la sécurité n'est pas une question dont la réponse aurait un caractère manichéen (sûr ou pas sûr ?). Il s'agit plutôt d'une question de degré, de « plus ou moins ». Les normes de sécurité dépendent également des maladies et des groupes cibles étudiés dans le cadre d'essais cliniques. Il existe des lacunes dans nos connaissances. Les normes de sécurité ne sont pas éthiquement neutres. La sécurité a un prix, en termes de temps et d'argent : si les normes sont très ambitieuses, le progrès peut prendre plus de temps... et les thérapies peuvent être plus coûteuses.

Ce qui reste à faire en matière d'analyse éthique, c'est préciser ces valeurs, les mettre en rapport les unes avec les autres et clarifier leur importance relative – en particulier s'il existe des conflits entre elles et si nous sommes dans l'impossibilité de les respecter toutes.

## INQUIÉTUDES

Compte tenu des tendances actuelles et des valeurs qui ont été décrites ci-dessus, il n'est pas de difficile de préciser certaines inquiétudes suscitées par les NT (et d'autres technologies nouvelles ou émergentes). Les controverses sur la nature de ces inquiétudes et sur leur hiérarchisation doivent être attribuées à des désaccords sur la description des tendances actuelles, sur les valeurs qui doivent être poursuivies et leur importance relative, ou sur les deux.

Je proposerai de traiter ici d'inquiétudes relatives à la santé humaine, à l'environnement, à la liberté des consommateurs et à la justice globale, pour n'en citer que quelques-unes dont l'importance est évidente. Cette liste ne prétend pas à l'exhaustivité. D'autres types d'inquiétudes sont d'ailleurs abordés dans le rapport du GEE [1,6]. Je me concentrerai, dans cet article, sur des inquiétudes qui sont (ou devraient être) d'une importance primordiale tant pour l'industrie que pour les consommateurs – et donc, au moins indirectement, pour les décideurs.

Le rapport du GEE proposait une approche fondée sur l'analyse du cycle de vie. Dans certaines phases du cycle de vie (qui comprend notamment la fabrication, l'utilisation, la mise en décharge, le recyclage...), un produit peut avoir un impact positif sur l'environnement, parce qu'il permet des économies de matières premières et d'énergie, et/ou parce qu'il est plus léger et plus résistant que les produits similaires fabriqués grâce aux technologies conventionnelles. Dans d'autres phases de son cycle de vie, le même produit peut avoir un impact négatif sur l'environnement, par exemple lorsqu'il s'agit

de prendre en charge la montagne de déchets et que les NP ont peut-être été dispersées dans l'eau ou dans l'air. Dans ces conditions, une analyse systématique du cycle de vie, pour chaque produit fondé sur les NT, ou, pour chaque catégorie de ces produits, donnerait une vision plus claire de l'impact de ce (genre de) produit sur l'environnement et sur la santé humaine.

Compte tenu de l'importance de la dignité humaine et de la sécurité, les lacunes dans nos connaissances concernant l'impact sur la santé des NP et des agglomérats de NP, est une source d'inquiétude évidente. Un accident mortel (ou une série d'accidents mortels) dans lequel des produits fondés sur les NT seraient impliqués serait à la fois une tragédie pour les personnes touchées et une catastrophe pour l'industrie. On ne saurait surestimer l'impact négatif de la couverture médiatique de tels événements tragiques. Nous devons donc en savoir plus sur ces questions, et, pour cela, nous devons faire davantage de recherche. Les aliments nouveaux, les applications dans le domaine médical ou dans le secteur des cosmétiques sont, à l'évidence, trois domaines d'inquiétude en matière de santé humaine et de bien-être.

Une préoccupation secondaire, propre à ces deux points et liée à la valeur de liberté du consommateur, se rapporte aux conditions nécessaires pour que ce dernier puisse arrêter ses choix en toute connaissance de cause. Afin d'être en mesure, s'ils le désirent, de choisir entre des produits basés sur les NT et d'autres produits, les consommateurs doivent avoir le moyen de savoir quels produits (denrées alimentaires, cosmétiques, voitures, lunettes...) contiennent des NP ou des agglomérats de NP. C'est rarement le cas, aujourd'hui. Bien entendu, il existe des problèmes pratiques d'étiquetage, qui doivent être examinés par les autorités compétentes. Mais si les valeurs mentionnées au début du présent paragraphe sont vraiment considérées comme importantes, des moyens de surmonter ou de réduire les obstacles pratiques seront alors trouvés.

Une inquiétude, d'une nature différente, est liée aux Objectifs du millénaire des Nations Unies et à des questions de justice sociale et globale. Le développement rapide de technologies nouvelles et émergentes telles que les NT, donnera-t-il naissance à une « fracture des nanos » – s'ajoutant à la « fracture numérique » –, qui contribuerait à accroître encore davantage le fossé existant entre les pays en développement et les pays développés ? En d'autres termes, ce développement se fera-t-il au profit de personnes déjà riches dans les pays déjà riches, en laissant à la traîne les pays les moins développés ?

Des recherches sur la manière dont le grand public perçoit les risques associés (notamment) aux technologies nouvelles et émergentes montrent que la distance géographique est un facteur important : les risques liés aux événements et aux personnes proches de nous retiennent plus notre attention et sont davantage susceptibles de donner lieu à de grands titres dans les médias. Les facteurs culturels jouent également un rôle important



dans la perception du risque. Cela a une incidence sur la perception des risques de différentes applications possibles des NT et de la biologie synthétique. Les différences de perception du risque entre les différents groupes ethniques et les cultures ont fait également l'objet de recherches [14, 21, 22].

Un point intéressant issu de la recherche sur la perception des risques par le public est qu'il existe, à ce niveau, non seulement des différences ethniques et culturelles, mais aussi des différences entre les sexes. Les hommes blancs d'âge moyen ont tendance à être plus optimistes sur les avantages et sur la possibilité de faire face aux dommages potentiels que les femmes appartenant au même groupe d'âge... Dans les cultures où les hommes d'âge moyen sont les décideurs, cela soulève des questions intéressantes sur les points de vue qui sont pris en compte et sur la manière dont ils le sont.

