



**HAL**  
open science

# Les nanotechnologies : applications biomédicales et règlementation en Europe

Audrey Dequesnes

► **To cite this version:**

Audrey Dequesnes. Les nanotechnologies : applications biomédicales et règlementation en Europe. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02333282

**HAL Id: dumas-02333282**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02333282>**

Submitted on 25 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 19 juin 2019  
par  
Audrey DEQUESNES

# **Les nanotechnologies : applications biomédicales et réglementation en Europe**

**Directeur de thèse :** Mme Aurore COLLIN

**Jury**

Président :

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT      Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

Mme Aurore COLLIN      Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Anne-Catherine PERROY      Professeur,  
UFR Pharmacie de Lille

M. Mathieu WASIAK      Pharmacien,  
CHU de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 19 juin 2019  
par  
Audrey DEQUESNES

# **Les nanotechnologies : applications biomédicales et réglementation en Europe**

**Directeur de thèse :** Mme Aurore COLLIN

**Jury**

Président :

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT      Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

Mme Aurore COLLIN      Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Anne-Catherine PERROY      Professeur,  
UFR Pharmacie de Lille

M. Mathieu WASIAK      Pharmacien,  
CHU de Clermont-Ferrand



# Remerciements

Je remercie tout d'abord Madame Aurore COLLIN pour avoir dirigé cette thèse d'exercice, et pour m'avoir conseillée et corrigée tout au long de sa réalisation.

Merci au Professeur Anne-Catherine PERROY de l'Université de Lille, pour son aide et ses observations au cours de ce travail, mais aussi pour m'avoir permis de découvrir à travers ses enseignements de Master une discipline qui me passionne.

Merci au Professeur Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT, pour avoir accepté de présider mon jury.

Merci à Monsieur Mathieu WASIAK de bien vouloir faire partie de ce jury également.

Cette thèse d'exercice met un point final à mes années d'études en Sciences pharmaceutiques, elle est donc pour moi l'occasion de remercier tous les Professeurs, Maîtres de conférences et personnels de la faculté de Pharmacie de l'Université Clermont Auvergne pour ce qu'ils m'ont apporté au cours de toutes ces années.

Je remercie également les responsables et intervenants du Master en Affaires Règlementaires Européennes et Internationales des Produits de Santé de l'Université de Lille. Je leur suis très reconnaissante de m'avoir permis de suivre leurs enseignements et d'apprendre de leurs expériences.

Je remercie les différentes personnes et entreprises qui m'ont accueillie en stage au cours de ce cursus, ainsi que leurs équipes : Madame CHAMBON à la Pharmacie du Patural à Gerzat, Monsieur et Madame ROUSTAN à la Pharmacie des Volcans de Saint-Amant-Tallende, puis l'entreprise GREENTECH pour ma première expérience en affaires règlementaires, et enfin le LFB Biomédicaments qui m'a offert une très belle expérience. Chacune des personnes que j'y ai rencontré à contribué à me faire aimer ma profession.

Merci à mes anciens camarades de promotion, ceux que j'ai rencontrés sur les bancs d'amphithéâtres et qui restent maintenant mes amis, pour les moments qu'on a vécu ensemble.

Merci à ma famille, Lucie, Adrien, et nos parents, pour leur soutien en toute situation.

Et enfin, merci Egon, mon « p'tit prof », tu avais déjà fait beaucoup avant même que je commence ces études, et tu fais tellement maintenant ! Tout cela ne serait jamais arrivé sans toi. Merci !

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	- 2 -
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	- 3 -
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	- 6 -
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	- 7 -
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	- 8 -
<b>INTRODUCTION</b> .....	- 10 -
<b>PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION AUX NANOTECHNOLOGIES</b> .....	- 12 -
1. LA DEFINITION DES NANOTECHNOLOGIES .....	- 14 -
2. LES PROPRIETES DE LA MATIERE A L'ECHELLE NANOMETRIQUE .....	- 16 -
3. LES INSPIRATIONS ET METHODES DE FABRICATION .....	- 18 -
3.1. LA BIOINSPIRATION ET LE BIOMIMETISME .....	- 19 -
a. <i>Les pattes de geckos</i> .....	- 20 -
b. <i>Les feuilles de lotus</i> .....	- 21 -
c. <i>La couleur des caméléons et les ailes de papillons</i> .....	- 21 -
3.2. L'APPROCHE <i>TOP-DOWN</i> .....	- 23 -
3.3. L'APPROCHE <i>BOTTOM-UP</i> .....	- 25 -
a. <i>Les procédés physiques</i> .....	- 25 -
b. <i>Les procédés chimiques</i> .....	- 26 -
c. <i>Les procédés mécaniques</i> .....	- 28 -
d. <i>Les machines moléculaires</i> .....	- 28 -
4. LA STRATEGIE EUROPEENNE .....	- 29 -
4.1. LA RECHERCHE.....	- 31 -
4.2. L'INNOVATION INDUSTRIELLE.....	- 32 -
4.3. L'EDUCATION.....	- 33 -
4.4. L'ORGANISATION INTRA-EUROPEENNE ET L'EUROPE DANS LA COOPERATION INTERNATIONALE - 34 -	
4.5. LES ASPECTS SOCIETAUX ET ETHIQUES .....	- 34 -
4.6. L'EVALUATION DU RISQUE ET LA REGLEMENTATION .....	- 36 -
<b>DEUXIEME PARTIE : LES NANOTECHNOLOGIES APPLIQUEES A LA SANTE</b> .....	- 38 -
1. LES APPLICATIONS BIOMEDICALES.....	- 39 -
1.1. LES NANOTHERAPIES.....	- 40 -
a. <i>La vectorisation</i> .....	- 40 -
b. <i>Dispositifs médicaux et systèmes nanothérapeutiques</i> .....	- 43 -
c. <i>Les surfaces antimicrobiennes</i> .....	- 45 -

d.	<i>La vaccination</i> .....	- 47 -
e.	<i>Outils de recherche biomédicale</i> .....	- 47 -
1.2.	LA MEDECINE REGENERATIVE .....	- 48 -
a.	<i>La régénération tissulaire</i> .....	- 48 -
b.	<i>La neuro-ingénierie</i> .....	- 49 -
1.3.	LE DIAGNOSTIC ET LA PREDICTION .....	- 51 -
a.	<i>Les marqueurs biomédicaux, et produits de contraste pour l'imagerie</i> .....	- 51 -
b.	<i>La protéomique</i> .....	- 52 -
c.	<i>Les laboratoires d'analyse miniaturisés</i> .....	- 53 -
d.	<i>Les biocapteurs</i> .....	- 53 -
e.	<i>La théranostique</i> .....	- 54 -
1.4.	VERS DES NANOROBOTS .....	- 55 -
2.	LES RISQUES LIES AUX NANOMATERIAUX .....	- 57 -
2.1.	LA TOXICOLOGIE DES NANOMATERIAUX .....	- 57 -
a.	<i>Des exemples de toxicités sur la santé humaine</i> .....	- 58 -
b.	<i>Le risque environnemental et l'écotoxicologie</i> .....	- 62 -
c.	<i>La méthode d'évaluation toxicologique</i> .....	- 64 -
d.	<i>Les expositions et la protection au travail</i> .....	- 68 -
2.2.	LES ENJEUX ETHIQUES ET SOCIAUX .....	- 71 -
a.	<i>Le respect de la vie privée et des libertés individuelles</i> .....	- 71 -
b.	<i>Le consentement</i> .....	- 73 -
c.	<i>Le rapport bénéfice/risque</i> .....	- 73 -
d.	<i>L'amélioration des facultés humaines</i> .....	- 74 -
e.	<i>Le partage des connaissances</i> .....	- 75 -

### **TROISIEME PARTIE : LA REGLEMENTATION DES NANOTECHNOLOGIES..... - 78 -**

1.	ÉTAT DES LIEUX DE LA REGLEMENTATION .....	- 78 -
1.1.	EN EUROPE.....	- 79 -
a.	<i>L'évolution de l'encadrement</i> .....	- 79 -
b.	<i>Les substances chimiques</i> .....	- 84 -
c.	<i>Les denrées alimentaires</i> .....	- 86 -
d.	<i>Les produits de santé</i> .....	- 88 -
1.2.	EN FRANCE.....	- 92 -
a.	<i>Les produits de santé et d'alimentation</i> .....	- 92 -
b.	<i>La préservation de l'environnement</i> .....	- 94 -
1.3.	DANS D'AUTRES PAYS D'EUROPE.....	- 95 -
a.	<i>En Belgique</i> .....	- 95 -
b.	<i>Au Danemark</i> .....	- 95 -
c.	<i>D'autres initiatives en Europe</i> .....	- 96 -
1.4.	A L'INTERNATIONAL .....	- 97 -
a.	<i>En Amérique du Nord</i> .....	- 97 -



<i>b. En Asie</i> .....	- 98 -
2. LA NORMALISATION DES NANOTECHNOLOGIES .....	- 99 -
<b>DISCUSSION &amp; CONCLUSION</b> .....	<b>- 102 -</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>- 108 -</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>- 123 -</b>
<b>SERMENT DE GALIEN</b> .....	<b>- 126 -</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>- 128 -</b>

# Liste des figures

Figure 1 – Le 11 novembre 1989, Eigler et son équipe utilisent un microscope fabriqué sur mesure pour inscrire les lettres IBM avec 35 atomes de xénon. [2] .....	- 13 -
Figure 2 – Reconstitution 3D d'une nano-pointe de silicone chauffée inspirée d'un MFA qui cisèle la matière d'un substrat pour créer une carte 3D du monde. [3].....	- 13 -
Figure 3 – Ordre de grandeur d'une molécule, d'une pomme et de la planète Terre.....	- 15 -
Figure 4 – Utilisation des propriétés optiques des nanoparticules il y a plusieurs siècles. En haut, la coupe de Lycurgue dont la couleur change selon d'où elle est éclairée [12]. En bas, Le vitrail en rosace de la cathédrale Notre Dame de Paris [13].....	- 17 -
Figure 5– Augmentation de la surface relative d'un matériau nanostructuré [1] .....	- 18 -
Figure 6 – Schématisation des approches bottom-up et top-down.....	- 19 -
Figure 7 – En haut, à gauche : un gecko sur une paroi verticale [18] ; .....	- 20 -
Figure 8 – L'hyperhydrophobicité de la feuille de lotus : .....	- 21 -
Figure 9 – A gauche un papillon Lepidoptera Morpho [29] et à droite les 5 niveaux d'organisation de l'aile de Morpho influent toutes sur sa couleur [30].....	- 22 -
Figure 10 – Schématisation de la technique de lithographie par nanosphères [33].....	- 24 -
Figure 11 – Les huit allotropes du carbone : .....	- 27 -
Figure 12 – Réactions et étapes du processus de solution-gélification. [38].....	- 28 -
Figure 13 – Nombre de produits dans les différents marchés d'application des nanotechnologies, en 2015 et 2017. La plus grande augmentation relative concerne la santé.[44]modifiée. ....	- 30 -
Figure 14 – La proportion de publications annuelles des pays de EEE passe de 40% à 25% du total des publications dans le monde entre 2000 et 2016 dans le secteur des TIC. [44] .....	- 32 -
Figure 15 – Nombre de demandes de brevet dans les différents secteurs des nanosciences et nanotechnologies entre 1993 et 2013, dans l'EEE et le reste du monde. Le pourcentage visible sur l'histogramme correspond à la proportion de dossier déposés par des pays de l'EEE sur le nombre total de demandes. Graphique construit à partir des données de NanoData landscape compilation : update report, 2017 de la Direction générale pour la recherche et l'innovation pour la Commission européenne [44]. ....	- 33 -
Figure 16 - Distribution du nombre de publications concernant les nanosciences et nanotechnologies dans la santé (cercle intérieur) comparé à la recherche dans la santé en général (cercle extérieur). [44].....	- 39 -
Figure 17 - Les produits issus de nanotechnologies en santé, par sous-secteurs : Les traitements des cancers, des maladies infectieuses et cardiovasculaires sont les trois sous-secteurs majoritaires. [44].....	- 40 -
Figure 18 – Structure d'un vecteur nanoparticulaire lipidique pour le transport de siARN. [60] .....	- 41 -
Figure 19 – Fonctionnement d'une biopile glucose/oxygène.[70].....	- 44 -
Figure 20 – Schéma illustrant l'efficacité antibactérienne sur Escherichia coli en fonction de la taille des feuilles d'oxyde de graphène.[80].....	- 46 -
Figure 21 – Fonctionnement d'une prothèse de bras mise au point par l'Université de Chicago. [91] .....	- 51 -

# Liste des tableaux

*Tableau I – Essais cliniques de nanomédicaments en cours en 2016, d’après l’étude de Caster et al. [67]... - 56 -*

*Tableau II – Caractéristiques, cinétique et effets des nanoparticules, comparés aux plus larges particules, entrées par les voies respiratoires [123] ..... - 65 -*

# Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>Anses</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>BPC</b>	Bonnes Pratiques Cliniques
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>CEN</b>	Comité Européen de Normalisation
<b>CLP</b>	Classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges
<b>cm</b>	Centimètre
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>ECHA</b>	Agence Européenne des produits CHimiques
<b>EFSA</b>	Agence Européenne de Sécurité Alimentaire
<b>EEE</b>	Espace Économique Européen
<b>EFTA</b>	Association Européenne de Libre Échange
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>EUON</b>	Observatoire EUropéen des Nanomatériaux
<b>FDA</b>	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ISO</b>	Organisation internationale de normalisation
<b>K</b>	Kelvin
<b>MEMs</b>	Microsystèmes Électromécaniques
<b>MFA</b>	Microscope à Force Atomique

<b>MOF</b>	Metal Organic Frameworks
<b>MTI</b>	Médicaments de Thérapie Innovante
<b>MTI-PP</b>	Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement
<b>N&amp;N</b>	Nanosciences et Nanotechnologies
<b>nm</b>	Nanomètre
<b>OCDE</b>	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
<b>REACH</b>	enRegistrement, l'Évaluation et l'Autorisation des substances CHimiques
<b>RGPD</b>	Règlement Général sur la Protection des Données
<b>siARN</b>	petit ARN interférent
<b>STM</b>	Microscope à effet Tunnel
<b>TIC</b>	Technologies de l'Information et de la Communication
<b>TiO<sub>2</sub></b>	Dioxyde de titane
<b>TSCA</b>	Loi sur le Contrôle des Substances Toxiques aux États-Unis
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>UV</b>	Ultraviolets

# Introduction

Souvent mentionnées comme faisant partie de la nouvelle révolution technologique, les nanosciences et nanotechnologies sont en plein essor et leurs utilisations conquièrent de nombreux aspects de nos vies. Parmi eux, la santé a une place particulière : les nanotechnologies promettent non seulement d'améliorer le diagnostic et les soins dans des domaines déjà rencontrés par la médecine et la pharmacie actuelles, mais aussi d'ouvrir une infinité de possibilités dans des aires où la science n'en est qu'à ses balbutiements, comme la régénération de tissus complexes, l'édition de gènes, ou le diagnostic prédictif.

Ces innovations, prouesses scientifiques et technologiques permettant le contrôle de la matière dans une dimension indiscernable à l'œil nu, suscitent autant d'intérêt que de questionnements, sur les plans de la technique, de la sécurité, de l'environnement ou encore de l'éthique et de la société. Ces incertitudes doivent trouver un écho, si ce n'est une réponse, dans l'encadrement juridique des nanosciences et nanotechnologies, qui peut orienter le devenir de ces innovations et les changements sociétaux qui en découleront. Cet encadrement est-il adapté à l'évolution technologique qui a lieu, et à ses conséquences ?

Afin de saisir l'étendue et la complexité des nanotechnologies pour tenter d'apporter une réponse à cette question, nous allons ici commencer par les présenter dans leurs généralités et les définir (1), avec leurs propriétés (2), les méthodes de fabrication (3), avant de situer ces progrès techniques dans le contexte européen (4). En deuxième partie – page 38 – nous verrons les applications biomédicales qui sont faites de ces technologies (1), mais aussi les limites à leur utilisation qui en découlent (2). Enfin en troisième partie – page 78 –, nous examinerons la réglementation communautaire qui encadre les nanotechnologies, qu'elle s'applique directement aux produits de santé ou qu'elle vise à protéger la santé des utilisateurs en encadrant d'autres produits, ainsi que des exemples d'encadrement national, en France, ailleurs en Europe, puis en dehors de l'Europe, pour finalement évoquer la production de normes qui contribuent à une harmonisation internationale (2).