Soulignons, par ailleurs, que les médias jouent un rôle important dans la mise en forme de la perception du public.

## RECOMMANDATIONS

Un bon nombre de recommandations mentionnées ci-après ne sont pas spécifiques aux NT, mais s'appliquent également à d'autres technologies nouvelles et émergentes, telles que les TIC (technologies de l'information et de la communication) et la biologie synthétique [7]. Mais ici, je me concentrerai sur la manière de traiter les inquiétudes soulevées par les NT. Evidemment, ces recommandations s'adressent à des intervenants très différents : la Communauté européenne et ses agences telles que l'EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*, Agence européenne des médicaments), les industries impliquées dans la R&D et la fabrication de produits fondés sur les NT, les organes législatifs des États membres, les consommateurs et leurs organisations représentatives, etc.

Une approche fondée sur le principe de précaution constitue-t-elle une solution ? Une telle approche doit être clarifiée, afin d'éviter des malentendus. Le principe de précaution suppose l'existence d'un risque, l'éventualité d'un préjudice et une incertitude scientifique sur la survenue effective de ce préjudice. Mais le principe de précaution ne signifie pas pour autant « ne rien faire », car cela peut également comporter des risques. Il n'exige pas non plus une situation à « risque zéro ». Aucun progrès ne serait possible, si cette exigence était prise au sérieux et appliquée strictement.

Certains pays ont pris différentes initiatives, comme l'Allemagne [25]. En France, un débat animé a eu lieu (co-organisé par Vivagora et le Centre Pompidou), qui a été stimulé par des contributions écrites [4] et par des réunions publiques. L'Union européenne (UE) a publié son Code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanosciences et en nanotechnologies. *Via* le septième programme-cadre (PC7), l'UE soutient des

recherches approfondies dans ce domaine (Nano2Life et autres projets) incluant également les aspects éthiques, juridiques et sociaux (ELSI, *ethical, legal, and social issues*). Les règlements en matière d'aliments et de produits cosmétiques sont en cours de révision, mais davantage encore doit être fait au niveau international, car le marché des produits fondés sur les NT est de dimension mondiale.

Les rapports du Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (SCENHIR, *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*) ont insisté sur le fait que les méthodes disponibles pour l'évaluation des technologies et des risques doivent être développées davantage, en raison de nombreuses incertitudes et lacunes de connaissances dans ce domaine [23, 24]. Les méthodes de mesure doivent également être optimisées. La recherche sur les facteurs pertinents pour la perception et la hiérarchisation des risques mérite également d'être soutenue.

Dans l'évaluation des technologies, nous devons envisager une vaste gamme de variables d'effet, et pas seulement les variables économiques ou celles intéressant la sécurité. Il convient de développer une évaluation interdisciplinaire des technologies qui soit prospective et à long terme, et inclue un large éventail de variables d'effet à caractère social. Une telle évaluation des technologies devra également être menée dans les pays en développement, en prenant en compte l'impact potentiel des technologies nouvelles et émergentes sur les structures culturelles, sociales et économiques de ces pays.

Une réunion interdisciplinaire, tenue en 2007, a conclu à la nécessité de l'élaboration d'une batterie de tests, afin de déceler les propriétés particulièrement dangereuses, et au caractère essentiel de la recherche visant à mieux comprendre les multiples paramètres influant sur la toxicité des nanoparticules [2].

L'industrie doit-elle prouver que les produits sont sans danger (ou répondent à certaines normes de sécurité) avant que ceux-ci ne soient mis sur le marché ? Ou bien appartient-il aux consommateurs de démontrer que les produits ne sont pas sûrs ? Dans le rapport du GEE sur la nanomédecine, nous avons préconisé la première solution : nous avons défendu l'idée que cela serait conforme à l'approche de précaution que la Communauté européenne a soutenue dans d'autres contextes. La législation relative aux nouveaux produits alimentaires et la réglementation concernant les produits cosmétiques sont actuellement en cours de révision. Nous devons donc en attendre le résultat.

Dans ce domaine, la ligne de front en matière de R&D évolue rapidement, et le tableau en quatre générations, présenté dans certains scénarios futuristes [20], peut contenir beaucoup de battage publicitaire, ce qui pose, en soi, des questions éthiques. Mais il appelle également le développement et la révision de certaines définitions de base des nanomatériaux. Si la recherche sur les nanomatériaux se développe sur de nouvelles pistes,

et si de nouveaux types de nanomatériaux sont fabriqués, cela doit être traduit dans les définitions adoptées au plan juridique. S'il doit y avoir des règlements, ce qui en relève doit être clairement identifié – tant pour l'industrie que pour les consommateurs. En d'autres termes, les scientifiques, l'industrie et les organismes de réglementation doivent utiliser les mêmes mots en leur demandant le même sens, afin d'éviter de susciter des malentendus et de créer la confusion.

Dans les domaines de recherche connaissant un développement rapide, la législation est souvent prématurée et rapidement obsolète. Une autre possibilité est la mise sous surveillance (*monitoring*), qui peut être combinée avec l'adoption d'une législation. La mise sous surveillance est une solution plus souple, qui peut prendre en compte plus aisément des changements intervenus en matière de R&D. Mais elle soulève également des questions subtiles, par exemple : qui surveille les surveillants ?

La publication des résultats, tant positifs que négatifs, est essentielle pour accélérer les progrès et promouvoir la transparence. Mais la publication permet également d'empêcher que d'autres ne soient soumis à des risques inutiles, lors de recherches cliniques futures, et d'éviter la répétition des mêmes erreurs.