# Première partie :

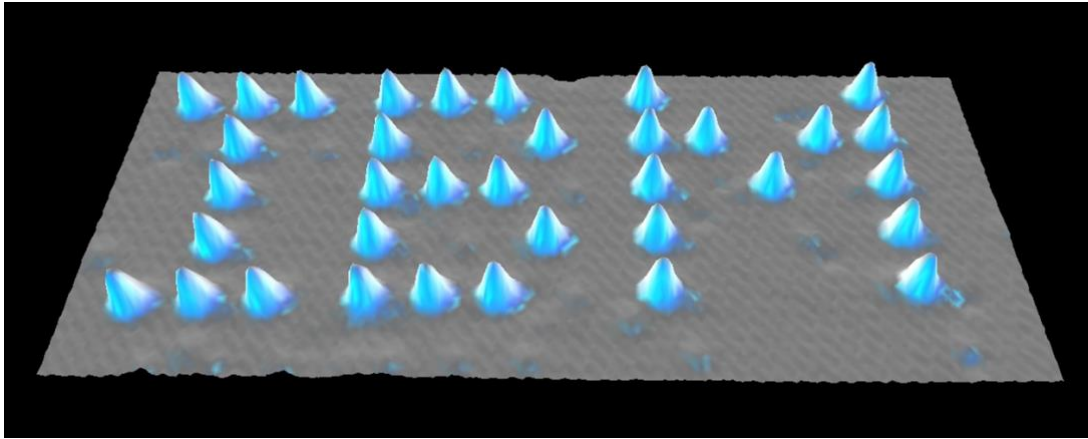
## Introduction aux nanotechnologies

A travers son célèbre discours de 1959 devant *l'American Physical Society*, Richard P. Feynman, prix Nobel de Physique 1965, devant qui est présenté comme initiateur visionnaire des nanotechnologies. Il y affirme qu'« il y a beaucoup de place en bas »<sup>1</sup> en rappelant qu'aucune loi de la physique n'interdit de manipuler des objets miniatures, voire des atomes, pour stocker de l'information, ou créer des systèmes fonctionnels [1]. Mais pour créer, il faut d'abord pouvoir observer, et c'est la mise au point du premier microscope à effet tunnel (STM pour l'anglais *Scanning Tunneling Microscope*) et celui à force atomique (MFA ou plus couramment AFM, pour l'anglais *Atomic Force Microscope*) en 1985 qui ont permis l'avènement des nanosciences et nanotechnologies. Le STM fonctionne grâce à la pointe conductrice du microscope, qui doit être extrêmement fine et lisse, fabriquée en tungstène ou en platine iridié, et va s'approcher de la surface à observer en la balayant. Le courant qui passe entre la nuée d'électrons des atomes à la surface de l'objet et la pointe doit rester constant, ce qui oblige cette pointe à ajuster sa hauteur en fonction des atomes rencontrés. Les variations de hauteur de la pointe permettent alors de dessiner la surface de l'objet avec une précision atomique. Ce microscope a été mis au point par les physiciens allemand Gerd Binnig et suisse Heinrich Rohrer dans les laboratoires d'IBM en Suisse en 1981, et il initie la découverte des autres microscopes en champ proches qui suivront. En 1989, le STM permet aux physiciens d'IBM non plus seulement d'observer, mais de construire, en inscrivant les trois lettres du nom de l'entreprise en 35 atomes de xénon sur une surface de nickel (Figure 1) : c'est le véritable début des nanotechnologies.

---

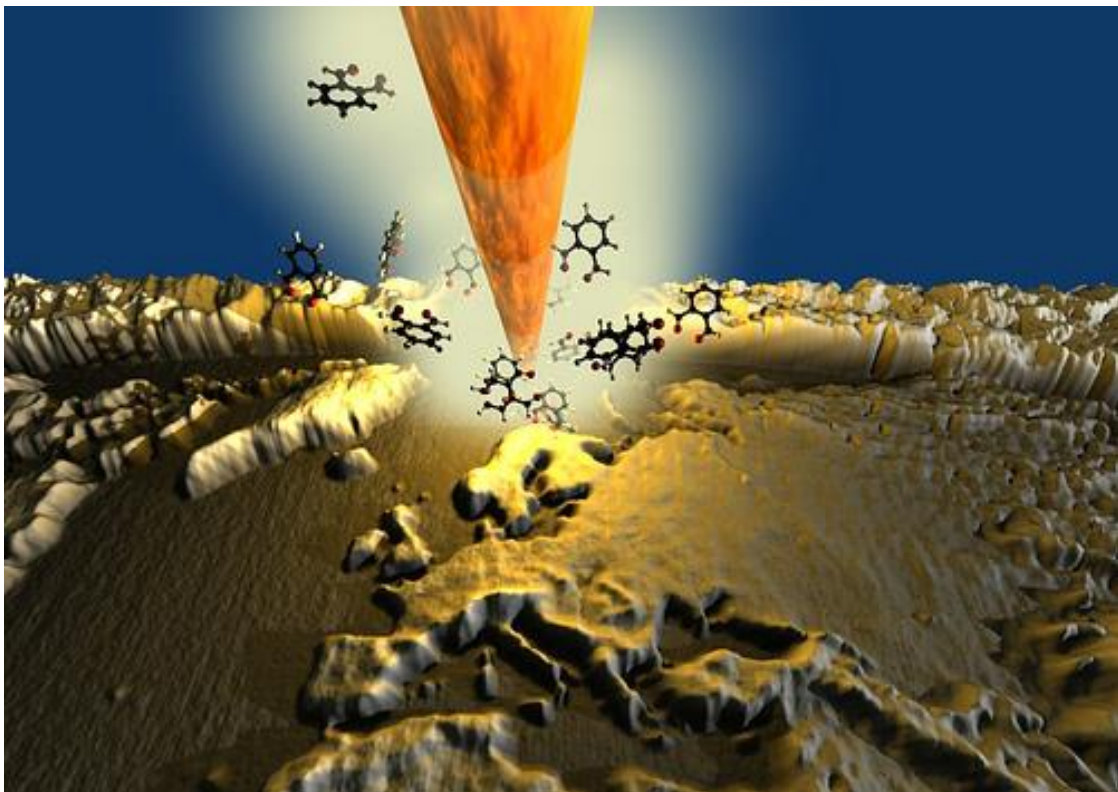
<sup>1</sup> “*There's plenty of room at the bottom*” est le titre du discours de Feynman.





*Figure 1 – Le 11 novembre 1989, Eigler et son équipe utilisent un microscope fabriqué sur mesure pour inscrire les lettres IBM avec 35 atomes de xénon. [2]*

L'évolution des techniques est incessante depuis, et en 2010, IBM imprime une carte du monde en relief sur une surface de polymère équivalente à un millième de grain de sel [3] (Figure 2). Cette carte mesure  $22\ \mu\text{m}$  par  $11\ \mu\text{m}$ , et « pour ce qui est du relief, 1 kilomètre correspond à  $8\text{nm}$ . Elle est composée de 500 000 pixels de  $20\text{nm}^2$  et a été créée en seulement 2 minutes et 23 secondes » [3].



*Figure 2 – Reconstitution 3D d'une nano-pointe de silicone chauffée inspirée d'un MFA qui cisèle la matière d'un substrat pour créer une carte 3D du monde. [3]*

Le terme « nanotechnologies » quant à lui, dont le préfixe « nano- » provient du grec νόμος « nain » et représente  $10^{-9}$  dans le système international (soit un milliardième de mètre dans le système métrique, puisqu'ici le préfixe fait référence à la taille des particules), est attribuable à un Professeur de l'université de Tokyo. Il a par la suite été popularisé par Eric Drexler en 1986 dans son livre *Engines of creation. The coming era of nanotechnology* [4]. Ce dernier proposait de s'inspirer des systèmes biologiques pour créer des assembleurs moléculaires encore plus perfectionnés que ceux que possèdent les cellules vivantes, et imaginait certaines applications ainsi que des conséquences, parfois catastrophiques, pour nos sociétés.

Pour mieux comprendre le développement qui en a été fait depuis, nous allons commencer ici par définir les nanotechnologies (1), puis approcher les propriétés des matériaux qui en sont issus (2) et les techniques pour les obtenir (3), avant de citer leurs différents domaines d'applications, pour enfin aborder les points clés liés à leur développement en Europe (4).

## 1. La définition des nanotechnologies

Plusieurs définitions sont données des nanotechnologies. Les premiers à s'y être intéressés, les États-Unis d'Amérique, ont lancé un programme de développement des nanotechnologies, le *National Nanotechnology Initiative* dès l'année 2000 par le Président Bill Clinton, dans le cadre duquel les nanotechnologies sont définies comme « *la compréhension et le contrôle de la matière à l'échelle nanométrique, à des dimensions d'environ 1 à 100 nanomètres (nm), à laquelle des phénomènes uniques permettent de nouvelles applications. Comprenant les nanosciences, l'ingénierie et la technologie, les nanotechnologies incluent la mesure, l'imagerie, la modélisation et la manipulation de la matière à cette échelle de grandeur* ». [5]

Les nanosciences sont les sciences fondamentales consacrées à l'étude des phénomènes observés dans les structures et les systèmes à l'échelle atomique, subatomique, moléculaire et macromoléculaire, et les nanotechnologies en sont l'application, qui permettent le design, la caractérisation, la production et l'application de structures, objets et systèmes par contrôle de la forme et de la taille à une échelle nanométrique [6].

Du point de vue de l'Union Européenne, ce sont en fait les nanomatériaux – et non les « nanotechnologies », terme qui englobe trop de notions – qui sont définis en vue de la

règlementation et de la recherche autour des nanotechnologies : sont compris dans ce cadre les « matériaux naturels, formé accidentellement ou manufacturé et dont au moins une dimension externe se situe entre 1 nm et 100 nm. » [7]; La nanotechnologie selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments, (*European Food Safety Authority* ou EFSA) est un « domaine des sciences appliquées et des technologies impliquant le contrôle de la matière à l'échelle atomique et moléculaire, normalement en deçà de 100 nanomètres » [8].

Pour visualiser ce que représente l'échelle nanométrique, il y a un rapport de grandeur de  $10^8$  qui est équivalent entre le diamètre d'une molécule (0,3nm pour une molécule d'eau) et d'une pomme, qu'entre la pomme et la planète Terre (Figure 3 ci-dessous).

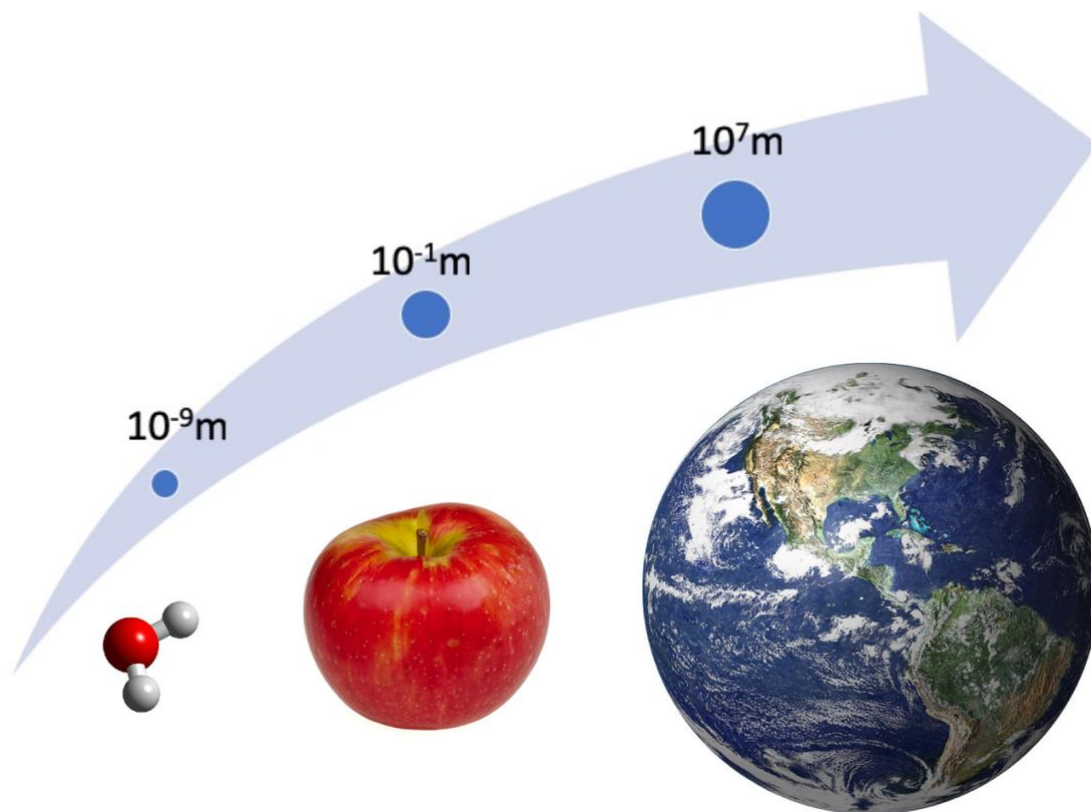


Figure 3 – Ordre de grandeur d'une molécule, d'une pomme et de la planète Terre.

Tout comme des principes physiques différents de ceux que l'on connaît à l'échelle humaine peuvent régir les interactions des planètes et des systèmes astraux, ce changement de dimension dans le sens inverse a aussi des conséquences sur le comportement des objets de taille nanométrique, et sur les lois de la physique qui s'y appliquent.

## 2. Les propriétés de la matière à l'échelle nanométrique

Ce qui rend les nanotechnologies si spéciales tant dans l'étendue des possibilités qu'elles offrent que dans les incertitudes qu'elles suscitent, ce sont les propriétés de la matière à l'échelle nanométrique. Le nanomètre est une grandeur frontière entre deux types de lois physiques : les lois « classiques » dont nous avons l'habitude à l'échelle humaine ou macroscopique, et les lois quantiques, majoritaires à l'échelle des particules élémentaires. Le fait de changer de taille de particules va donc entraîner une modification de leur comportement suivant les lois qui s'appliquent majoritairement, avec des conséquences directes sur leurs propriétés de conductivité électrique, de perméabilité magnétique, de fluorescence, ou leur réactivité chimique [9] en faisant varier le point d'ébullition, la solubilité, ou l'activité catalytique [1].

L'une de ces propriétés des nanoparticules est exploitée depuis l'antiquité : les nanoparticules de cuivre par les Celtes et les Romains, d'argent au Moyen-Âge en Occident, ou d'or à la Renaissance ont permis de fabriquer des céramiques, des verres et des vitraux de toutes sortes de couleurs. Selon l'état d'oxydation de ces ions métalliques, le spectre de longueurs d'ondes absorbées sera différent, permettant par diffraction ou par absorption de colorer le verre transparent dans lequel ces métaux sont ajoutés et de créer des vitraux très colorés que l'on peut encore observer dans les cathédrales, ou des objets dont la couleur varie en fonction de l'exposition lumineuse comme la coupe de Lycurgue datant du IV<sup>e</sup> siècle, visibles en Figure 4.

Un autre phénomène clé de la mécanique quantique est l'effet tunnel, qui est « *un phénomène nanoscopique dans lequel une particule enfreint les principes de la mécanique classique en pénétrant une barrière de potentiel plus grande que sa propre énergie cinétique* » [10]. Outre les applications en nanoélectronique, cette propriété a permis directement le développement des nanotechnologies puisqu'elle est à la base du microscope à effet tunnel. Les effets quantiques résultent en une modulabilité de la matière que l'on pourra exploiter en ajustant ses propriétés en fonction de ce que l'on cherche à créer, comme la couleur de fluorescence, qui permet par exemple d'utiliser les particules comme marqueur à différentes fins. Les nanoparticules d'or colloïdal illustrent le phénomène de modulabilité en prenant une couleur violette ou rouge à la place de celle que l'on connaît à ce métal. C'est le mouvement des électrons, restreint lorsque le métal est sous forme de nanoparticules, qui change les



propriétés optiques du matériau, ce qui va avoir plusieurs applications directes dans divers domaines scientifiques [11].



Figure 4 – Utilisation des propriétés optiques des nanoparticules il y a plusieurs siècles. En haut, la coupe de Lycurgue dont la couleur change selon d'où elle est éclairée [12]. En bas, Le vitrail en rosace de la cathédrale Notre Dame de Paris [13]

Une autre particularité de l'échelle nanométrique est que la surface totale des objets, ainsi que le rapport entre la surface et le volume des objets nanoparticulaires, vont créer une différence de réactivité par rapport à l'échelle macroscopique. La proportion d'atomes directement présents en surface d'un matériau est largement supérieur à l'échelle nanométrique : « dans un centimètre cube de matière, un atome sur 10 millions se trouve à la surface, mais dans un nanomètre cube, près de 80 % des atomes se situent à la surface » [1]. Ces atomes affleurants rendent la surface plus réactive grâce aux interactions possibles avec une proportion bien supérieure d'atomes de l'objet, ce que l'on peut illustrer avec la Figure 5 ci-dessous : la surface d'un cube d'1 cm de côté est de 6 cm<sup>2</sup>, mais s'il est découpé en cubes de 1nm de côté, la surface développée est alors de 60.10<sup>6</sup> cm<sup>2</sup>. Le rapport entre la surface et le

volume ou le poids est déterminant dans de nombreux comportements d'un objet, notamment sa capacité à flotter et à se déplacer dans un liquide ou un gaz.

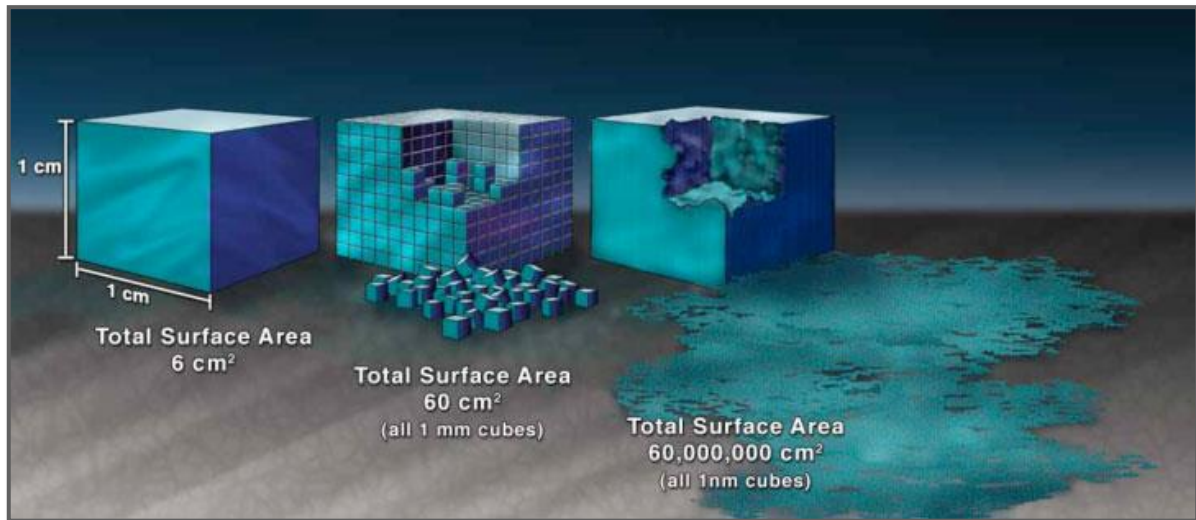


Figure 5 – Augmentation de la surface relative d'un matériau nanostructuré [1]

Toutes ces particularités confèrent aux nanostructures des propriétés qui étaient peu exploitées jusqu'à ces découvertes, mais qui inspirent désormais au monde de la recherche une infinité de possibilités. Une fois le champ des nanotechnologies à portée, les sources d'inspiration pour créer de nouveaux matériaux et objets sont multiples : provenant de la nature par biomimétisme ou de la science-fiction, les idées d'applications qui dépassent les lois de la physique classique ne manquent pas, et les méthodes pour obtenir des nanostructures et des systèmes complexes vont alors être développées.

### 3. Les inspirations et méthodes de fabrication

Dans la conception et la fabrication de nanotechnologies, deux approches opposées et complémentaires sont utilisées, illustrées en figure 6 : la première est une voie ascendante, dite *bottom-up*, et consiste à partir de structures élémentaires pour construire atome par atome ou molécule par molécule la nanostructure voulue ; la seconde est la voie descendante, dite *top-down*, et consiste à partir de blocs de matière et à la subdiviser selon un schéma précis afin d'obtenir des structures à dimension nanométrique. La fabrication par voie ascendante s'inspire pour partie de ce que nous observons déjà dans le vivant pour concevoir des machines moléculaires inspirées de la biologie, ou de créer des systèmes capables « *d'assembler les atomes entre eux, puis les molécules, en s'appuyant sur des procédés physiques, chimiques ou mécaniques* » [14]. Si l'assemblage de matière par des procédés imitant la biologie reste moins

répandu car plus complexe comparé aux procédés chimiques, physique et mécanique, ils ne cessent de se développer depuis les années 2000.

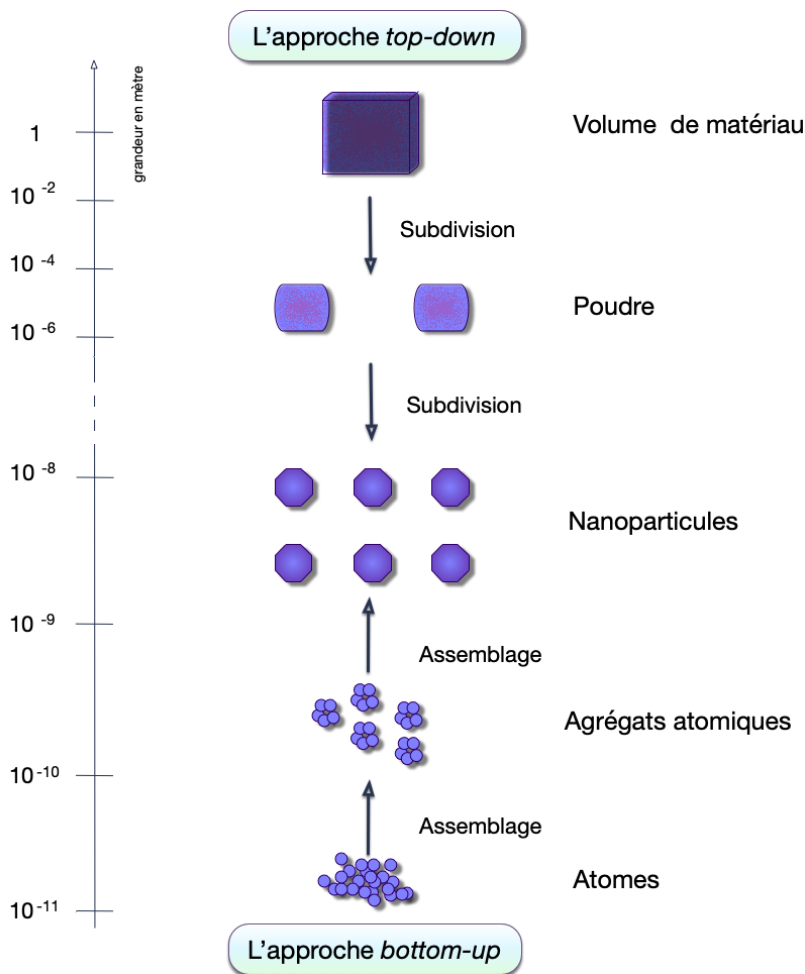


Figure 6 – Schématisation des approches bottom-up et top-down.

Nous allons voir d’abord quelques-unes des sources d’inspiration naturelles pour la création de systèmes nanométriques (3.1), puis des méthodes de conception correspondant à chacune des deux voies de fabrication : les approches *top-down* (3.2), et *bottom-up* (3.3).

### 3.1. La bioinspiration et le biomimétisme

De nombreuses structures nanométriques aux propriétés saisissantes sont présentes dans la nature, en particulier sur des animaux et végétaux qui nous entourent. C’est en les observant de près pour tenter de comprendre l’origine de ces propriétés que les chercheurs ont compris que la nanostructure était essentielle. Quelques exemples évocateurs permettent d’illustrer le potentiel de cette source d’inspiration.



### a. Les pattes de geckos

L'un des plus connus est celui des pattes de geckos qui permettent à ces reptiles arboricoles de grimper sur des surfaces fortement inclinées et lisses, y compris verticales voire même à plus de 90°. Ils doivent cette faculté à leurs *setae* sous les doigts, sortes de coussinets si adhérents sur les surfaces qu'ils peuvent supporter le poids de l'animal. Ces structures se subdivisent en sétules de 200 à 500 nm qui engagent des interactions électrostatiques [15] et des forces de Van der Waals avec les supports, dont la somme est suffisante pour permettre aux geckos de se déplacer ou de rester en suspension sous une surface [16] (Figure 7). Cette particularité tente d'être reproduite pour des utilisations civiles et militaires, mais deux inconvénients majeurs se posent pour le moment : le fait que les *setae* artificiels s'usent et ne se régénèrent pas comme ceux de l'animal, et le fait que pour décrocher une patte, les sétules peuvent changer d'orientation plus de 10 fois par seconde avec un mouvement en arrière des doigts, ce qui est difficile à reproduire artificiellement, même plus lentement [17].



*Figure 7 – En haut, à gauche : un gecko sur une paroi verticale [18] ;*

*A droite, la patte d'un gecko avec ses coussinets adhésifs [19] ;*

*En bas, à gauche : les nanostructures qui permettent l'adhésion [20] ;*

*A droite : Un étudiant de Stanford grimpe sur une paroi verticale en verre grâce à des gants imitant la nanostructure des pattes de gecko [21].*



## b. Les feuilles de lotus

L'« Effet Lotus » est un phénomène inspiré de la plante du même nom, qui a la propriété d'être hyperhydrophobe et garde ses feuilles propres grâce au ruissellement de l'eau qui entraîne les dépôts solides avec elle (Figure 8). Cette propriété a été observée par Wilhelm Barthlott et Christoph Neinhuis de l'Université de Bonn, et mise en relation avec leur structure dès 1997 [22]. « *Chaque feuille est couverte d'une rangée de minuscules bosses de 5-10  $\mu\text{m}$  de haut et espacées de 10-15  $\mu\text{m}$ . Cette surface inégale est recouverte de cristaux cireux hydrophobes, d'environ 1nm de diamètre* » [23]. Ce principe, transposable à d'autres matériaux, à condition de résoudre entre autres les problèmes d'évaporation ou de stagnation de l'eau, a ouvert la porte à diverses applications commerciales, sur des textiles, des matériaux de construction, des peintures, des verres de lunettes ou des miroirs antibuée, ainsi que dans la confection de matériaux anti-infectieux en médecine. En allant plus loin que la construction de nano-piliers, l'Université de Bonn et l'entreprise BASF ont mis au point en partenariat un aérosol qui permet d'ajouter une surface imperméabilisante grâce à l'association de cires, de nanoparticules et de polymères hydrophobes, qui permettent l'auto-organisation des nanostructures sous forme de nano-piliers lors du séchage [24].

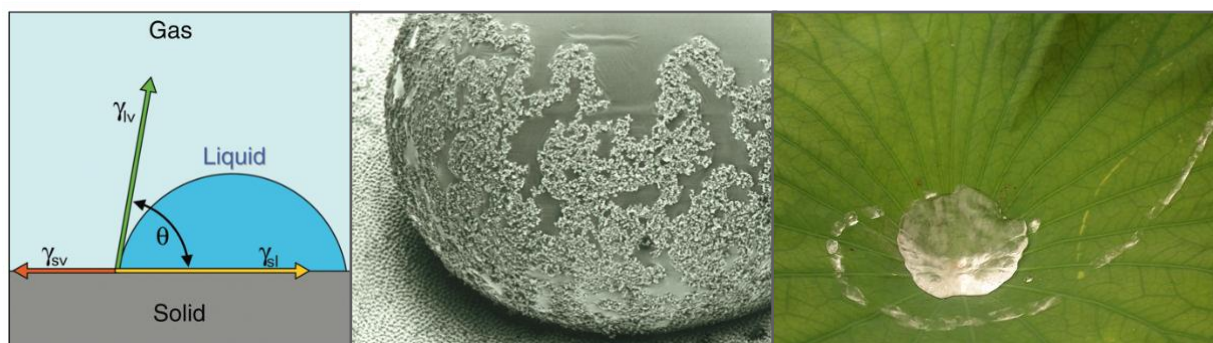


Figure 8 – L'hyperhydrophobicité de la feuille de lotus :

- A gauche, le schéma d'une goutte d'eau sur une surface classique selon l'équation de Young. Dans l'effet Lotus,  $\theta > 90^\circ$ . [25]
- Au centre : Une goutte d'eau sur une feuille de lotus au MEB, illustrant leur propriété d'hyperhydrophobicité utilisée pour l'auto-nettoyage.[26]
- A droite : Une feuille de lotus sur laquelle l'eau ruisselle. [27]

## c. La couleur des caméléons et les ailes de papillons

La raison pour laquelle les caméléons ont cette capacité exceptionnelle de changer de couleur trouve enfin une explication avec les nanosciences. Selon le contexte social ou environnemental, ces changements de couleur se font de façon rapide et complexe, pas

seulement par des variations de reflets ou d'intensité mais en passant par exemple du bleu au rouge. Ils changent de couleur grâce à « *la modulation active d'un maillage de nanocristaux de guanine avec une couche superficielle dense d'iridophores. De plus, des iridophores plus profond avec de plus larges cristaux reflètent une partie de la lumière, spécialement dans le proche infrarouge* » [28]. C'est la superposition d'iridophores avec des nanocristaux de guanine qui donne à ces espèces cette propriété.

Les ailes de papillons, élytres de coléoptères et certaines écailles de poissons ont aussi des propriétés optiques particulières. Les cinq niveaux d'organisation (détailés sur la figure Figure 9) qui les composent les ailes des papillons *Morpho* nous laissent observer des couleurs et des reflets présents nulle part ailleurs dans la nature ni reproduits par l'homme.

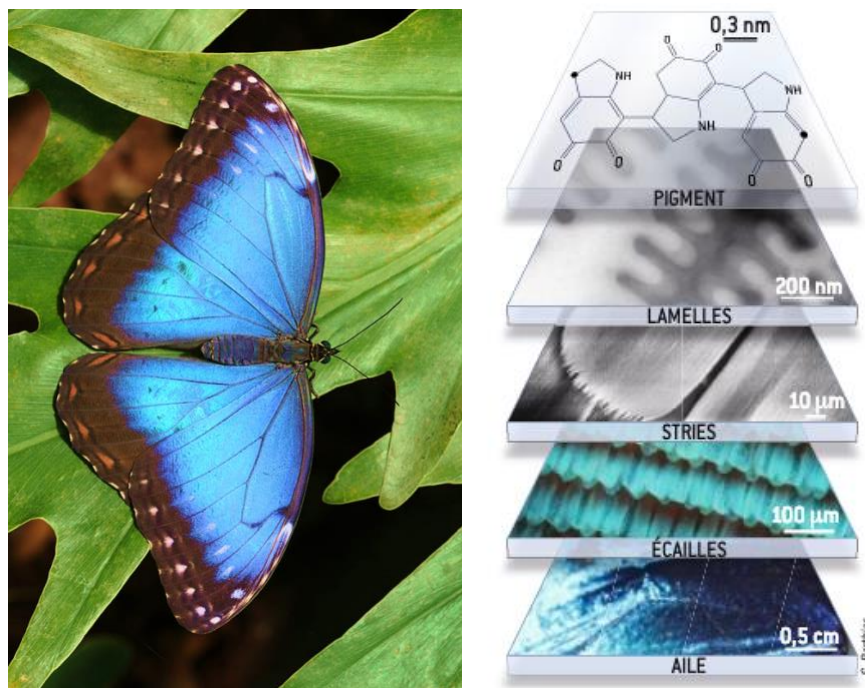


Figure 9 – A gauche un papillon Lepidoptera Morpho [29] et à droite les 5 niveaux d'organisation de l'aile de Morpho influent toutes sur sa couleur [30].

Chaque niveau de division a un effet sur la lumière : absorption, interférences, diffraction et dispersion. Ces propriétés photoniques ont plusieurs rôles : celui de capter le rayonnement solaire pour fournir à l'insecte l'énergie dont son organisme a besoin, et de rayonner pour disperser l'excès de chaleur, mais aussi de défense en détournant les reflets de la lumière pour

tromper leurs prédateurs. Cette organisation multi-échelles permet aussi une protection hydrophobe d'une grande efficacité et une optimisation de l'aérodynamie et de la résistance [30]. Parmi les applications inspirées de ces insectes nous pouvons citer des antireflets pour les verres de lunettes, des revêtements autonettoyants, et un détecteur de vapeurs. En effet, en présence d'un produit, l'indice des couches d'air entre les écailles et entre les stries est modifié, ayant pour conséquence d'en faire varier la couleur, ce qui couplé à « *une analyse des spectres de réflexion permet de distinguer la nature du produit, mais aussi sa concentration* » [30].

Le fait de recréer des structures semblables à celles que l'on peut observer chez ces espèces nécessite des technologies innovantes qui ont énormément évolué au cours des trois dernières décennies. Nous allons explorer ici les deux approches techniques de fabrication : descendante ou *top-down*, et ascendante ou *bottom-up*.

### 3.2.L'approche *top-down*

Il existe différents procédés suivant la voie descendante, dans lesquels les matériaux sont subdivisés jusqu'à l'obtention d'une structure nanométrique d'intérêt, comme nous l'avons vu en Figure 6.

La lithographie et la photolithographie sont très utilisées en électronique pour graver le dessin d'un circuit et le reproduire facilement et rapidement. Ces méthodes sont basées sur le même principe : on utilise un support pour imprimer un motif sur une couche de polymère ou une résine de silice. Après exposition à un faisceau lumineux, d'ions, d'électrons, ou de rayons ultraviolets (UV) pour la photolithographie, on obtient une résine avec le motif en positif ou négatif qui va servir de base pour graver le motif à répétition. La gravure en suivant ce masque en polymère ou en silice permet de nanostructurer une surface grâce principalement à des attaques basiques ou des attaques plasma par des ions accélérés [31]. C'est une technique par laquelle on pourra, entre autres, imiter l'hyperhydrophobicité du lotus. Le masque utilisé peut aussi être virtuel : c'est un programme qui scanne et analyse point par point où le rayon doit irradier la surface [32]. Ce type de masque est celui qui a servi à graver avec précision la carte du monde d'IBM vue en Figure 2, cette fois en chauffant une pointe à 330°C pour briser aux endroits voulus les liaisons hydrogènes qui reliaient les molécules du polyphthalaldehyde utilisé comme support [3], ce qui permet une résolution encore meilleure que par rayonnement électronique.

Il existe d'autres cas particuliers dérivés de la lithographie :

La lithographie par nano-empainte consiste à appliquer une structure 3D sur un matériau, et nécessite de travailler avec un équipement particulier, sous pression et à température proche de la température de transition vitreuse du matériau.