Que savons-nous déjà ? Que reste-t-il à découvrir ? Comme il existe non seulement des lacunes dans nos connaissances (points inconnus connus comme tels), mais peut-être également de l'ignorance sur l'ignorance (points inconnus non connus comme tels), il est difficile de répondre à ces questions de manière complète et exhaustive. Mais il est évident qu'il y a beaucoup à apprendre avant que des produits ne soient mis sur le marché, et que beaucoup plus de recherche est nécessaire, en particulier sur les aspects de sécurité des produits fondés sur les NT.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALLHOFF (F.) & LIN (P.), *Nanotechnology & Society. Current and Emerging Ethical Issues*, Springer, (eds) 2008.
- [2] BALBUS (J.) et al, *Meeting Report : Hazard Assessment for Nanoparticles – Report from an Interdisciplinary Workshop*. Environmental Health Perspectives 115 (11):1664-1659, 2007.
- [3] BELLONA (C.), DREWES (J.E.), *Viability of a low-pressure nanofilter in treating recycled water for water reuse applications : a pilot-scale study*. Water Research 41(17):3948-58, 2007.
- [4] BENOIT BROWAEYS (D.), *Les Meilleurs des nanomondes*, Buchet-Chastel, Paris, 2009.
- [5] DUNCAN (R.), *Nanomedicine in Action*, *Pharmaceutical Journal* 273:485-488, 2004.
- [6] *European Group on Ethics, Ethical aspects of nanomedicine*. Opinion No 21. European Commission, Brussels, 2007.
- [7] *European Group on Ethics, Ethical aspects of synthetic biology*. Opinion No 25. European Commission, Brussels, 2009.
- [8] FLEISCHHAUER (K.) & HERMERÉN (G.), *Goals of Medicine in the Course of History and Today*. A&W International, Stockholm, 2006.
- [9] HARDMAN (R.), *A Toxicological Review of Quantum Dots : Toxicity depends on Physicochemical and Environmental Factors*. Environmental Health Perspectives 114 (2):165-172, 2006.
- [10] HELLAND (A.) et al, *Reviewing the Environmental and Human Health Knowledge Base of Carbon Nanotubes*. Environmental Health Perspectives 115(8):1125-1131, 2007.
- [11] HERMERÉN (G.), *European values, ethics and law*, *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*, 11, 5-40, 2006.
- [12] HERMERÉN (G.), *European values – and others*. The European Review, 16 (3):373-385, 2008.
- [13] HERMERÉN (G.), *Challenges in the evaluation of nano-scale research*, *Nanoethics*, (1):223-237, 2007.
- [14] MACGREGOR (D.G.), FINUCANE (M.L.), & GONZALEZ-CABAN (A.), *The effects of risk perception and adaptation on health and safety interventions*. In Martin, W.E., Raish, C. & Kent, B. (Eds.), *Wildfire Risk : Human Perceptions and Management Implications* (pp. 142-155). Washington, DC : Resources for the Future, 2008.
- [15] MACKENZIE (K.) et al, *Nano-Catalysts and Colloidal Suspensions of Carbo-Iron for Environmental Application*. Nanotech (1). Technical Proceedings of the 2007 NSTI Conference and Trade Show, chapter 7:639-642, 2007.
- [16] MACKENZIE (K.) et al, *Colloidal Activated Carbon and Carbo-Iron – Novel Materials for in situ Groundwater Treatment*. Global NEST Journal 10(1):54-61, 2008.
- [17] OBERDÖRSTER (G.) et al, *Nanotoxicology : An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles*. Environmental Health Perspectives. 113(7): 823-839, 2005.
- [18] OECD. *Safety of Manufactured Nanomaterials*. (<http://www.oecd.org/env/nanosafety>)
- [19] POLAND (C.A.) et al, *Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study*. Nat Nanotechnol. 3(7):423-428, 2008.
- [20] RENN (O.) And ROCCO (M.), *Nanotechnology Risk Governance*. International Risk Governance Council White Paper No. 2, 2006
- [21] SLOVIC (Paul), *Perception of Risk*. Earthscan, 2000.
- [22] SLOVIC (Paul) et al, *Affect, Risk and Decision Making*. Health Psychology 24 (4 Suppl) S35-40, 2005.
- [23] Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), *Opinion on the Appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies*. EU Commission SCENIHR/002/05, 2005.

- [24] Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) Risk Assessment of Products on Nanotechnologies, 2009. ([http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/cok-committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_023.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/cok-committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_023.pdf))
- [25] Umwelt Bundes Amt, Nanotechnik für Mensch und Umwelt. Chancen fördern und Risiken Mindern. Dessau-Rosslau, 2009.
- [26] WASHBURN (J.), University Inc. *The Corporate Corruption of Higher Education*. New York: Basic Books, 2006.
- [27] Woodrow Wilson International Center for Scholars, *The Project on Emerging Nanotechnologies*, 2009 ([http://nanotech-project.org/inventories/consumer/analysis\\_draft](http://nanotech-project.org/inventories/consumer/analysis_draft))
- [28] ZHANG (H.) et al, *Synthesis of nanoscale zero-valent iron supported on exfoliated graphite for removal of nitrate*. Trans. Nonferrous Met. Soc. China 16(2006):345-349, 2006.
- [29] ZHENG (L.) et al, *Cardiovascular Effects of Pulmonary Exposure to Single-Wall Carbon Nanotubes*. Environmental Health Perspectives 115 (3): 377-382, 2007.

# FOR OUR ENGLISH-SPEAKING READERS

## FROM NANOTECHNOLOGY TO SYNTHETIC BIOLOGY

*Editorial*

Pierre Couveinhes

*Foreword: Toward responsible innovations*

Françoise Roure

### I. Synthetic biology and electronics : The prospects for technological breakthroughs

*Synthetic biology : Its development, potentials and challenges*

François Képès

Synthetic biology is biological engineering, an emerging, fast-developing “technoscience” with economic clout in the near future. With regard to industrial applications, synthetic biology will probably grow in a way similar to the computer and information industries but with a lead time of thirty years. Its current phase of development recalls what happened during the early days of the computer industry. Like nanotechnology, synthetic biology might fully alter our approach to key technologies, thus opening the way toward a new generation of products, industries and markets thanks to our newly acquired ability to manipulate matter at the molecular level. Its applications will be mainly in health, agribusiness, the environment, energy and materials. Even though it has already rung up successes, it is too soon to predict the fields where it will find its most important applications.