La lithographie par nanosphères est basée sur l'auto-organisation de sphères dans un liquide (souvent un colloïde). Les sphères vont s'arranger en laissant des interstices réguliers et vont servir de masque, puis le matériau désiré est déposé sur ce masque, et une fois ce dernier retiré, le matériau garde le motif des interstices (comme on peut le voir sur la Figure 10). Ce motif peut être modulé selon les paramètres de la surface sur laquelle les nanosphères sont déposées (comme sa charge) et la nature du colloïde, pour obtenir un motif de cristal colloïdal en deux dimensions.

La lithographie colloïdale partage ce principe, mais les formes obtenues ne sont pas forcément les points correspondants aux nanosphères, mais aussi des cônes, anneaux, trous ou « sandwiches » de différents matériaux [32]. Ces points peuvent également être la base de croissance de structures complexes en trois dimensions, comme les nanotubes de carbone.

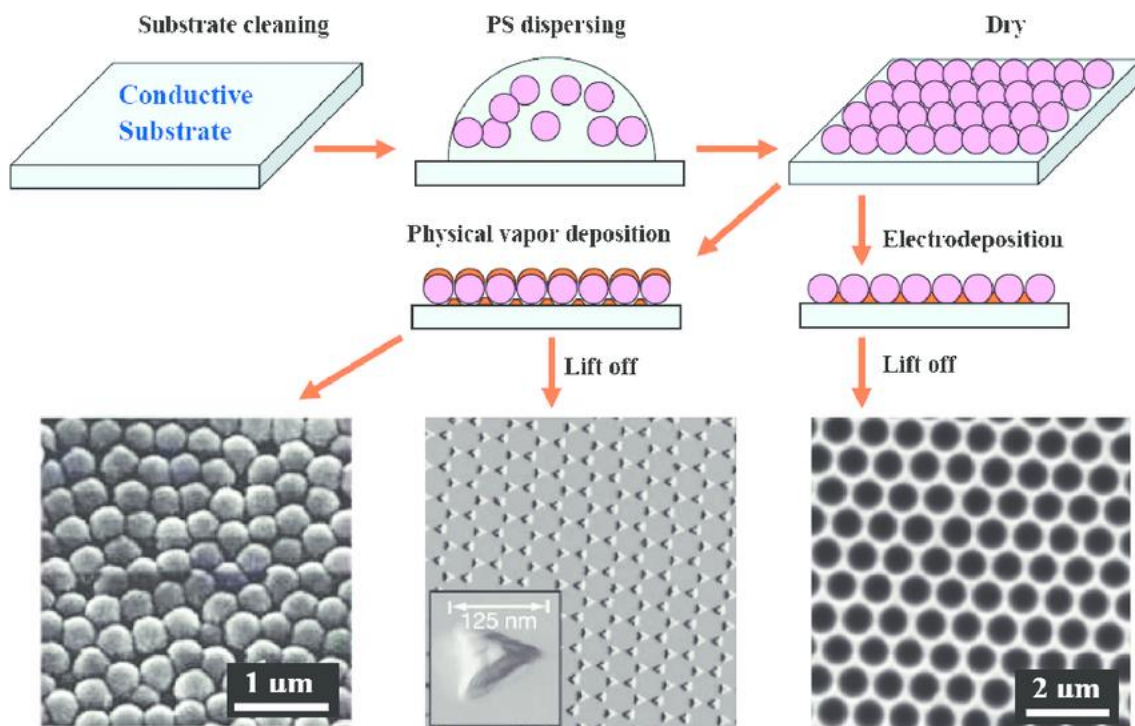


Figure 10 – Schématisation de la technique de lithographie par nanosphères [33]

Une autre méthode est l'impression par nanocontact. Elle consiste en l'application d'une étampe sur un élastomère (un poly(diméthylsiloxane) modifié afin d'être très peu déformable), pour qu'il conserve la structure qui lui est appliquée par le tampon avec une résolution de l'ordre de 50 nm [32].

Enfin, l'approche descendante peut également consister en une déformation du matériau, par étirement par exemple de « *films de cuivre et de niobium pour obtenir un conducteur nanométrique de niobium dans une matrice de cuivre* » [34] ou par laminages de feuilles de métal millimétriques jusqu'à obtenir des feuillets nanométriques.

### 3.3.L'approche *bottom-up*

Cette approche par voie ascendante est la démarche inverse, comme nous l'avons vu sur la Figure 6. Elle consiste à partir des plus petites éléments (atomes ou molécules) pour les assembler en nanomatériaux. Les techniques mises en œuvre pour assembler les atomes ou molécules à façon sont nombreuses et diverses, elles peuvent d'ailleurs s'ajouter aux méthodes précédentes, desquelles elles sont bien souvent complémentaires. Cependant, la problématique de la fabrication à grande échelle de structures nanométriques reste un enjeu de taille, toutes les méthodes ne permettant pas d'aboutir à des structures fonctionnelles en un temps compatible avec les besoins industriels. Selon le CNRS, « *un calcul simple montre qu'il faudrait plusieurs milliards d'années pour construire une simple feuille de papier par manipulation directe atome par atome, même à la vitesse d'un million d'atomes positionnés par seconde. En réalité, la fabrication des nanomatériaux passe par un contrôle précis des conditions de croissance* » [34]. Les procédés physiques, chimiques et mécaniques que nous allons présenter ici font partie de ceux qui répondent à cette nécessité.

#### a. Les procédés physiques

Parmi les procédés physiques utilisés, on peut citer le frittage, qui consiste à traiter des poudres métalliques pour en faire des pièces solides sans les fondre [35] pour fabriquer rapidement et de façon précise des structures complexes. L'élaboration de nano-poudres peut passer par une phase vapeur issue de la fusion d'un matériau, puis recueillie de façon à éviter l'agglomération ou la formation de grains solides en la refroidissant rapidement « *par collision avec un gaz neutre pour la récupérer le plus rapidement possible sur une paroi froide* » [34].

La fusion peut s'opérer par :

- « *L'effet Joule : le matériau, placé dans un creuset, est chauffé directement par le passage d'un courant électrique.*
- *L'induction haute fréquence : afin d'éviter d'éventuelles contaminations avec le creuset, le matériau est soumis à un champ magnétique haute fréquence. La configuration de ce dernier et la forme du creuset permettent à la boule en fusion de léviter.*
- *La fusion par arc ou par laser : soumis à un arc électrique ou à un faisceau laser, le matériau cible est fondu localement et s'évapore rapidement ».* [34]

Les poudres nanométriques sont déposées par couches minces grâce par exemple des techniques de dépôt physique par phase vapeur ou par la pulvérisation cathodique sur une cible chargée en ions lourds peu réactifs (d'Argon souvent). Ces ions chargés positivement sont accélérés, « *ils viennent percuter la cible et transfèrent leur énergie mécanique aux atomes qui sont pulvérisés vers le substrat. La maîtrise des conditions de dépôts (pression, état de surface et température du substrat...) permet alors la croissance de couches minces continues ou de grains à la surface du substrat* ». [34]

La croissance des agrégats d'atomes est contrôlée grâce à ces techniques par des paramètres physiques uniquement, mais d'autres types de procédés existent.

#### b. Les procédés chimiques

Des réactions chimiques permettent d'intervenir sur « *la germination, la croissance, la composition et la forme des grains* » [34] en phase vapeur, liquide ou solide. Selon les conditions, la nature chimique ou cristallographique des composés fabriqués est maîtrisée, ainsi que la densité et l'organisation des couches. Des résultats très différents peuvent ainsi être obtenus.

En phase gaz (ou vapeur) ce sont soit des champs magnétiques ou électriques, soit une activation thermique qui vont permettre la dissociation des gaz dans un réacteur, pour que les espèces présentes puissent « *réagir entre elles et se déposer en fines couches et/ou en nanograins sur le substrat* » [34]. Par exemple, par cette technique et selon le mélange de départ, le carbone peut être structuré sous forme de diamant, de graphite ou encore de nanotubes de carbone, qui ont des structures très variées alors qu'il s'agit de la même composition atomique, comme le montre la Figure 11. La première couche déposée sert de matrice et si sa structure impose un assemblage perpendiculaire à la surface, les couches suivantes vont se déposer de verticalement pour donner une structure en trois dimensions. Les nanotubes de carbones sont

le plus fréquemment fabriqués par arc de plasma, méthode qui peut être complémentaire de la dernière. Le gaz ionisé qui constitue le plasma est créé entre deux électrodes, une anode en carbone va donner des cations carbones et le nanotube va se former sur la cathode en récupérant des électrons.

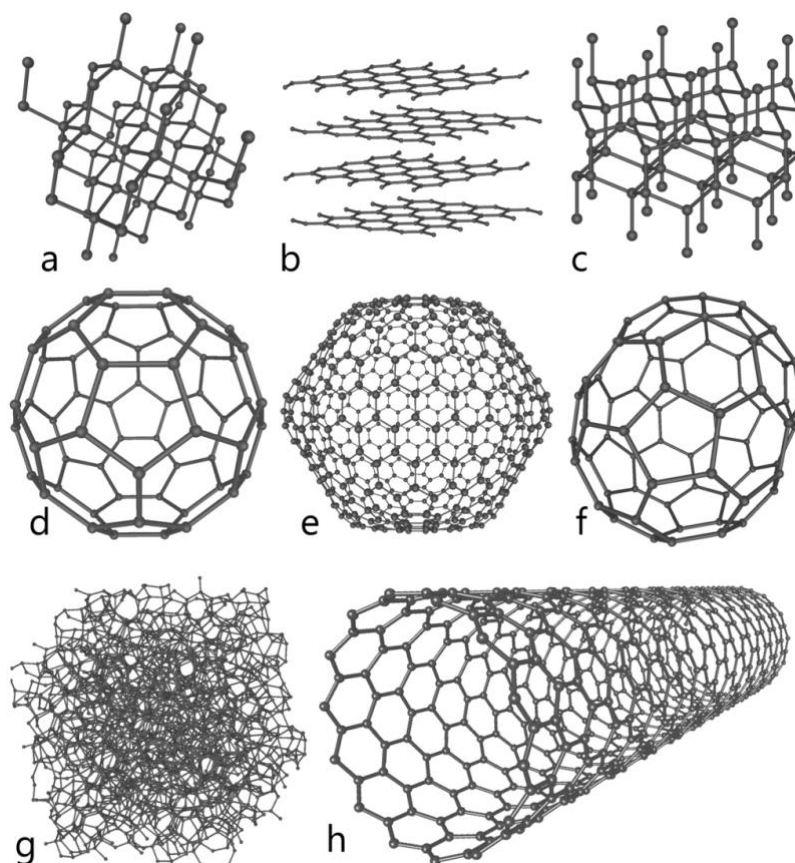


Figure 11 – Les huit allotropes du carbone :  
 (a) Diamant (b) Graphite (c) Lonsdaléite (d) C60 Buckminsterfullerène (e) C540 fullerène (f) C70 fullerène (g) carbone amorphe (h) Nanotube de carbone. [36]

En phase liquide, les nanoparticules sont produites par précipitation de réactifs dans un milieu aqueux ou organique en modifiant l'équilibre physico-chimique pour contrôler la densité et l'agrégation des particules.

La méthode de solution-gélification, appelée couramment sol-gel, permet à faible coût et à température ambiante ou chauffage modéré (20 à 150°C) « l'élaboration de nombreux composés inorganiques ou hybrides organique/inorganique dans une large variété de structures telles que des films minces, des fibres optiques, des verres monolithiques ou encore des nano-poudres calibrées » [37] par les étapes visibles sur la Figure 12.



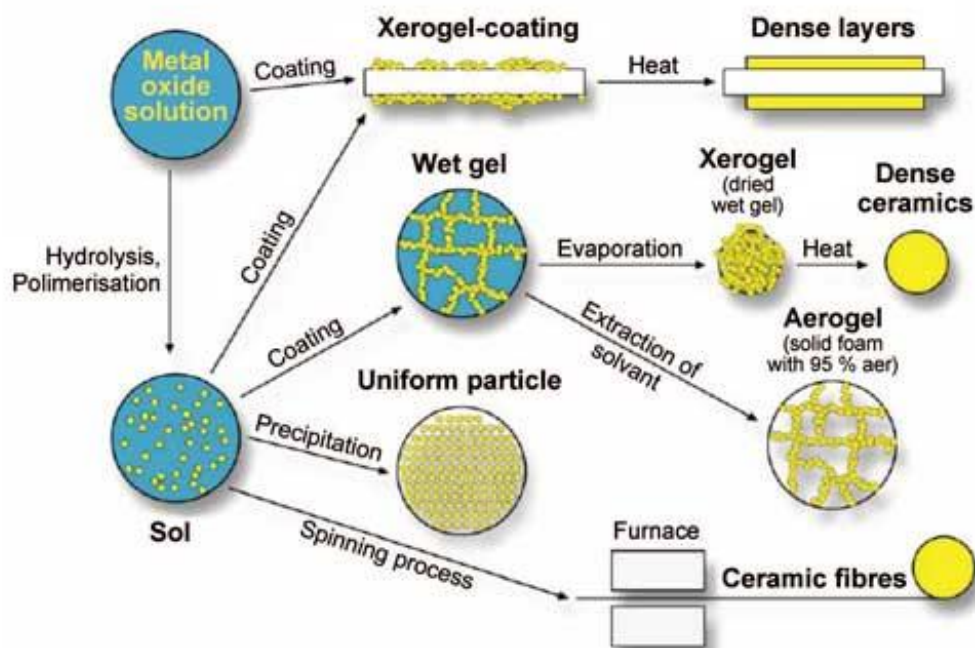


Figure 12 – Réactions et étapes du processus de solution-gélification. [38]

Il est donc possible d'obtenir des matériaux vitreux sans étape de fusion, et ainsi de couvrir des supports sensibles à la chaleur ou d'incorporer des substances organiques durant la synthèse pour obtenir des matériaux hybrides [37]. En revanche, cette technique présente l'inconvénient de pouvoir nécessiter un nettoyage important en post-traitement par chauffage ou séchage pour éliminer des composés organiques. La forme cristalline n'est pas contrôlée comme en phase gazeuse et la stabilité thermique est inférieure, mais certains matériaux ne pourraient pas être confectionnés dans les autres méthodes [38] et « *la porosité volumique, la taille des pores, la surface spécifique* » [37] restent malgré tout assez bien maîtrisées.

#### c. Les procédés mécaniques

La mécanosynthèse (ou broyage à haute énergie) permet sans fondre les matériaux de départ de créer des grains à structures nanométriques. Ils sont broyés à sec ou en présence d'un agent de contrôle, et permettent de donner à l'alliage de poudres « base » (aluminium ou nickel) des propriétés particulières de résistance ou de perméabilité notamment en changeant la façon dont les particules vont s'agréger [39] mais aussi en rendant amorphe un mélange de poudres qui aurait été réactif autrement [34].

#### d. Les machines moléculaires

La dernière possibilité de fabrication, bio-inspirée, consiste à laisser des machines moléculaires se charger d'assembler les atomes ou molécules selon des structures complexes



précises. L'auto-assemblage est la façon dont les éléments s'organisent en biologie, et peut être reproduit pour de très petites structures grâce à une programmation [40]. On peut « *pré-organiser une "clef" dans une molécule pour une "serrure" dans une autre et à proximité l'une de l'autre, les deux molécules vont s'assembler selon la géométrie programmée* » [32]. La capacité des brins d'acide désoxyribonucléique (ADN) à s'auto-organiser est exploitée en « nanotechnologie ADN », et a par exemple servi à créer des boîtes ADN, qui peuvent s'ouvrir si l'environnement rassemble certains paramètres ou avec une clé spécifique pour libérer leur contenu, ce qui ouvre de potentielles applications en nanothérapies [32].

Par ce type de méthode, des nanovéhicules de plus en plus complexes ont pu être mis au point : d'abord une nanobrouette, puis des nanovoitures (dont une course internationale a même été organisée à Toulouse en 2017 [41]) qui sont constituées de molécules qui s'auto-assemblent et s'articulent de façon à remplir leur rôle de roue ou de châssis. Pour le moment, elles sont pilotées grâce à des microscopes à effet tunnel, à  $10^{-10}$  mbars et 4°K, ce qui constitue des conditions extrêmes très contraignantes. Mais les projets des laboratoires qui les ont conçues espèrent pouvoir les faire évoluer dans d'autres milieux (gels, liquides, membranes cellulaires...) et par des moyens moins contraignants, par exemple grâce à un capteur sur le véhicule pour le télécommander [41] et un moteur qui serait capable de transformer l'énergie reçue en travail, ou même d'en stocker assez pour avoir une certaine autonomie [42]. Sur d'autres nanovoitures, une zone de chargement optimisée est à l'étude afin de pouvoir transporter des molécules passagères [43], potentiellement d'intérêt thérapeutique.

#### 4. La stratégie européenne

Fortes de nombreuses approches et méthodes de fabrication, les nanotechnologies ont trouvé de nombreux domaines d'application. Les promesses de la physique quantique et de la forte réactivité de la matière en ont fait un pôle de recherche et d'innovation technologique qui n'a cessé de croître depuis le début des années 1990, aux États-Unis d'abord, puis dans l'Union Européenne, au Japon et en Chine [1].

Les principaux domaines d'application en termes de nombre de produits commercialisés sont les transports, la photonique, les outils et matériaux manufacturés, les technologies de l'information et de la communication (TIC), la santé, l'environnement, l'énergie et la construction, dans les proportions visibles sur la Figure 13.

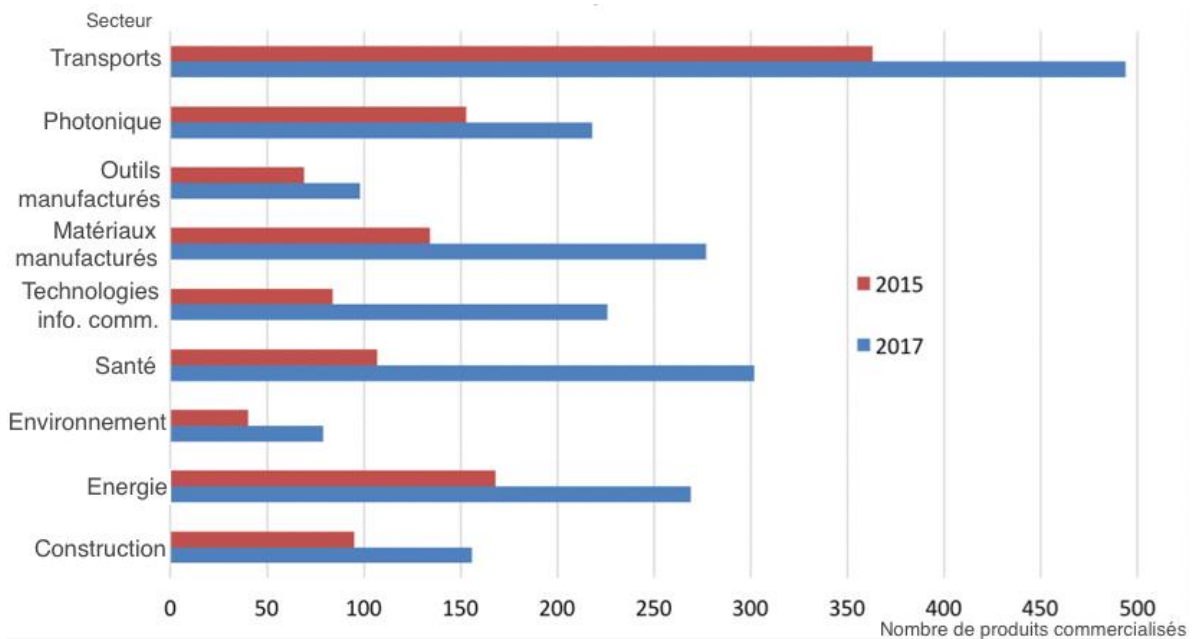


Figure 13 – Nombre de produits dans les différents marchés d'application des nanotechnologies, en 2015 et 2017. La plus grande augmentation relative concerne la santé.[44]modifiée.

Certains domaines incluent plusieurs sous-secteurs : la catégorie des produits manufacturés comprend celles des instruments de manipulation, microscopes ou matériel de nanolithographie, des aérogels, membranes, nanotubes de carbone ou composites. Ces outils et matériaux sont ensuite utilisés dans la fabrication et la transformation de produits variés.

Dans l'alimentation d'abord, ils sont utilisés comme agents conservateurs, ou modifiant l'aspect ou la couleur de l'aliment, ainsi que dans les emballages en particulier pour limiter la prolifération microbienne. Des matériaux sont aussi développés pour servir de détecteurs de composés chimiques ou de bactéries afin de connaître l'état de conservation du produit. En cosmétique, des nanoparticules sont utilisées comme conservateurs, agents de texture et stabilisants, et en particulier dans la protection contre les rayons UV. Dans l'industrie textile, ce sont surtout les propriétés autonettoyantes et imperméabilisantes qui sont utilisées, mais aussi ignifuges, phosphorescentes, ou pour améliorer la tenue des couleurs, et pour augmenter la résistance des matériaux notamment du matériel professionnel et des textiles et accessoires de sport.

La prise de conscience du potentiel des nanotechnologies par l'Union Européenne (UE) au début des années 2000 a conduit à un fort renforcement de la collaboration entre les différents acteurs de leur développement afin de ne pas se laisser distancer par les Etats-Unis, faisant de ce domaine une des priorités d'actions pour l'UE. Pour favoriser une dynamique d'innovation collaborative et avisée, cette dernière articule ses actions autour de différents

points, qui ont évolué au cours des différents plans d'action. D'abord le NanoAction Plan 2005-2010, puis celui de 2010-2015, et les programmes cadres de la recherche FP7 (Seventh Framework Programme) puis Horizon 2020. Les grands objectifs restent les mêmes au cours du temps, et nous allons détailler les principaux ci-après : favoriser la recherche (4.1), son association aux acteurs industriels afin de concrétiser l'innovation (4.2), considérer l'éducation comme levier de développement (4.3) renforcer les moyens humains et les infrastructures pour une collaboration européenne et produire des normes et un cadre de protection de la propriété intellectuelle (4.4), en intégrant les attentes et les préoccupations sociétales (4.5) et la protection de la santé, des consommateurs et de l'environnement par l'évaluation du risque et la réglementation (4.6) [45].

#### 4.1.La recherche

C'est tout d'abord la recherche fondamentale à l'échelle nanométrique qui est encouragée, et avec elle l'émergence des nanostructures passives comme des matériaux de recouvrement, puis des nanostructures actives, avec des composants électroniques, des capteurs, des structures adaptives. Avec le plan NanoAction 2 à partir de 2010, ce sont des systèmes intégrés, plus complexes et interdisciplinaires, et des nanosystèmes moléculaires qui font leur apparition grâce au design atomique. Depuis 2015, les nanotechnologies dont le développement est encouragé sont de plus en plus complexes, avec la nanobioinformatique, ou des systèmes cognitifs nanométriques. Avec le temps, les programmes de recherche se sont concentrés de plus en plus sur la pertinence industrielle et le rapprochement des deux secteurs, en soutenant la recherche sur des sujets ciblés par les besoins industriels, et des programmes liés à l'analyse et la maîtrise des risques qui en découlent. Ce point s'illustre aussi par le fait que le programme cadre de recherche Horizon 2020 consacre 20% de son budget total (qui est de plus de 70 milliards d'euros, soit environ 14 milliards d'euros) aux petites et moyennes entreprises afin de favoriser l'arrivée sur le marché des applications de la recherche [44]. Ce sont 8,8% du budget total qui sont consacrés aux nanotechnologies, pour 11% du total des projets financés par le programme.

Entre 2000 et 2016, le nombre de publications relatives aux nanotechnologies dans l'Union européenne et les pays de l'EFTA est passé de 27 000 à 55 000 par an. Malgré cette augmentation en nombre, en 2000 ce chiffre représentait 40% des publications totales tous pays confondus sur le sujet, alors qu'en 2016 il représente une proportion moindre, seulement 26%

des publications mondiales, comme l'illustre la Figure 14 avec le secteur des technologies de l'information et de la communication, qui reflète la situation globale.

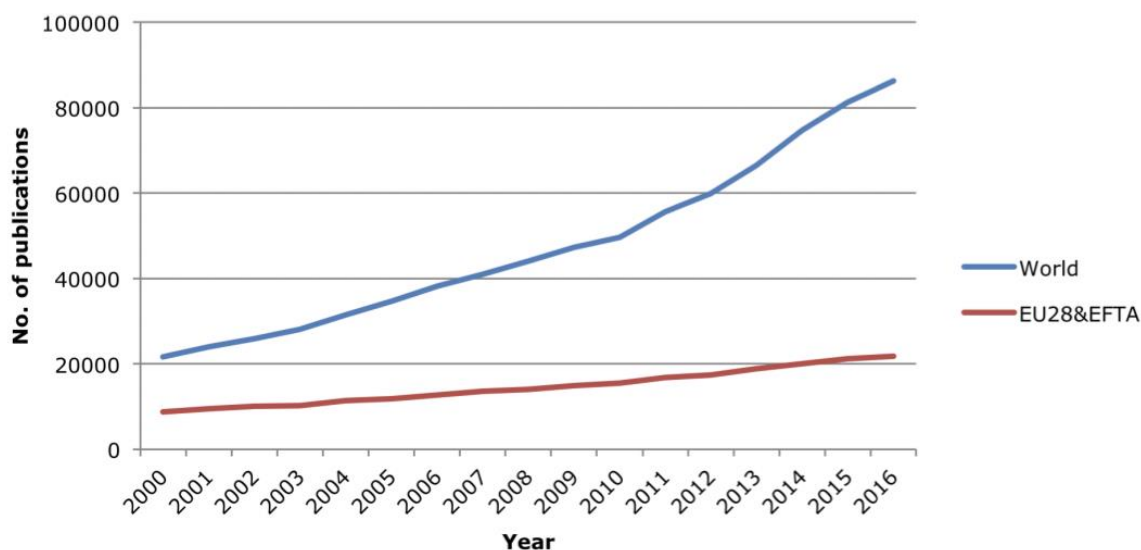


Figure 14 – La proportion de publications annuelles des pays de EEE passe de 40% à 25% du total des publications dans le monde entre 2000 et 2016 dans le secteur des TIC. [44]

Il s'agit donc d'un domaine dans lequel la recherche est toujours en croissance en Europe, mais la part de cette dernière dans le total des contributions diminue, notamment face à l'augmentation des publications en Chine.

## 4.2.L'innovation industrielle

L'objectif affiché des plans d'actions pour le développement des nanotechnologies est avant tout la collaboration des secteurs publics et privé. Les innovations clés ont été identifiées par un groupe d'experts pour favoriser le développement et la maîtrise industrielle de ces technologies émergentes clés, qui sont « *la photonique, la microélectronique, la nanoélectronique, les nanotechnologies, les matériaux avancés, les systèmes de fabrication et de transformation avancés et les biotechnologies* » [1]. Des actions de coordination comme ERA-NET sont mises en œuvre et des actions de valorisation de la recherche et de transfert technologiques sont appuyées au niveau européen et national, tout en promouvant un terrain propice à l'innovation, comme le financement de la recherche dans les petites et moyennes entreprises et une politique fiscale qui leur est favorable [46]. Ces incitations au transfert technologiques et à l'innovation industrielle se traduit par des demandes de brevet dans les différents secteurs concernés par les nanotechnologies, effectuées par des acteurs universitaires comme privés. Les pays de l'Union Européenne et de l'Association européenne de libre-

échange (EFTA) – qui forment ensemble l’Espace Économique Européen (EEE) – ont déposé entre 14 et 23% des demandes entre 1993 et 2013 dans le monde selon le secteur (comme exposé par la Figure 15), que ce soit auprès de l’Office européen des brevets, de celui des États-Unis, ou de l’Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

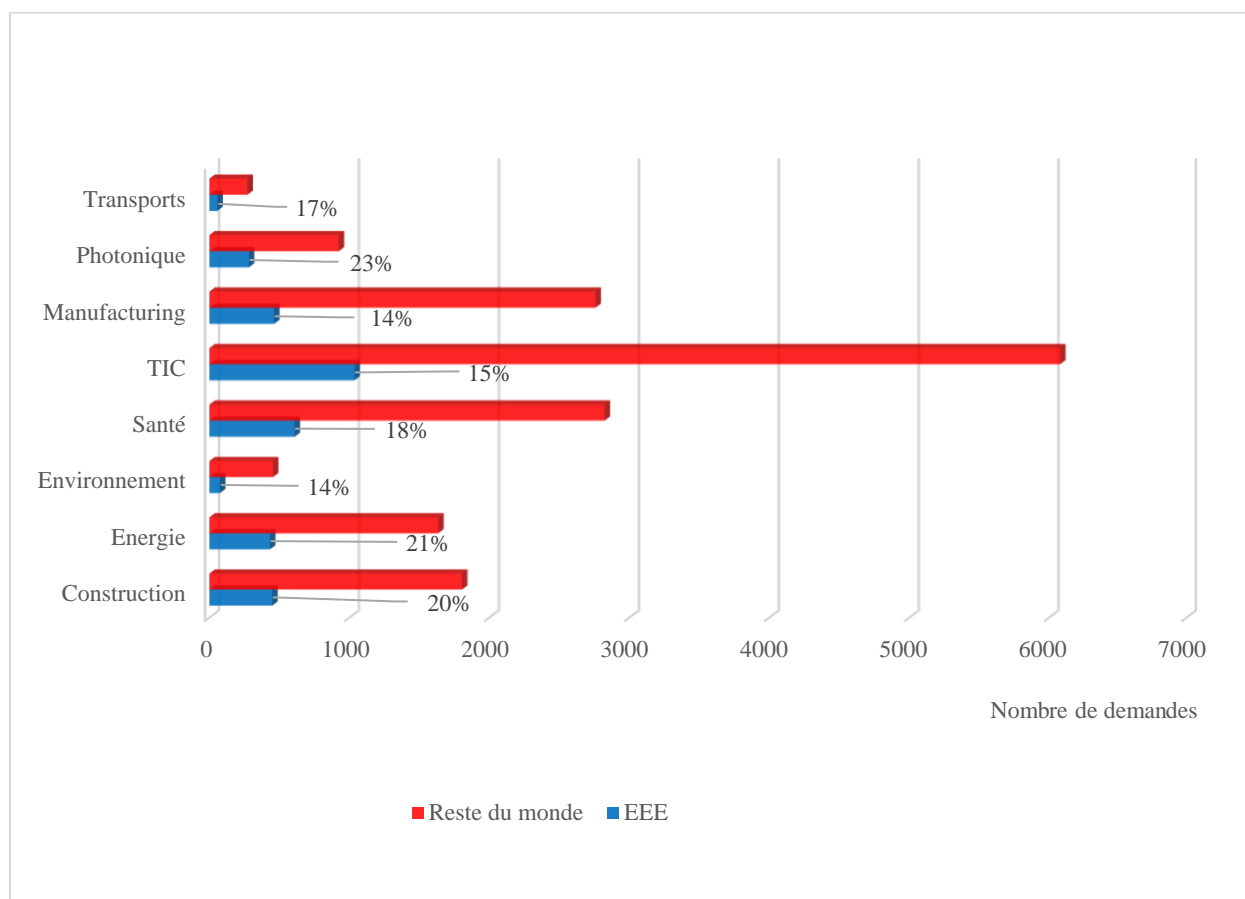


Figure 15 – Nombre de demandes de brevet dans les différents secteurs des nanosciences et nanotechnologies entre 1993 et 2013, dans l’EEE et le reste du monde. Le pourcentage visible sur l’histogramme correspond à la proportion de dossier déposés par des pays de l’EEE sur le nombre total de demandes. Graphique construit à partir des données de NanoData landscape compilation : update report, 2017 de la Direction générale pour la recherche et l’innovation pour la Commission européenne [44].

### 4.3.L’éducation

Devant les enjeux d’avenir qui représentent les nanotechnologies, l’éducation aux nanosciences et technologies apparaît comme un point stratégique du développement. Des programmes sont mis en place afin d’intéresser et d’éduquer le grand public aux innovations en matière de nanotechnologies. NANOYOU [47] condense des ressources éducatives et de vulgarisation scientifique, proposant des outils pour apprendre de façon dynamique, expérimentale et collective. Par ailleurs, un Observatoire européen des nanomatériaux

(l'EUON) a été créé afin de mettre à la disposition de tous des informations sur les nanomatériaux et leurs utilisations [48]. Par ailleurs, plusieurs universités à travers l'Europe proposent à présent des Masters spécialisés dans les nanosciences et nanotechnologies.

#### 4.4.L'organisation intra-européenne et l'Europe dans la coopération internationale

Afin d'être compétitive dans l'innovation liée aux nanotechnologies et d'affirmer sa place à l'échelle internationale, l'Union Européenne passe par la répartition des infrastructures sur le territoire, avec la création de pôles d'excellence dotés de matériel de pointe et des réseaux actifs pour coordonner les initiatives et les connaissances. Cela passe également par la favorisation de programmes d'échanges et de mobilité européenne pour les étudiants et les chercheurs.

Le placement de l'Europe au sein de la coopération internationale est également primordial, et a lieu tant grâce à des programmes de recherche et des partenariats internationaux qu'à des entreprises qui déposent des brevets, conduisent des essais cliniques et commercialisent à l'international. Une attention particulière doit être portée aux pays moins avancés, afin d'éviter la création d'un écart supplémentaire dû aux progrès conséquents que promettent les nanotechnologies. Il existe en effet un « *besoin d'un dialogue international pour un développement responsable des nanotechnologies* » [46]. Une harmonisation des normes a déjà lieu à travers l'Organisation internationale de normalisation (ISO) et l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) à l'international et le Comité européen de normalisation (CEN) en Europe. Un programme de coopération entre les États-Unis et l'Union européenne, le US-EU Nanotechnology Communities of Research [49], a été lancé en 2012, il est axé principalement sur la caractérisation et l'évaluation des risques, et s'étend depuis septembre 2018 à une collaboration axée sur la nanomédecine.