*Synthetic biology: A rapid restructuring of international institutions, technology and science*

Dr. Françoise Roure

The emergence of synthetic biology, an advanced technology, is being accelerated owing to the combined effects of: the growing availability of digital data libraries, the simulation software used to process data in biosciences, the sharp drop in the cost of sequencing and building DNA, and the increasing length of the strands built. Synthetic biology draws on the results of systems biology, which seeks to understand existing biological systems quantitatively. It is based on an open-source approach to cataloging the “building blocks” to be listed in a digital library of biological standards. The design and use of this data base raises questions of governance as well as social, economic and regulatory issues with implications for safety and security. Private parties should be able to count on public funding eventually reaching the critical amount needed to produce findings of an international quality and develop responsible innovations in phase with major social goals (employment, health, safety, security, global warming, the eradication of poverty), while bearing in mind the long payback time of investments in this sector.

*The coming contributions of nanotechnology to electronics*

Michel Brillouët

At the end of the 1950s, Richard Feynman delivered a visionary lecture. No attention was paid to it for several decades, but it is now famous. It laid the grounds for nanotechnology by imagining, well before the invention of the atomic force microscope, the manipulation of objects at the level of the atom. The perspective thus opened now enables us to re-conceive electronics as an assemblage of nanometric components. Without claiming to cover this vast field, this short article seeks to cite a few examples so that

readers form their own ideas about how nanotechnology is opening a new approach toward information-processing.

### II. Innovative industrial applications

*Nanotechnology's contribution to open, responsible innovations in a corporate group*

François Monnet

It is not very easy to define a nanomaterial. It might even be futile to try to define what nanotechniques are and will be. So, how can a group like Solvay — created to produce sodium carbonate but, at present, involved in high-performance polymers and pharmaceuticals — react to this nascent reality? How should such a firm organize itself to extract the quintessence from nanotechnology and adopt specific applications in its activities?

*Nanoparticles for therapeutical purposes : An innovative approach for the radiotherapy of cancer*

Elsa Borghi, Patricia Saïd, Agnès Pottier and Laurent Lévy

Nanotechnology can be used to manage and assemble substances in unprecedented ways in the history of products for human health. Underlying this revolution are the possibilities for using new therapeutic processes and separating a drug's various functions (distribution, effects, etc.). This is not possible with classical drugs. Nanomedicine has made it possible to develop new approaches to treating cancer, by using nanoparticles with physical effects at the scale of the malignant cell. Hard metallic oxide nanoparticles have been designed so that they can play a therapeutic role when activated by x-rays. These “x-ray-activable” nanoparticles might set off a revolution in the practice of radiotherapy for destroying or controlling malignant tumors.

### III. The key role of metrology and standardization

*The jargon of nanotechnology : At the heart of naming processes*

Daniel Bernard

Richard Feynman's lecture to the California Institute of Technology on 29 December 1959 is now recognized as signaling the start of a new “nano” era. This Nobel Prize-winner (Physics in 1965) stated, “There is plenty of room at the bottom”, thus predicting that it would, someday, be possible to “write the entire 24 volumes of the *Encyclopedia Britannica* on the head of a pin”. This statement is as symbolic for the nanoworld as Neil Armstrong's declaration for our macroscopic world, when he took his first step on the moon on 21 July 1969 : “A small step for man, a big step for humanity.” Although the “nanoworld” does have a date of birth, it was not till 1974 that a Japanese scholar, Norio Taniguchi, coined the word “nanotechnology”. Eric Drexler of MIT popularized the word in his 1986 essay, “Engines of creation”.

*Metrology, a tool for managing total quality in nanotechnological industries*

Jean-Marc Aublant

The science of measurement cannot be sidestepped in industrial production processes. The tools of metrology (instrumentation, analytical methods, testing, calibrating and standardizing units for



measurement) have a long history in traditional and contemporary production processes. Many of them even figure in catalogs. This is not the case for nanotechnology : there are few (or even no) instruments for measuring at the requisite nanometric scale. The properties of a given material at the nanometric level often differ from its properties at a macroscopic or submicronic scale. It is necessary to characterize these properties, above all, for social reasons having to do with the safety of wage-earners and consumers.

*Controlling "nano" risks, a major issue for European industry : An entrepreneurial approach*

**Patrick Chéenne**

Do you remember how big telephone and laptop computer batteries were in the mid-1990s ? And how long they stayed charged ? That was before the lithium-ion batteries with "nanos inside". New and future batteries in electric automobiles, solar panels and many devices for stocking and transporting energy are being designed using such materials. Nanomaterials are setting off a revolution in radiotherapy for cancer, since they can be lodged exclusively in cancerous cells, where they considerably augment both the effects of radiation and the efficacy of the treatment while making it possible to lessen the dose of radiation and thus reduce its side-effects on nearby, healthy cells. Other applications are being made in packaging for groceries, paint for boats, cosmetics, products for cleaning up polluted soil, etc. The list is growing longer and longer...

#### **IV. From ethics to labels : The demand for nanoproducts versus citizen and consumer demands**

*On transparency in innovations*

**Bernadette Bensaude-Vincent**

When demands for transparency exclusively focus on the labeling of products, they risk becoming counterproductive. Labels neither

enable consumers to make informed choices nor inspire trust. Moreover, they stifle the ethical aspect of transparency, namely : the requirement for transparency and accountability. Transparency must reach beyond factual information about ingredients and touch on values. To talk about "responsible innovation", it is indispensable to recognize that material goods are not neutral : they bear social and moral values. These values must be identified and exposed to debate. Only then can labels engage the responsibility of all parties to an innovation.

*The ethical questions raised by nanotechnology*

**Göran Hermerén**

Recent developments in nanotechnology have given rise to great expectations, and still do so. Nanotechnology is considered to be one of the key technologies for the industrialized world's future development. These expectations of economic benefits for society have spurred enormous investments in research and development in Europe, the United States and other parts of the world. Surprisingly, little is known about the impact of nanotechnology on the environment and human health. Neither the European Group on Ethics nor the author personally wants to join those who are trying to stop the development of nanotechnology because of these gaps in our knowledge. It is, however, in the long-term interest of all parties (including industry) to try to fill these gaps. In other words, important research and informational priorities need to be urgently addressed.