#### 4.5.Les aspects sociétaux et éthiques

L'implication du grand public est d'une importance majeure dans l'émergence de nouvelles technologies susceptibles d'apporter des changements dans de nombreux aspects de la vie quotidienne. L'information est donc indispensable, ainsi que l'étude et la communication sur les bénéfices et les risques de telles innovations. Des débats et appels à contributions

publiques ont été ouvert à l'échelle européenne et parfois nationale autour de 2010, afin de connaître les craintes et les besoins en information qui résultent de l'émergence des nanotechnologies.

Les principaux sujets éthiques qui sont ressortis du débat français, qui s'est clôturé en 2010, sont le respect de la vie privée, la sécurité d'utilisation et notamment dans le secteur de la santé lors des essais cliniques, et l'amélioration humaine [50]. Le fait que ces débats et consultations publiques aient lieu alors que des centaines de produits sont déjà sur le marché a fait l'objet de vives critiques, mais il en est également ressorti l'importance d'allouer à la recherche publique les moyens nécessaires pour évaluer les potentielles toxicités et écotoxicités des nanomatériaux, ainsi que leur impact sociétal.

Se pose également la question de la contribution des industriels du secteur à la sécurité d'utilisation, la propriété intellectuelle et le secret industriel les préservant de faire part de nombreuses données sur les produits commercialisés. Certains domaines semblent plus préservés, comme la santé grâce à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les médicaments qui doit garantir la sécurité et l'efficacité du produit, mais dans ce cas, certains paramètres d'appréciation manquent : les propriétés de nanoparticules faisant encore l'objet d'exploration, et n'ayant été que peu testées sur l'humain, les risques sont difficiles à anticiper et donc à éviter, et les outils pour les évaluer sont manquants. L'échelle de temps pour aboutir à une régulation au niveau institutionnel n'étant pas comparable à celle d'une innovation industrielle si fortement encouragée, l'encadrement est en retard sur la propagation de l'utilisation. En parallèle, le point de vue selon lequel le progrès n'est possible qu'en lui laissant la liberté de s'installer affronte celui qui objecte que des précautions sont indispensables à ne pas reproduire ou commettre des erreurs qui entraîneraient de mutations sociétales irréversibles. Dans le cadre du respect de la vie privée, les craintes se cristallisent particulièrement autour de la taille des objets de télécommunication qui pourraient permettre un espionnage indétectable, et du grand nombre de données collectées par des objets nanoélectroniques présents dans tous les aspects de notre vie, de notre nourriture à nos téléphones en passant par nos vêtements, lunettes de vue et notre santé. Les applications dans le secteur de la défense, qui restent plus confidentielles, sont aussi nombreuses : des nanocristaux aux meilleures propriétés explosives, des nanodrones bio-inspirés ressemblant à des insectes, une meilleure protection des forces armées incluant des équipements textiles fonctionnalisés pour une meilleure résistance ou furtivité, l'identification des menaces biologiques, nucléaires, radiologiques et chimiques, la vision nocturne, et la communication permanente à longue portée [51]. Certains craignent que

ces technologies ne soient le prétexte à une nouvelle course à l'armement comme l'ont été les technologies nucléaires, et que les efforts dans le développement des interfaces humain-machines intégrées ne permettent d'influencer les comportements des soldats et de passer au-dessus de leurs limites physiques [52]. Cette question rejoint donc en partie le point de l'utilisation de la recherche médicale à des fins L'amélioration des facultés humaines, que nous développerons dans les enjeux éthiques des nanotechnologies dans la santé, dans la troisième partie (2.2. d).

#### 4.6.L'évaluation du risque et la réglementation

L'évaluation du risque toxicologique est un point majeur à approfondir, et les programmes cadres de la recherche en Europe, comme au niveau national, ont inclus cette dimension dans les investigations prioritaires. Le NanoSafety Cluster [53] a ainsi été créé, pour étudier en particulier les aspects de toxicologie et d'écotoxicologie, et favoriser un consensus en Europe à la fois sur les méthodes de nanotoxicologie, des outils et des modèles d'évaluation du risque, des standards, et sur la façon d'envisager l'avenir des nanotechnologies, afin de parler d'une seule voix aux organes extérieurs. Les paramètres à prendre en compte en nanotoxicologie sont dans de nombreux cas difficiles à définir, en particulier sur le long terme. Des progrès ont été faits récemment dans ce domaine, sur lesquels nous reviendrons dans la deuxième partie de ce document (en 2.1. c. La méthode d'évaluation toxicologique).

Afin de garantir la sécurité, la réglementation est un sujet clé dans l'expansion des nanotechnologies au regard de ses multiples impacts, entre autres sur les questions de sécurité d'utilisation, environnementales, économiques, et éthiques. Des revues de la réglementation applicable aux nanotechnologies ont été effectuées à la demande des institutions européennes, des modifications ont été mises en place à la suite de ces évaluations, et d'autres restent probablement à envisager. C'est le sujet dont nous traiterons dans la troisième partie (en 1.1 La réglementation En Europe).





## Deuxième partie :

# Les nanotechnologies appliquées à la santé

Le champ d'application des nanotechnologies en matière de santé est aussi diversifié que prometteur, que ce soit dans la perspective de mieux exploiter des principes actifs connus ou pour mettre au point des façon radicalement nouvelles d'aborder le traitement et le diagnostic des pathologies. Dans ce domaine, ce ne sont plus seulement la chimie ou les biothérapies qui sont à l'œuvre, mais également la robotique et les intelligences artificielles.

Les défis qui s'imposent aux scientifiques, médecins, et pharmaciens avec l'avènement des nanotechnologies sont innombrables. Des nouveautés à la fois techniques et conceptuelles s'offrent à la réalisation dans le but de rendre la pratique médicale plus sûre, plus personnalisée et moins invasive, mais aussi de dépasser notre condition génétique et notre susceptibilité aux pathologies ou à la destruction de notre organisme. Cela passe par exemple par un diagnostic génétique généralisé pour une médecine personnalisée, à la fois précise, efficace et coût-efficace ; mais aussi par des particules permettant une imagerie d'extrême précision, ou guidant les principes actifs directement jusqu'à leur cible ; ou encore le contournement des voies métaboliques afin d'optimiser l'efficacité des molécules thérapeutiques. L'évitement, par toutes ces techniques, des effets secondaires et indésirables est aussi l'un des buts recherchés. Les promesses portent également sur la restauration d'organes et de fonctions par des systèmes de remplacement fonctionnant de la même façon que nos cellules ; et l'envoi de nanorobots chirurgiens qui pourraient analyser la situation et déterminer eux-mêmes l'action la plus appropriée à mettre en place, une fois parvenus sur leur cible. Ces progrès prometteurs, qui ne semblent plus inaccessibles, proviennent d'une part des particularités des nanomatériaux : « *leur solubilité pour des molécules autrement insolubles, le transport d'entités hydrophobes, leur capacité à être multifonctionnels, à cibler de façon active ou passive, ou en tant que ligands sélectifs par la taille* » [54], et d'autre part de leur taille elle-même : ils peuvent circuler dans le corps, passer à travers les parois des vaisseaux sanguins, et interagir avec la surface des cellules ou à l'intérieur. Ce sont aussi ces propriétés qui lèvent des obstacles dans leur application, tout en soulevant de nouvelles questions, tant au niveau technique, que dans la prévision et l'évaluation des risques qu'ils engendrent.

Au cours de cette deuxième partie, nous détaillerons dans un premier temps les principales nanotechnologies développées dans le secteur de la santé (1), puis, dans un second temps, les enjeux de différentes natures qui en découlent (2).

## 1. Les applications biomédicales

Les nanotechnologies ont trouvé de nombreuses applications en santé désignées sous le terme général de nanomédecine ou nanothérapie, et comme nous l'avons vu sur la Figure 13, c'est le secteur dans lequel le nombre de produits mis sur le marché a le plus augmenté depuis 2015 [44].

Au sein de ce secteur, plusieurs aires thérapeutiques se distinguent : le traitement des cancers, des troubles cardiovasculaires, du diabète, des maladies infectieuses, des maladies inflammatoires et troubles musculo-squelettiques, et des maladies neurodégénératives et psychiatriques [55]. Pour le moment, c'est le domaine de l'oncologie qui a été l'objet de la majorité des recherches en nanotechnologies dans la santé comme le montre le cercle intérieur de la Figure 16. Il en va de même pour les produits effectivement commercialisés, visibles en Figure 17 (37).

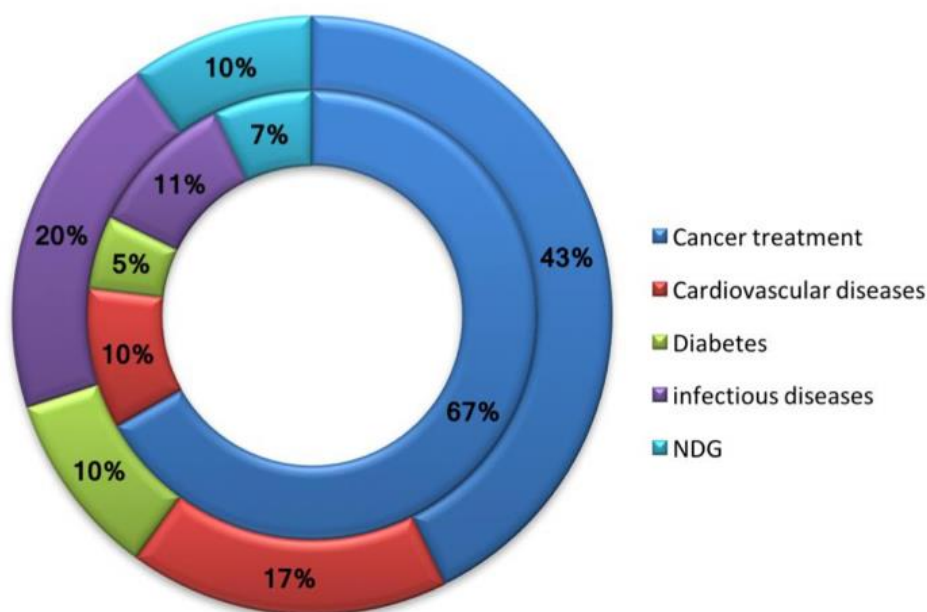


Figure 16 - Distribution du nombre de publications concernant les nanosciences et nanotechnologies dans la santé (cercle intérieur) comparé à la recherche dans la santé en général (cercle extérieur). [44]

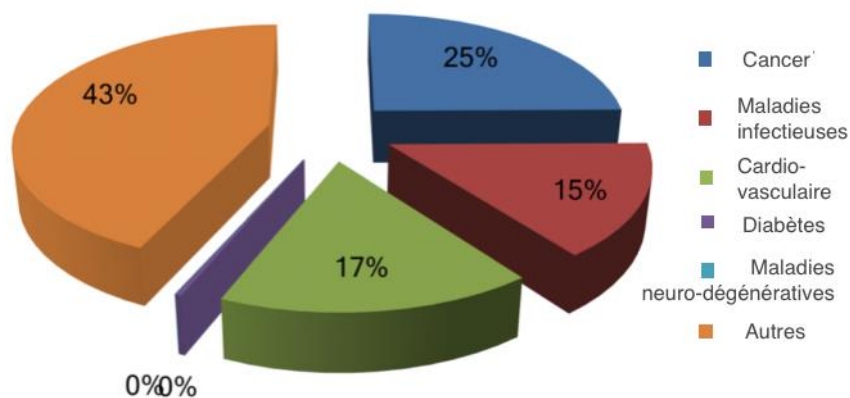


Figure 17 - Les produits issus de nanotechnologies en santé, par sous-secteurs : Les traitements des cancers, des maladies infectieuses et cardiovasculaires sont les trois sous-secteurs majoritaires. [44]

Il est également possible de distinguer ces applications selon leur statut et leur fonction dans la prise en charge : les thérapies médicamenteuses et les dispositifs médicaux (1.1), la médecine régénérative (1.2), les outils de diagnostic, d'analyse et d'imagerie (1.3), et les nanorobots (1.4). Nous allons présenter ici des exemples d'applications dans chacune de ces fonctions, à l'aide de thérapies déjà utilisées ou en cours de développement.

### 1.1. Les nanothérapies

Les nanothérapies regroupent un large éventail de vecteurs pour atteindre la cible thérapeutique (1.1.a), de dispositifs médicaux (1.1.b), de solutions nouvelles contre les agents infectieux (1.1.c), pour la vaccination (1.1.d), et comme outils de recherche (1.1.e) et qui tirent profit de multiples champs d'expertise scientifique, de la nanoélectronique à la microfluidique en passant par les biotechnologies.

#### a. La vectorisation

Les vecteurs, ou les véhicules de délivrance de médicaments (*drug delivery vehicles*) sont des nanoparticules dont les caractéristiques permettent un meilleur ciblage et donc une meilleure efficacité, en transportant soit par encapsulation, dispersion, absorption ou conjugaison de principes actifs. Ces dispositifs permettent généralement de donner à ces molécules une meilleure solubilité, et une meilleure adhésion aux surfaces biologiques, améliorant ainsi la biodisponibilité et la vitesse d'action [44]. Ces méthodes existaient déjà avant l'avènement des nanoparticules sous la forme de liposomes, micelles polymériques, dendrimères, nanocristaux, ou encore de nanoparticules d'or colloïdal, systèmes déjà utilisés dans les années 1960 et 1970. Mais l'amélioration des techniques de manipulation et de

création à l'échelle du nanomètre a grandement permis l'adaptation de ces principes à de nouvelles molécules thérapeutiques et à de nouvelles cibles ainsi que le contournement des voies métaboliques pour augmenter la durée d'action [56]. D'autres nanosystèmes font l'objet de nombreuses recherches à cette fin, comme les nanoémulsions, les nanotubes, nanofibres, nanocapsules et hydrogels.

La vectorisation est utilisée en recherche pour les thérapies à base de petits ARN interférents (siARN) : fondées sur les mécanismes de régulation génétique physiologiques et sur la découverte en 1998 des ARN interférents, ces thérapies permettent de dégrader un ARN messager et de bloquer la production de la protéine pour laquelle il code. Le contrôle de la fonction cellulaire ainsi obtenu peut être transmis de cellule en cellule et même à la descendance. Ces siARN font l'objet de recherches pour être utilisés dans « *le traitement d'infections virales, de maladies cardiovasculaires, de cancers et de troubles métaboliques* » [55]. Les principales limites de cette technique sont la faible stabilité des siARN, et le manque de spécificité pour sa cible, menant l'ARN interférent à agir y compris dans des cellules saines. Cette difficulté peut être outrepassée grâce à des structures nanoparticulaires qui délivrent ces siARN dans les cellules cibles [57] (voir la structure en Figure 18 ). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) [58] et la *Food and Drug Administration*, l'autorité de santé aux Etats-Unis (FDA) [59], ont approuvé le premier traitement de la classe des siARN contre une forme héréditaire d'amylose en 2018, le Patisiran® du laboratoire Alnylam.

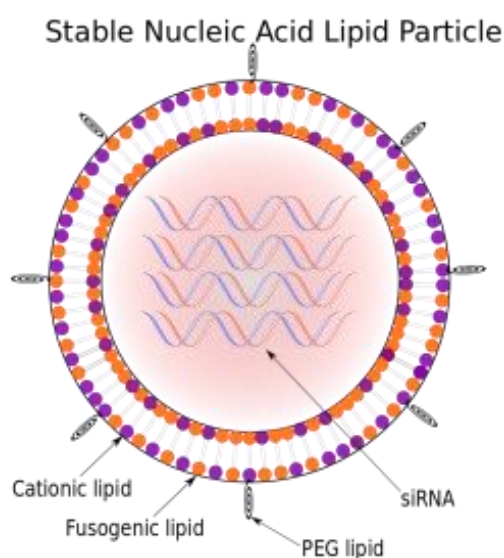


Figure 18 – Structure d'un vecteur nanoparticulaire lipidique pour le transport de siARN. [60]

Ce principe, d'avoir un principe actif délivré uniquement à sa cible et à un taux contrôlé grâce à un stimuli, est appliqué plus généralement en thérapie génique. Une approche en cours d'investigation consiste à utiliser des nanotransporteurs destinés à s'accumuler dans les cellules cibles, puis à les activer par un stimuli précis. Ce stimuli peut être l'environnement cellulaire lui-même avec un système de « clé et serrure », une reconnaissance du pH, de gradients de potentiels d'oxydoréduction, ou un stimuli externe, comme une activation thermique. Il a été montré qu'un polymère thermosensible capable de se déplacer dans la circulation sanguine et de traverser les parois vasculaires pouvait quadrupler sa taille en réponse à une élévation de température sur le tissu ciblé, ce qui sert à contrôler l'accumulation des particules et à les immobiliser dans ce tissu [61]. Ensuite, un nanotransporteur d'ADN sensible au changement induit par ce premier polymère vient s'accumuler près de celui-ci dans la région à traiter, pour une libération ciblée dans les cellules cibles. Ces activations et accumulations sont observables à l'AFM, pour des applications en thérapeutique comme en diagnostic.