Issue editor: **Françoise Roure**

# AN UNSERE DEUTSCHSPRACHIGEN LESER

## VON DEN NANOTECHNOLOGIEN ZUR SYNTHETISCHEN BIOLOGIE

Leitartikel

Pierre Couveinhes

*Vorwort : für eine verantwortungsvolle Innovation*

Dr. Françoise Roure

### I. Synthetische Biologie und Elektronik der Zukunft : die voraussehbaren technologischen Umwälzungen

*Synthetische Biologie : Entwicklungen, Potenziale und Herausforderungen*

Professor François Képès

Die synthetische Biologie ist das Ingenieurwesen der Biologie, eine neue Techno-Wissenschaft, die sich schnell entwickelt, und ein zukünftiges wirtschaftliches Schwergewicht. Hinsichtlich ihrer Anwendungen und industriellen Potenziale ist es wahrscheinlich, dass die Entwicklung der synthetischen Biologie in ihrer Dynamik mit derjenigen der Informatikindustrie vergleichbar sein wird, aber mit einem Abstand von dreißig Jahren. Ihr gegenwärtiges Stadium lässt tatsächlich an die ersten Anfänge der Informatikindustrie denken.

Wie die Nanotechnologie ist die synthetische Biologie dazu geeignet, unsere Einschätzung gewisser Schlüsseltechnologien grundlegend zu verändern und damit den Weg für eine neue Generation von Produkten, Industrien und Märkten zu ebnet, die auf der Fähigkeit beruhen, die Materie im Molekularbereich zu manipulieren. Die potenziellen Anwendungen der synthetischen Biologie sind hauptsächlich auf den Gebieten der Gesundheit, der Lebensmittelindustrie, der Umwelt, der Energie, und der Materialien zu erwarten. Selbst wenn sie schon auf konkrete Erfolge verweisen kann, ist es noch zu früh, um vorherzusagen, auf welchen Gebieten die wichtigsten Neuerungen Anwendung finden.

*Synthetische Biologie : eine schnelle Strukturierung der internationalen technologischen, wissenschaftlichen und institutionellen Landschaft*

Dr. Françoise Roure

Die synthetische Biologie ist eine fortgeschrittene Technologie, deren rasche Entwicklung aus dem gleichzeitigen Vorhandensein von digitalen Datenbanken, von Simulationssoftware für die Bioinformatik, von den drastisch gesunkenen Kosten für die Sequenzierung und die DNA-Synthese, und aus der zunehmenden Länge der synthetischen DNA-Stränge resultiert. Sie benutzt die Ergebnisse der Systembiologie, deren Gegenstand das quantitative Verstehen der existierenden Biologie-Systeme ist. Im Rahmen einer Open-Source-Kultur zeichnen sich für die standardisierten Basisbausteine, die in der digitalen Bank der biologischen Standardkomponenten eingetragen sind, eine Architektur und eine Benutzung dieser Datenbank für die Produktion von Kenntnissen ab, deren Kontrolle für sich allein von großer wirtschaftlicher, gesetzlicher, sicherheitspolitischer und gesellschaftlicher Bedeutung sein wird.

Die privaten Akteure, die den Zwängen kurzfristiger Rentabilität unterworfen sind, müssen auf öffentliche Investitionen zählen können, die eine kritische Größe erreichen, um die dauerhafte Produktion von international relevanten Resultaten und die

Förderung einer verantwortungsvollen Innovation, die den wichtigen gesellschaftlichen Themen (Beschäftigung, öffentliche Gesundheit und Sicherheit, Klimawandel, Armutsbekämpfung) Rechnung trägt, zu gewährleisten, und die die Zeitdauer der Gesamtkapitalrentabilität berücksichtigen.

*Die Beiträge der Nanotechnologien zur Elektronik der Zukunft*

Michel Brillouet

Am Ende der 1950er Jahre hielt Richard Feynman eine visionäre Rede, die über mehrere Jahrzehnte unbeachtet blieb, heute aber berühmt ist. Tatsächlich war diese Rede grundlegend für die Nanotechnologien, denn lange vor der Erfindung des Atommikroskops antizipierte sie die Manipulation von Gegenständen auf der Ebene des Atoms. Diese Vision macht es heute möglich, die Elektronik als eine Zusammensetzung nanometrischer Komponenten neu zu betrachten. Dieser kurze Artikel hat nicht den Ehrgeiz, dieses weite Gebiet in seiner Gänze zu behandeln. Er möchte vielmehr dank einiger Beispiele dem Leser eine Vorstellung von dem Beitrag der Nanotechnologien zu einer neuen Sicht der Informationsverarbeitung vermitteln.

### II. Einige innovatorische industrielle Anwendungen

*Der Beitrag der Nanotechnologien zur offenen und verantwortungsvollen Innovation einer Industrie-Gruppe*

François Monnet

Es ist nicht sehr einfach, zu definieren, was ein „Nanomaterial“ ist. Es ist vielleicht noch vergeblicher, erfassen zu wollen, was die „Nanotechnologien“ sind und sein werden. Wie kann also eine Gruppe wie Solvay (anfangs auf die Herstellung von Natriumcarbonat spezialisiert, heute aber auch im Sektor der Hochleistungspolymere und in der pharmazeutischen Industrie tätig) auf diese neue Realität reagieren? Wie muss sich eine solche Gruppe organisieren, um die Quintessenz aus den Nanotechnologien zu ziehen und deren spezifische Errungenschaften in ihre Tätigkeit zu integrieren?

*Die therapeutischen Nanopartikel : ein innovatorischer Weg für die in der Krebsbekämpfung angewandte Strahlentherapie*

Elsa Borghi, Patricia Saïd, Agnès Pottier und Laurent Lévy

Die Nanotechnologie ermöglicht eine Nutzung und eine Verbindung von Stoffen, die in der Geschichte der für die menschliche Gesundheit eingesetzten Produkte beispiellos sind. Diese Revolution verdankt sich der Möglichkeit, neue therapeutische Mechanismen anzuwenden und die verschiedenen Funktionen der medikamentösen Substanz (Verteilung, therapeutische Wirkung...) zu dissoziieren, was bisher mit klassischen Medikamenten unmöglich war.