L'adressage précis vers un type cellulaire fait l'objet de nombreuses recherches, notamment sur l'utilisation des propriétés magnétiques à la fois pour l'imagerie comme nous le verrons plus tard, mais aussi en thérapie et surtout en oncologie [62]. Cela a donné naissance à une thérapie à base de nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques, disponible dans le traitement du glioblastome [63]. Ces nanoparticules sont recouvertes d'aminosilane afin de s'accumuler autour de la tumeur cérébrale uniquement. Le patient est alors installé dans un appareil générant des champs magnétiques alternatifs, qui vont provoquer de très rapides changement de polarité des nanoparticules et donc leur élévation en température, causant la mort de cellules qu'elles entourent. Ce traitement est effectué à six reprises pour réduire la tumeur ou enlever les cellules restantes, avec une seule injection à la première intervention seulement. Le NanoTherm® de MagForce, une entreprise Berlinoise, a obtenu une approbation de la FDA puis un marquage CE en Europe, autorisant cette thérapie en tant que dispositif médical dans le traitement de ce type de tumeur, en complément d'une ablation chirurgicale, d'une chimiothérapie ou radiothérapie afin d'éliminer les cellules restantes et de réduire les doses des autres traitements. Des essais cliniques sont en cours aux États-Unis depuis juillet 2018 pour observer l'efficacité de ce traitement sur le cancer de la prostate.

Il est donc possible de faire passer des barrières biologiques grâce à des nanoparticules, et si l'oxyde de fer était utilisé dans ce cas pour ses propriétés mécaniques et non pharmacologiques, des principes actifs peuvent également être acheminés. Par exemple un neuropeptide analgésique peut être transporté à travers la barrière hématoencéphalique, par

conjugaison de nanoparticules, qui permettent alors une libération progressive et évitent la dégradation rapide du neuropeptide [64]. En oncologie, des études précliniques ont démontré la réduction de la toxicité associée aux chimiothérapies grâce à des nanomédicaments. Le ciblage, grâce par exemple à des « *nanomédicaments recouverts d'anti-GD2*, [a] *montré une efficacité accrue par rapport aux thérapies non-ciblées* » [65]. Les vecteurs sont aussi utilisés dans les maladies infectieuses, notamment pour lutter contre la résistance aux antibiotiques, en couplant l'antibiotique avec un véhicule (pénicilline G avec des terpènes dans cet exemple [66]) qui forment une prodrogue qui délivre l'antibiotique directement à l'intérieur des cellules pour un arrêt de la réplication très efficace. Les bactéries n'ont alors pas l'opportunité de muter en générant des résistances. IBM a également développé une technologie dans ce sens, en utilisant des polymères qui détectent les bactéries résistantes et les détruisent, avant d'être éliminés avec les débris cellulaires (39). Des nanoformulations d'antibiotiques ont également démontré permettre l'augmentation de la demi-vie de ceux-ci, tout en réduisant l'exposition systémique donc les effets indésirables [67].

#### b. Dispositifs médicaux et systèmes nanothérapeutiques

Les membranes nanoporeuses font partie du matériel médical issu des nanotechnologies. Elles sont utilisées depuis la fin des années 1990 comme filtre de dialyse, car elles permettent une grande sélectivité à un flux important [44]. Des applications plus complexes sont envisagées actuellement, incluant la séparation et la purification de protéines, la détection de molécules, la purification de mélanges, le retrait de réactifs résiduels, des analyses biochimiques, et la distribution de principes actifs grâce à des membranes électives et contrôlables. Par exemple, une membrane en graphène d'une épaisseur de l'ordre de l'atome permet d'augmenter la perméabilité jusqu'à deux fois celle des membranes existantes, avec des pores de moins d'1nm, pour séparer des sels et des protéines [68]. Des membranes sélectives contrôlées à distance au flux ajustable ont été mises au point : une membrane MOF (Metal-Organic Frameworks), dont l'une des faces est couverte de groupes azobenzènes photo-commutables, permet de faire passer à travers la membrane une proportion modifiable des différentes molécules présentes (en l'occurrence du dihydrogène et du dioxyde de carbone) en modifiant le ratio de composés en configuration *cis* et *trans* de la membrane, et ce grâce à une irradiation par de la lumière visible ou ultraviolette [69].

Une autre catégorie de dispositifs médicaux remarquable est issue des nanobiotechnologies : les biopiles. Issues de la recherche en bio-électrochimie, les applications biomédicales de ces piles sont les plus prometteuses. Elles sont alimentées grâce aux réactions

du glucose d'un côté et du dioxygène de l'autre, catalysées par des enzymes placées sur les électrodes. Jusque-là, les enzymes utilisées sur les électrodes pouvant se dégrader, l'espérance de vie de la pile était réduite, et son fonctionnement n'avait été testé que durant quelques mois. Mais une solution a été proposée récemment par une équipe grenobloise qui développe ces piles, qui est de faire intervenir des intermédiaires dans la réaction afin de régénérer l'activité catalytique de chacune des cellules comme schématisé sur la Figure 19. Une autre des difficultés de la conception de ces piles était de permettre la diffusion des électrons et des substrats tout en gardant les enzymes et les deux types de glycanoparticules séparées, ce qui a été résolu grâce à des membrane nanosélectives.

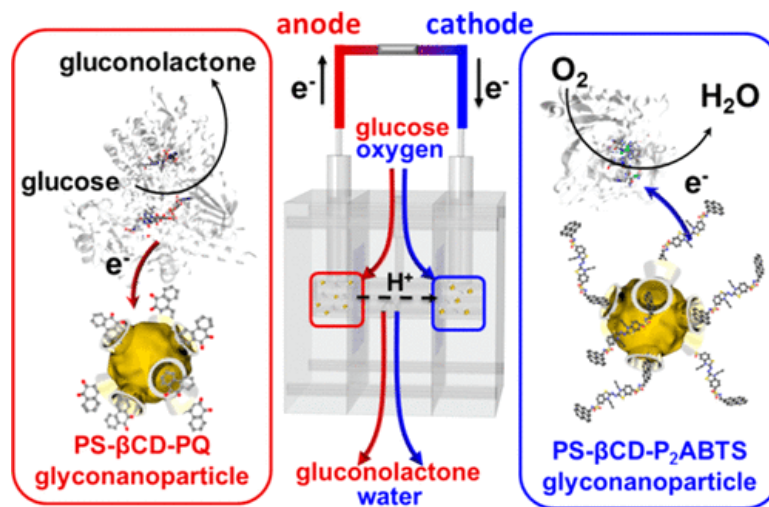


Figure 19 – Fonctionnement d'une biopile glucose/oxygène.[70]

Un pacemaker doté d'une pile de ce type pourrait permettre une intervention unique pour l'implantation, les éléments indispensables au fonctionnement de la pile étant apportés ensuite par le sang et ne nécessitant plus d'intervention chirurgicale [71]. D'autres utilisations sont envisagées, comme des capteurs de glucose pour les patients diabétiques, couplés à des pompes à insuline [72], des sphincters robotisés et des reins artificiels implantables. Il existe également des biopiles en développement utilisant des enzymes fabriquées par des bactéries, voire des bactéries elles-mêmes pour les alimenter, ouvrant la voie à d'autres applications de systèmes implantables.

Dans un autre registre, dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) est une nanoparticule abondamment utilisée dans les applications biomédicales. La biocompatibilité du titane est déjà connue depuis un certain temps, employé dans fabrication de dispositifs médicaux implantables. Ses nanostructures sont variables selon la méthode de préparation du matériau et la taille des nanotubes, faisant varier des propriétés comme l'adhésion cellulaire, les interactions protéiques,



électrostatiques, l'activité antibactériennes ou la promotion de certains facteurs fixés sur la structure [73]. Les applications sont nombreuses, pour des endoprothèses, en régénération tissulaire, et pour recouvrir des parois en contact avec le sang. Des modèles ont aussi été créés dans lesquels un antibiotique est chargé sur une surface de TiO<sub>2</sub> et dont la libération progressive est modulée par le type de structure utilisé [74]. La même approche semble prometteuse en fonctionnalisant le TiO<sub>2</sub> avec un principe actif anti-inflammatoire afin d'éviter la réaction inflammatoire et d'ostéolyse autour d'un implant et ainsi son descellement [75].

### c. Les surfaces antimicrobiennes

Le développement des microorganismes en surface du matériel médical est un problème majeur, à la fois pour le matériel chirurgical, pour les pansements, ou les dispositifs implantables. Deux types d'approches sont explorés avec les nanomatériaux pour contrer ce problème : soit par la nature du matériau, soit par la nanostructuration de l'objet.

Un agent antimicrobien très connu et utilisé depuis plusieurs siècles en médecine ou pour la conservation des aliments est l'argent, mais son utilisation à répétition notamment par ingestion entraîne une accumulation, qui provoque l'argyrisme. L'exposition doit être limitée pour éviter cette pathologie, et la quantité d'argent utilisée sur le matériel de soin réduite au strict nécessaire pour obtenir des propriétés antibactériennes – et éviter des surcoûts. Cet élément utilisé sous forme de nanoparticules est exploité en couches recouvrant des pansements (la gamme Allevyn Ag de Smith&Nephew ®, ou les Biatain Alginate/Argent de Coloplast ®), des outils chirurgicaux et autre matériel hospitalier propre, ou encore sous forme de gel. Il permet alors une protection antibactérienne très efficace sans être fonctionnalisé avec un antibiotique, et des formulations pourraient permettre la guérison de blessures, y compris présentant des bactéries résistantes [76] sans provoquer d'argyrisme. D'autres applications sont en cours de développement, comme la création en 2016 de dispositifs cornéens artificiels incluant des nanoparticules d'argent stabilisées incorporées à une matrice de collagène pour profiter de leurs capacités antibactérienne et anti-inflammatoire [77] ; l'amélioration de dispositifs implantables, orthopédiques ou dentaires, est une voie explorée par la recherche, notamment pour recouvrir des implants en titane avec des ions argent afin d'éviter l'infection, la réaction inflammatoire et donc les interventions chirurgicales répétées [78]. Cette méthode semble efficace et peu cytotoxique sur les cellules testées (fibroblastes de souris), mais la toxicité *in vivo*, puis sur l'humain et à long terme sera un élément clé du développement de ce type de revêtement. Sur le même principe, des nanotubes d'alliages de titane [79] ont été

recouverts de nanoparticules d'argent par dépôt chimique en phase vapeur, selon différentes morphologies de surface et quantité de particules, et leurs propriétés ont été explorées afin de déterminer le meilleur arrangement des nanoparticules en surface. L'obtention d'une biocompatibilité optimale sur des fibroblastes et ostéoblastes de souris *in vitro*, couplée à des propriétés biocides sur plusieurs bactéries et un *Candida albicans* est un résultat prometteur. Cependant, ces résultats sont obtenus après vingt-huit jours, et *in vitro*, ce qui ne permet pas d'attester de la possibilité d'une implantation à long terme sur l'humain.

Un autre paramètre permettant de créer une surface antibactérienne est la structure en relief de la surface. Ainsi, un matériau couvert de feuilles d'oxyde de graphène a des propriétés antimicrobiennes dépendant de la taille de ces feuilles, comme le montre la Figure 20 : plus elles sont petites, plus l'efficacité antibactérienne est grande, multipliée par 4 entre des feuilles de  $650\text{nm}^2$  et de  $10\text{nm}^2$  [80]. Cela s'explique par la génération d'espèces oxydantes, augmentant avec la surface de contact, et par des dommages physiques sur les membranes cellulaires par les bords tranchants [81].

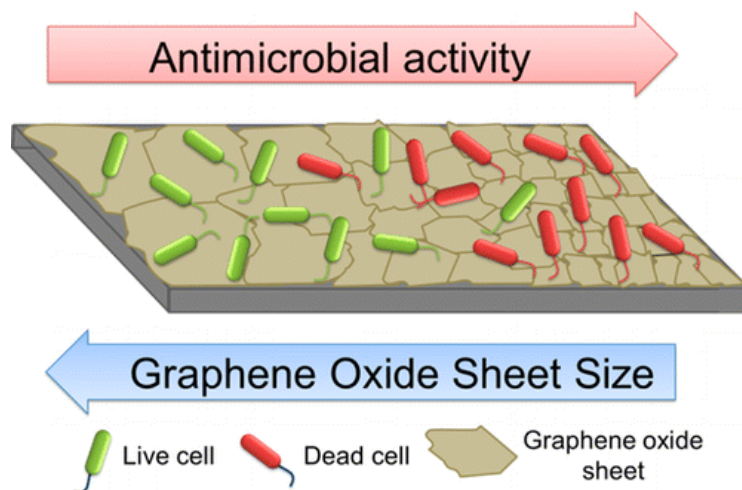


Figure 20 – Schéma illustrant l'efficacité antibactérienne sur *Escherichia coli* en fonction de la taille des feuilles d'oxyde de graphène.[80]

Les utilisations principales de cette méthode sont des emballages antibactériens, des pansements, ou la décontamination d'eau [81].

Cependant, pour la conception de dispositifs médicaux, il est indispensable d'utiliser un matériau le plus biocompatible possible, or le graphène peut présenter une cytotoxicité qui limite son implantabilité [82]. D'autres méthodes sont proposées pour moduler la surface d'un matériau afin d'obtenir une structure aux propriétés antibactériennes. Par exemple, la création de nano-piliers par plasma à couplage inductif (qui est un type de nanogravure par attaque d'ions accélérés que nous avons cité dans les méthodes de fabrication *top-down*). Ces nano-piliers, selon leur taille, leur espacement et leur forme peuvent empêcher l'adhésion des

bactéries sur la surface du matériau [83], en particulier le polyuréthane thermoplastique, qui est largement utilisé pour sa biocompatibilité et semble plus résistant et adapté à la gravure de ces piliers que d'autres plastiques [84].

#### d. La vaccination

En matière de vaccination, les nanomatériaux pourraient aider à répondre aux problématiques actuelles en améliorant le profil toxicologique des vaccins grâce à un adressage précis de sous-unités d'antigènes, en augmentant leur immunogénicité. Par exemple, l'association de mastocytes et de chitosan comme adjuvants dans un vaccin contre le virus de l'hépatite B semble prometteuse, notamment pour une administration par voie nasale [85], tout en évitant l'utilisation d'aluminium qui crée un certain nombre de polémiques à l'origine de la défiance actuelle envers les vaccins.

#### e. Outils de recherche biomédicale

Divers outils sont mis au point grâce aux nanotechnologies, qui n'ont pas d'action thérapeutique directe mais trouvent leur utilité médicale dans la recherche de principes actifs, la compréhension des pathologies, ou la fabrication de nanomatériaux thérapeutiques.

Les réactifs de transfection font partie des outils nanotechnologiques. La transfection est l'incorporation d'un ADN ou ARN étranger dans une cellule eucaryote, sans utiliser de virus comme vecteur (ou transduction). Cette méthode est utile dans l'étude de la fonction des gènes, la modulation de leur expression, permettant de définir ensuite des cibles thérapeutiques génétiques. Les différents réactifs sont capables soit d'incorporer un siARN dans un brin d'ARN, soit de passer la barrière cellulaire afin d'intégrer un ARN messager dans la cellule qui va servir à la synthèse de protéines, soit de franchir la barrière cellulaire et nucléaire et d'intégrer un plasmide d'ADN dans le noyau. Les différents agents utilisés sont le phosphate de calcium en suspension, les liposomes, les dendrimères. Une autre approche plus directe de la transfection est appelée « gene gun » (pistolet à gène), et consiste à tirer l'ADN couplé à une nanoparticule d'or inerte dans le noyau de la cellule [86]. Cette méthode semble mieux adaptée aux cellules neuronales, qui sont difficiles à transfecter, et est souvent couplée à de la microscopie biphotonique afin de pouvoir observer par fluorescence chaque neurone visé individuellement.

La nano-pince à ADN est un autre outil pour les nanothérapies. Elle fait partie des microsystèmes électromécaniques (MEMs) et permet par des bras et des senseurs de manipuler l'intérieur des cellules ou des fibres moléculaires [87] tout en donnant des informations sur les

caractéristiques mécanique qu'elle rencontre. Cette pince a été testée au CHU de Lille pour caractériser la résistance de l'ADN au cours d'un traitement de radiothérapie afin de mieux adapter la dose reçue par les patients.

## 1.2.La médecine régénérative

Dans certaines pathologies, un traitement ne peut servir à rétablir une fonction, et un tissu de remplacement, voire un organe, est la seule façon de pallier cette situation. Le but des matériaux destinés à la reconstitution de tissus ou d'organes est de constituer une trame complexe à l'échelle nanométrique pour permettre la croissance et la différenciation de cellules restaurant les fonctions physiologiques, tout en étant résorbable par les voies physiologiques après implantation. Il s'agit donc d'imiter la matrice extracellulaire, avec les différents facteurs de croissance, de différenciation, d'expression génique, d'adhésion, etc., tout en évitant une réaction inflammatoire voire le rejet de l'implant. Nous allons voir d'abord des exemples de trames de régénération tissulaires (1.2.a), puis le cas particulier de la neuro-ingénierie (1.2.b).