Die Nano-Medizin hat im Kampf gegen den Krebs neue Behandlungsmethoden auf der Basis von Nanopartikeln entwickelt, die dazu fähig sind, physische Wirkungen auf der Ebene der bösartigen Zelle zu generieren. Harte Nanopartikel aus Metalloxid wurden so konzipiert, dass sie die Rolle genuin therapeutischer Strukturen spielen können, wenn sie durch Röntgenstrahlen aktiviert werden. Diese durch Röntgenstrahlen aktivierbaren Nanopartikel können zu einer wahren Revolution in der Praxis der Strahlenbehandlung führen, die das Ziel hat, die bösartige Geschwulst zu zerstören oder sie unter Kontrolle zu bringen.

### III. Die zentrale Rolle der Messtechnik und der Normalisierung

*Die Terminologie der Nanotechnologien im Zentrum der Normungsprozesse*

**Daniel Bernard**

Es ist allgemein bekannt, dass die Rede des Physikers Richard Feynmann (Nobelpreis für Physik, 1965), die er am 29. Dezember 1959 im California Institute of Technology hielt, die

Gründungsrede der Ära der Nanowelt und der Nanotechnologien darstellt.

Sein Satz „There is plenty of room at the bottom“, den er kommentierte, indem er vorhersagte dass es eines Tages möglich sein würde, alle 24 Bände der Encyclopaedia Britannica auf einem Staubkorn zu speichern, ist so emblematisch für die Nanowelt, wie es für die makroskopische Welt der kurze Satz von Neil Armstrong bei seinem ersten Schritt auf dem Mond, am 21 Juni 1969, war : „Ein kleiner Schritt für einen Menschen, ein großer Schritt für die Menschheit“.

Aber wenn die Nanowelt somit ein Geburtsdatum hat, so wurde der Begriff „Nanotechnologie“ erst im Jahr 1974 vom japanischen Universitätsgelehrten Norio Taniguchi geprägt und erst 1986 von K.Eric Drexler (vom MIT) in seinem Essay „Engines of Creation“ populär gemacht.

*Die Messtechnik, ein Werkzeug des Managements für totale Qualität in den Industrien der Nanotechnologien*

**Jean-Marc Aublant**

Die Messtechnik ist eine der unumgänglichen Komponenten jeden industriellen Produktionsprozesses. In den traditionellen oder sogar modernen Produktionsweisen werden die Werkzeuge der Messtechnik (instrumentelle Ausrüstung, Analyse-, Versuchs- und Eichungsmethoden sowie Eichnormale) schon lange angewendet und viele unter ihnen sind bereits über Katalog erhältlich. In den Nanotechnologien hingegen ist dies nicht der Fall, denn für den erforderlichen Nanometerbereich gibt es nur wenige (oder sogar überhaupt keine) Messinstrumente. Zumal in diesem Bereich nicht mehr allein die intrinsische Qualität des Produktes in Betracht zu ziehen ist : die Eigenschaften der Stoffe in Nanometergröße unterscheiden sich oft von denjenigen derselben Stoffe in ihren makro- und submikronen Abmessungen. Darum ist die Charakterisierung der Nanoprodukte zuerst aus gesellschaftlichen Gründen notwendig (insbesondere zum Schutz der Beschäftigten und der Verbraucher).

*Die Beherrschung des „Nano-Risikos“, ein wichtiges Ziel für die europäische Industrie.*

*Eine unternehmerische Betrachtungsweise*

**Patrick Cheenne**

Erinnern Sie sich an die Größe der Batterien unserer Telefone und Laptops mitten in den 90er Jahren ? An ihre Autonomie ? Es war vor dem Aufkommen der Lithium-Ion-Batterien und ihrer „nanos inside“. Die neuen und zukünftigen Batterien der Elektroautos sowie die neuen Generationen von Solarzellen und viele Techniken der Speicherung und des Transports von Energie entwickeln sich im

Bereich ähnlicher Materialien. Die Nanomaterialien beginnen auch, die Strahlenbehandlung gegen Krebs zu revolutionieren, denn sie greifen allein die Krebszellen an, um die Wirkung der Strahlen dort beträchtlich zu erhöhen, und können somit die Wirksamkeit steigern, während gleichzeitig die Dosen und damit die Nebenwirkungen in den umgebenden gesunden Zellen verringert werden. Andere Einsatzmöglichkeiten ergeben sich in den Verpackungsmöglichkeiten von Lebensmitteln, in Bootsanstrichfarben, in Kosmetikprodukten, in der Entgiftung von Böden... : und die Liste ließe sich endlos verlängern...

### IV. Von der Ethik zur Etikettierung : das Angebot nanostrukturierter Produkte angesichts der gesellschaftlichen Erfordernisse

*Von der Transparenz in der Innovation*

**Bernadette Bensaude-Vincent**

Wenn die Forderung nach Transparenz ausschließlich durch die Forderung nach Etikettierung der Produkte zum Ausdruck kommt, so droht diese, kontraproduktiv zu werden. Es ist nicht nur so, dass sie nicht unbedingt eine informierte Entscheidung ermöglicht und nicht notwendig Vertrauen einflößt, sie verschleiert überdies die ethische Dimension der Forderung nach Transparenz. Diese muss über die faktischen Informationen zur Zusammensetzung der Produkte hinausgehen und für die Frage der Werte offen sein. Wenn man über verantwortungsvolle Innovation sprechen will, so muss man vor allem die Tatsache anerkennen, dass materielle Güter nicht neutral sind und dass sie soziale und moralische Werte beinhalten. Diese Werte müssen klar formuliert werden, damit eine Debatte über sie geführt werden kann. Dann erst kann das Etikettieren dazu beitragen, dass jeder Akteur der Innovation seiner Verantwortung gerecht wird.

*Ethische Fragen zu den Nanotechnologien*

**Professor Göran Hermerén**

Die neuesten Entwicklungen der Nanotechnologien haben große Hoffnungen hervorgerufen und diese Tendenz hält an : es besteht in der Tat die Auffassung, dass die Nanotechnologien zu den Schlüsseltechnologien für die zukünftige Entwicklung der industrialisierten Welt gehören. Die Erwartung wirtschaftlicher Vorteile für die Gesellschaft hat in Europa, in den Vereinigten Staaten und in anderen Erdteilen zu beträchtlichen Investitionen in Forschung und Entwicklung geführt. Doch überraschenderweise weiß man wirklich wenig über die Auswirkungen der Nanotechnologien auf die Umwelt und die menschliche Gesundheit.

Wie aus unseren Veröffentlichungen hervorgeht, haben natürlich weder die Europäische Gruppe für Ethik noch ich die Absicht, jenen Recht zu geben, die die Entwicklung der Nanotechnologien aufgrund der Lücken in unseren Kenntnissen blockieren wollen. Doch wir haben betont, dass es langfristig im Interesse aller betroffenen Parteien ist (einschließlich der Industrie), darauf hinzuarbeiten, diese Lücken zu schließen. Anders ausgedrückt, es ist dringend notwendig, wichtige Prioritäten in der Forschung und der Information der Öffentlichkeit zu setzen.

**Koordinierung der Beiträge von Françoise ROURE**

# A NUESTROS LECTORES DE LENGUA ESPAÑOLA

## DE LAS NANOTECNOLOGÍAS A LA BIOLOGÍA DE SÍNTESIS

*Editorial*

**Pierre Couveinhes**

*Prefacio : Hacia la innovación responsable*

**Dr. Françoise Roure**

### I. Biología de síntesis y electrónica del futuro, rupturas tecnológicas en perspectiva

*La biología de síntesis : desarrollos, posibilidades y desafíos*

**Pr. François Képès**

La biología de síntesis es la ingeniería de la biología, una tecnología emergente que se desarrolla rápidamente y un futuro pesado económico. En su corriente aplicada e industrial, es probable que el desarrollo de la biología de síntesis se asemeje por su dinámica al de la industria informática, pero con 30 años de desfase. De hecho, su estadio actual evoca el de la industria informática en sus primeros días.

Al igual que las nanotecnologías, la biología de síntesis puede cambiar completamente nuestro enfoque de ciertas tecnologías claves, abriendo así el camino de una nueva generación de productos, industrias y mercados construidos sobre nuestra capacidad a manipular la materia al nivel molecular. Las aplicaciones potenciales de la biología de síntesis se hallan principalmente en los campos de la sanidad, de la industria agroalimentaria, del medio ambiente, de la energía y de los materiales. Aunque ya se han obtenido varios éxitos, es demasiado temprano para predecir los campos en los que se hallarán sus aplicaciones más importantes.

*Biología de síntesis : una estructuración rápida del paisaje tecnológico, científico e institucional internacional*

**Dr. Françoise Roure**

La biología de síntesis es una tecnología avanzada cuya emergencia se ha apresurado por los efectos conjugados de la disponibilidad de bibliotecas electrónicas de datos, de softwares de simulación utilizados en bioinformática, de la caída drástica del coste del secuenciamiento y de la síntesis del ADN, y del aumento en la longitud de las briznas sintetizadas. Utiliza los resultados de la biología de sistemas, cuyo objetivo es la comprensión cuantitativa de los sistemas biológicos existentes. Bajo el manto de una cultura *open-source*, para las bases estandarizadas consignadas en el directorio digital de los componentes biológicos estándares, se dibujan una arquitectura y una utilización de esta base de datos para la producción de conocimientos, cuyo manejo se convierte por sí solo en una cuestión económica, reglamentaria, de seguridad y de sociedad mayor.

Los actores privados, sometidos a las restricciones de rentabilidad a corto plazo, deben contar con una inversión pública que alcance el tamaño crítico necesario para la producción a largo plazo de resultados de clase internacional y a la emergencia de una innovación responsable que esté en línea con los grandes problemas de la sociedad (empleo, sanidad y seguridad pública, cambios climáticos, erradicación de la pobreza), y que tenga en cuenta el plazo para un retorno sobre inversión.

*Los aportes de las nanotecnologías a la electrónica del futuro*

**Michel Brillouët**

A finales de los años 50, Richard Feynman celebró una conferencia visionaria, que durante muchas décadas pasó desapercibida pero que es famosa hoy. En efecto, esta conferencia ha sentado las bases de las nanotecnologías imaginando, mucho antes de la llegada del microscopio de fuerza atómica, la manipulación de objetos al nivel del átomo. Esta perspectiva permite reexaminar hoy en día la electrónica como un conjunto de componentes nanométricos. Este corto artículo no tiene la pretensión de cubrir todo este vasto campo, sino, mediante algunos ejemplos, dar al lector una idea del aporte de las nanotecnologías a un enfoque renovado del procesamiento de datos.

### II. Las aplicaciones industriales innovadoras de las nanotecnologías

*El aporte de las nanotecnologías a la innovación abierta y responsable de un grupo industrial*

**François Monnet**

No es fácil definir un «nanomaterial». Es aún más difícil tratar de definir lo que son y serán las «nanotecnologías». Teniendo esto en cuenta, ¿cómo un grupo como Solvay, creado para la producción de carbonato de sodio pero presente igualmente en la fabricación de polímeros de alto rendimiento y la farmacia, puede reaccionar frente a esta realidad naciente ? ¿Cómo debe organizarse para extraer la esencia de dichas nanotecnologías e integrar los aportes específicos a sus actividades ?

*Las nanopartículas terapéuticas, una alternativa innovadora para la radioterapia aplicada al tratamiento del cáncer*

**Elsa Borghi, Patricia Saïd, Agnès Pottier y Laurent Lévy**

Las nanotecnologías permiten controlar y reunir materiales sin precedentes en la historia de los productos utilizados para la salud del hombre. Esto es posible gracias a los nuevos mecanismos terapéuticos y a la separación de las diferentes funciones de la sustancia farmacéutica (distribución, efecto terapéutico, etc.), lo que hasta ahora era imposible con los medicamentos clásicos.

La nanomedicina ha permitido desarrollar nuevos enfoques en el tratamiento del cáncer, mediante la utilización de nanopartículas capaces de producir efectos físicos al nivel de la célula maligna. Las nanopartículas duras de óxidos metálicos han sido creadas de modo que puedan desempeñar el papel de verdaderos entes terapéuticos cuando se les activa por medio de rayos X.

Estas nanopartículas activables por rayos X pueden representar una verdadera revolución en la práctica de la radioterapia que busca eliminar o controlar tumores malignos.

### III. El papel fundamental de la metrología y de la normalización

*La terminología de las nanotecnologías, eje central de los procesos nominativos*

**Daniel Bernard**

Ya es bien sabido que la conferencia que el físico Richard Feynman (Premio Nóbel de Física en 1965) realizó en el *California Institute*



*of Technology* (Caltech), el 29 de diciembre de 1959 constituye el discurso fundador de la época del nanomundo y de las nanotecnologías.

Su expresión «*There is plenty of room at the bottom*» (Hay mucho espacio allá abajo), que aclaró prediciendo que un día sería posible grabar los 24 volúmenes de la *Encyclopaedia Britannica* en un grano de polvo, es tan emblemática para el nanomundo como lo es para el mundo macroscópico la frase pronunciada por Neil Armstrong cuando dio su primer paso sobre la Luna, el 21 de julio de 1969 : «Este es un pequeño paso para un hombre pero un gran salto para la humanidad».

Ahora bien, sí el nanomundo encuentra allí su fecha de nacimiento, el término nanotecnología sólo fue creado en 1974 por el universitario japonés Norio Taniguchi y sólo en 1986 fue popularizado por Eric-K Drexler, (del MIT), en su ensayo titulado «*máquinas de creación*».

*La metrología, herramienta de gestión de calidad total en las industrias de nanotecnologías*

Jean-Marc Aublant

La metrología es uno de los componentes indispensables de todo proceso de producción industrial. En el caso de sistemas de producción tradicionales, incluso contemporáneos, las herramientas de la metrología (instrumentación, métodos de análisis, de prueba y de calibración, al igual que los patrones de medida) existen desde hace mucho tiempo y, muchas de ellas en abundancia. Este no es el caso en lo referente a las nanotecnologías, para las que existen pocos instrumentos de medida (o no existen en lo absoluto) a la escala nanométrica necesaria. En este campo, la calidad intrínseca del producto no es el único parámetro que se debe tomar en cuenta : frecuentemente las propiedades de los materiales a la escala nanométrica son diferentes de las de los mismos materiales a escala macrométrica y submicrométrica. Por esto, la caracterización de los nanoproducidos es necesaria, principalmente por aspectos de sociedad, en especial la protección de los trabajadores y de los consumidores.

*El control del «nano-riesgo», elemento decisivo para la industria europea.*

*El enfoque de los empresarios*

Patrick Cheenne

¿Os acordáis del tamaño de las baterías de nuestros teléfonos y ordenadores portátiles a mediados de los años 90 ? ¿De su autonomía ? Ésto era antes de la llegada de las baterías de ión de litio y de sus *nanos inside*. Las baterías actuales y futuras de los coches eléctricos, al igual que las nuevas generaciones de paneles solares y muchos dispositivos de almacenamiento y de transporte de energía se desarrollan en torno a materiales semejantes. Los nanomateriales empiezan a revolucionar igualmente el campo de la radioterapia contra el cáncer, fijándose únicamente a las células cancerosas para

umentar considerablemente los efectos de la radiación, permiten aumentar la eficacia global, al mismo tiempo que se disminuye la dosis y los efectos secundarios sobre las células sanas. Otras aplicaciones aparecen también en el embalaje de los alimentos, la pintura de los barcos, los productos cosméticos, la descontaminación de los suelos, etc. La lista no deja de alargarse cada día.

#### IV. De la ética al etiquetaje: La demanda de nanoproducidos frente a las exigencias de la sociedad

*La transparencia en la innovación*

Bernadette Bensaude-Vincent

Cuando la exigencia de transparencia se expresa exclusivamente a través de la reivindicación del etiquetado de los productos, ésta puede llegar a ser contraproducente. No sólo no permite tomar decisiones basadas en información clara ni tener confianza, sino que además aniquila toda la carga ética de la exigencia de transparencia. Ésta debe ir más allá de la información factual sobre la composición de los productos y abrirse a la cuestión de los valores. Si se quiere hablar de innovación responsable, debemos aceptar el hecho de que los bienes materiales no son neutros, sino que son portadores de valores sociales y morales, y aclarar estos valores para poder analizarlos. Sólo en ese momento el etiquetaje puede contribuir a responsabilizar cada uno de los actores de la innovación.

*Problemas éticos que implican las nanotecnologías*

Pr. Göran Hermerén

Los desarrollos recientes de las nanotecnologías (NT) han despertado grandes expectativas: se considera en efecto que las NT forman parte de las tecnologías claves para el desarrollo futuro del mundo industrializado. La esperanza de beneficios económicos para la sociedad ha llevado a inversiones considerables en materias de investigación y desarrollo (I&D), en Europa, Estados Unidos y en otras partes del mundo. Sin embargo, y por sorprendente que parezca, sabemos muy poco respecto al impacto de las NT sobre el medio ambiente y la salud humana.

Ciertamente, así como lo expresamos claramente en nuestros textos, ni el Grupo Europeo de Ética (GEE) ni yo mismo, tenemos la intención de unirnos a quienes desean bloquear el desarrollo de las NT a causa de estas lagunas en nuestros conocimientos. Sin embargo, no desconocemos que a largo plazo todas las partes implicadas, incluso la industria, deben tratar de solucionar estas lagunas. En otras palabras, las prioridades en materias de investigación e información del público se deben tratar urgentemente.

*El número fue coordinado por Françoise Roure*