### a. La régénération tissulaire

Dès le début des années 2000, des composés nanométriques ont été proposés et commercialisés dans la reconstitution osseuse et dentaire, afin de remplacer les ciments inertes par des matériaux de plus en plus capables de combiner les propriétés essentielles au renouvellement osseux (l'ostéoinduction, l'ostéoconduction et l'ostéogenèse). Les composés proposés étaient alors des nanoparticules d'hydroxyapatite, qui améliorent les propriétés mécaniques des ciments osseux mais restent fragiles, et sont efficaces dans la reconstitution de l'émail dentaire [44]. Depuis, des nanomatériaux innovants sont développés, tentant de reproduire la nanostructure de la trame osseuse : ainsi, des composites appelés « graphène nanoribbons » (qui sont des nanotubes de carbone et des nanoparticules d'hydroxyapatite avec des oxydes de graphène) se sont distingués et sont prometteurs pour la régénération du tissu osseux, et ils semblent efficaces également sur l'ostéoporose [88]. Un gel composé de nanohydroxyapatite et de collagène créé par synthèse biomimétique est également étudié [55], imitant la porosité et la micro- et nanostructure du tissu osseux.

D'autres composés aux structures 3D complexes sont réalisables grâce aux outils de fabrication et d'observation nanotechnologiques, et l'incorporation de différents senseurs – que nous verrons dans la section suivante – permettrait un suivi optimal de l'état de l'implant et de la restauration de différents organes et de leurs fonctions. Une autre approche dans la médecine

régénérative est l'utilisation d'exosomes qui transportent de nombreux signaux entre les cellules, et de nanovésicules imitant les exosomes [89]. Des applications de ces techniques sont en cours de recherche ou de développement concernant les tissus musculaires y compris cardiaque, vasculaires, les cellules  $\beta$  pancréatiques, les hépatocytes et les neurones.

#### b. La neuro-ingénierie

L'organe qui nous paraît le moins remplaçable par un implant est sans doute le cerveau. Or, les maladies neurologiques ou neurodégénératives sont nombreuses et lourdes de conséquences, sur le système nerveux central comme périphérique. Cela comprend l'épilepsie, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, la sclérose en plaque ou amyotrophique, la perte ou l'absence d'un membre, ou d'un sens, ou encore les différentes formes de paralysie d'origine accidentelle ou pathologique. Pour tenter de pallier ces différentes pathologies tout en prenant compte de la complexité de cet organe et de sa sensibilité aux agents infectieux, deux approches impliquant les nanotechnologies existent : la première est la régénération neuronale, la seconde est la neuroprothétique.

La régénération du tissu neuronal suivant un traumatisme physique ou dans le cas d'une maladie neurodégénérative se fait grâce à des polymères, qui, comme pour les autres tissus, sont une trame pour la repousse des neurones. Deux pistes d'amélioration sont suivies en nanotechnologies : la création de supports pour maîtriser la direction de la pousse cellulaire, et l'addition de molécules de signalisation, comme des facteurs de croissance [55]. La mise au point d'un nano-gel de micelles en tubes a montré l'efficacité d'un support directionnel pour la régénération des neurones.

Les neuroprothèses suivent une approche différente car il s'agit de dispositifs qui ne sont pas le support de croissance du tissu biologique, mais des réseaux qui visent à restaurer une fonction endommagée par eux-mêmes [55]. Cette approche tend, grâce à l'apport des nanotechnologies, à créer des matériaux de plus en plus petits et réactifs imitant les fonctions biologiques et s'intégrant au système nerveux afin de régénérer les capacités manquantes ou perdues.

Des prothèses de membres ou des membres dont les fonctions motrices sont perdues (par exemple du fait d'une lésion médullaire) sont ainsi reliés au système nerveux central ou à des terminaisons nerveuses saines dans le cas de la perte d'un membre sans lésion du système nerveux, afin de rétablir des fonctions motrices grâce à des actionneurs répondant aux stimuli cérébraux, mais aussi de transmettre des informations sensorielles. Des matériaux comme les

nanotubes de carbone sont utiles à la fois pour imiter des muscles en reproduisant la souplesse des fibres, et en tant qu'éléments de capteurs pour recréer les perceptions de pression, d'équilibre et de déplacement dans l'espace [55].

Des électrodes à l'échelle nanométrique permettent la production, la réception et la transmission d'électrostimulations avec une efficacité comparable à celle des neurones. Il ne s'agit donc pas ici d'insérer un robot qui prend en charge certaines fonctions, mais d'une interconnexion de capteurs, de transmetteurs et d'effecteurs pour recréer la partie manquante ou endommagée du réseau moteur, sensitif ou sensoriel. La vision, l'audition et l'olfaction comptent aussi de nombreuses recherches et améliorations, tant au niveau de la biocompatibilité que de la précision du signal. Ces électrodes à l'interface de ces systèmes électroniques et du système nerveux permettent aussi l'enregistrement de l'activité neuronale et des signaux transmis, ce qui représente les prémices de la miniaturisation des « interfaces neuronales directes » ou « interfaces cerveau-machine », qui interprètent les signaux issus des pensées de l'utilisateur pour les transformer en actions, que ce soit directes comme le mouvement d'une prothèse (comme expliqué sur la Figure 21), d'un exosquelette ou d'un fauteuil roulant, ou la retranscription écrite des pensées pour permettre à des patients de s'exprimer [90]. Si ces interfaces sont de plus en plus discrètes et réactives grâce aux nanomatériaux et nanotechnologies, elles pourraient à terme être rendues quasi-invisibles et s'intégrer parfaitement à l'Homme. Outre la miniaturisation, les nanotechnologies ont un rôle à jouer dans la biocompatibilité de ce type d'interfaces, afin de ne pas déclencher de réactions lors de l'implantation dans le cortex, ce qui est actuellement la cause de la perte du signal des électrodes, une fois encapsulées dans des cellules gliales.

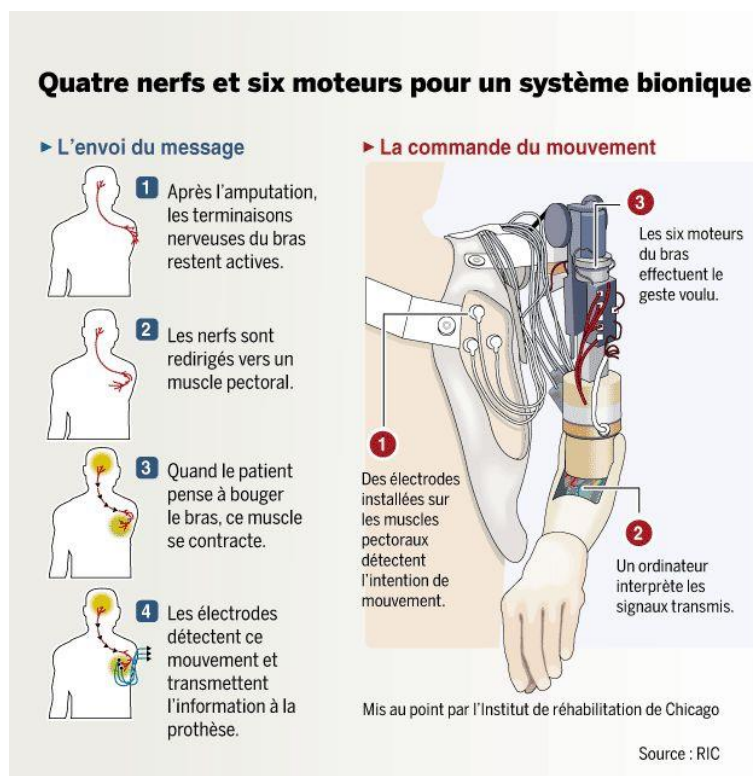


Figure 21 – Fonctionnement d'une prothèse de bras mise au point par l'Université de Chicago. [91]

### 1.3.Le diagnostic et la prédiction

Le diagnostic est une étape critique de la prise en charge médicale. Il doit pouvoir être précis et rapide, fiable, le moins invasif possible, et idéalement peu coûteux. La nanomédecine offre de nouvelles possibilités dans ce domaine : des marqueurs plus spécifiques et plus performants pour l'imagerie médicale (1.3.a), des marqueurs spécifiques de types cellulaires ou de molécules (1.3.b), des dispositifs de diagnostic testant plusieurs paramètres simultanément (1.3.c), et des biocapteurs d'une grande précision (1.3.d), dont la combinaison peut servir à intégrer le diagnostic et le traitement en un seul dispositif de « théranostique » (1.3.e).

#### a. Les marqueurs biomédicaux, et produits de contraste pour l'imagerie

Les principales nanoparticules développées dans le domaine des marqueurs sont l'or colloïdal (peu visible mais stable au cours du temps), les points quantiques (qui sont des nanostructures de semi-conducteurs capables de confiner les électrons, utilisés comme produits de contraste fluorescents), l'oxyde de fer pour l'imagerie superparamagnétique et la séparation biomagnétique, et les dendrimères. Ils servent à « l'identification ou la visualisation de cibles à analyser ou de structures anatomiques/biologiques » [44].

Plusieurs types d'agents de contraste existent pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) : l'oxyde de fer superparamagnétique qui permet une observation des métastases du foie, l'USPIO (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide*) qui est spécifique des ganglions, ainsi que les particules de platine et de fer superparamagnétiques, à l'étude sous forme de micelles spécifiquement dirigés vers certains types de tumeurs.

Les nanoparticules de perfluorocarbonate seraient des agents de contraste intéressants non seulement pour l'IRM mais aussi pour l'échographie, dans l'imagerie des vaisseaux sanguins pour visualiser des thrombus, l'angiogenèse, ou des métastases. De même pour les nanoparticules de gadolinium en émulsion dans les agents de contraste pour les thrombus, qui sont utilisées et rendent un bien meilleur signal à l'IRM. Cependant, certaines AMM de spécialités à base de gadolinium ont été réévaluées et suspendues suite à l'observation d'accumulation de l'élément, en particulier dans le cerveau [92].

En imagerie par rayons X, ce sont des nanocapsules de silice et de particules d'or qui sont le plus prometteuses, encapsulant un noyau de métal lourd. Cette encapsulation rend le tout à la fois inerte, stable et propice à l'imagerie. L'espacement des nanoparticules d'or sur la silice peut être contrôlé pendant la gravure pour obtenir les propriétés optiques voulue, puis les capsules sont recouvertes de groupements leur permettant de cibler des composants, par exemple pour reconnaître des cellules tumorales.

#### b. La protéomique

Les aptamères sont des oligonucléotides, souvent de l'ARN, capables de se fixer spécifiquement sur un ligand et de catalyser une réaction sur ce dernier. Les cibles sont diverses : peptides, protéines, membranes cellulaires, séquences d'acides nucléiques, pour lesquels l'aptamère sera spécifique. Ils sont utilisés en diagnostic, souvent conjugués avec des marqueurs vus précédemment. Comme les anticorps, ils permettent une détection avec une spécificité très élevée, mais ne présentent pas les limites de ces derniers, à savoir leur immunogénicité et leur grande taille [93]. « *Des aptamères ont été sélectionnés pour des cibles ayant un rôle dans des maladies cérébrales, oculaire et rénales, ainsi que dans l'arthrite et des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et auto-immunes* » [44], de façon à détecter des marqueurs et diagnostiquer des maladie – bien qu'ils puissent être utilisés également en thérapie pour orienter vers une cible. De nombreuses applications sont prometteuses, concernant entre bien d'autres les fibroses pulmonaires [94], la maladie d'Alzheimer [95],



différents cancers [96], ou la sclérose en plaque [97] et d'autres maladies inflammatoires du système nerveux central [98].

#### c. Les laboratoires d'analyse miniaturisés

Les systèmes microfluidiques tiennent une place importante dans la nanomédecine. Leur utilisation facilite le processus d'analyse biologique et biochimique et permet d'obtenir sur place un résultat rapide à plusieurs tests avec une faible quantité d'échantillon. Ce sont des dispositifs fabriqués par nanolithographie, souvent en polydiméthylsiloxane ou en silicone qui est semi-conducteur, qui sont des ensembles de micro canaux et de valves connectées de façon à réaliser une fonction, qui peut être de « *mélanger, de trier, de pomper ou de contrôler un environnement biochimique* » [99]. Dans le domaine de la formulation de médicaments, ils permettent aussi de produire des formulations nanoparticulaires pour des principes actifs peu solubles [100]. Ce sont ces systèmes microfluidiques d'analyse qui sont appelés « *lab on-a-chip* » et sont assimilables à des laboratoires intégrés miniaturisés, embarqués sur une puce, capables de séparer les composants et d'analyser un échantillon biologique notamment par diélectrophorèse, utilisant des électrodes de taille nanométrique. La progression des nanotechnologies vise à miniaturiser davantage ces dispositifs, et à intégrer des membranes nanoporeuses pour du séquençage ADN intégré [55], afin d'aboutir au dépistage ou au diagnostic le plus précis qui soit.

#### d. Les biocapteurs

Les biocapteurs ont vu leur nombre augmenter considérablement ces dernières années, en particulier dans le cadre de la recherche et du diagnostic médical. De manière générale, ils utilisent un composant biologique pour détecter une cible, et un transducteur pour traduire cette détection en signal quantifiable. Il y a différents types de biocapteurs, selon la manière dont le signal détecté est converti en un signal quantifiable : les capteurs « optiques, électrochimiques, sensibles à la masse, ou thermiques » [55]. Ils peuvent être sensibles à des anticorps ou des antigènes, à des acides nucléiques ou à des enzymes. Les nanomatériaux interviennent de trois façons différentes dans ces biocapteurs :

- En tant que sondes : les nanoparticules utilisées sont des points quantiques, des nanoparticules de différents métaux, de silice, des billes magnétiques ou des fullerènes. A leur surface se trouve une molécule capable de reconnaître la cible d'intérêt du capteur, et la sonde va signaler la présence de la cible ou sa quantité par une variation de masse, de couleur, ou autre.

- En tant que nano-filtres ou membranes nanoporeuses, qui vont transporter certaines molécules selon un gradient électrique.
- Comme conducteurs : des nanotubes de carbone ou des nano-câbles en matériau semi-conducteur, recouverts de façon à ce que leur cible puisse se lier, permettent de transmettre directement l'information par signal électrique en cas de détection. Les cibles peuvent être chimiques ou biologiques, « *y compris de faibles concentrations de protéines et de virus* » [55]. Il est également possible de procéder sans liaison directe à la cible, mais par détection d'espèces réactives à la surface de cette dernière [101], ce qui s'est montré efficace pour le contrôle en temps réel de l'activité métabolique de cellules tumorales pour évaluer les différents traitements de chimiothérapie.

Ces approches sont utilisées dans différents types de biocapteurs :

- Les biocapteurs « cantilever », qui se présentent sous forme de bras de quelques micromètres, fonctionnalisés avec une fine couche de l'espèce qui sert de sonde (de l'ADN ou une protéine), différente sur chaque bras. La liaison de la cible à la sonde provoque un pli du bras, dont l'angle est mesuré optiquement au laser ou peut être converti en signal électrique avec une piezorésistance pour une lecture plus simple y compris dans des liquides opaques [55].
- Les biocapteurs « plasmoniques », qui sont basés sur les propriétés optiques des colloïdes de nanoparticules de métaux, en particulier l'or et l'argent, quand changent avec la variation d'énergie, ce qui est le cas lorsqu'un ligand s'attache à l'élément fixé en surface de la nanoparticule. [55]
- L'amélioration des micropuces à ADN et autres micropuces de détection, en utilisant à la fois des nanoparticules sous forme de points quantiques comme marqueurs pour une sensibilité jusqu'à dix fois supérieure à celle des techniques de fluorescence actuelles, et des nanoparticules marquées en surface comme sondes pour assurer la sélectivité. [55]

#### e. La théranostique

La théranostique est la combinaison du diagnostic et de la thérapie, intégrant le suivi de la pathologie durant ou après le traitement. En oncologie par exemple, il s'agit d'adresser à la fois un principe actif et un agent de contraste dans le même polymère ou la nanocapsule qui va cibler les cellules tumorales [102]. L'agent de contraste doit être choisi de façon à refléter l'état

d'avancement du traitement : un changement de couleur ou une autre modification du signal recherché permet de connaître l'évolution de l'état des cellules cibles ou du tissu. Cette technique peut aussi être utilisée pour des maladies inflammatoires, ou en thérapie génique. Les principaux agents utilisés sont l'oxyde de manganèse, l'oxyde de fer, l'or, la silice, les nanotubes de carbone et les points quantiques.

#### 1.4. Vers des nanorobots

La combinaison des innovations précédemment présentées en nanoélectronique, en nanobiotechnologie et en microfluidique mène à la miniaturisation et à l'autonomie des dispositifs, dans le diagnostic et comme dans le traitement.

Des dispositifs nanoélectroniques de diagnostic *in situ* sans fil existent déjà, ce sont des caméras qui peuvent être avalées par le patient pour l'exploration de pathologies de l'appareil digestif. Couplés aux biocapteurs évoqués précédemment, ces dispositifs auraient la possibilité de collecter des informations sur l'environnement biochimique, la présence d'agents infectieux ou de certains types cellulaires, dans le tractus digestif puis dans d'autres milieux biologiques grâce aux nanomatériaux biocompatibles en développement. Les ultimes améliorations consisteront alors en une délivrance ciblée de principes actifs aux sites endommagés, et en interventions chirurgicales opérées par ces dispositifs de façon automatisée ou semi-automatisée. Ces systèmes d'administration de principe actif sont une approche différente de la vectorisation, car c'est l'exploration qui est faite par ce même dispositif qui va permettre de déterminer l'action à effectuer, là où les vecteurs sont des transporteurs capables de déposer leur chargement au bon endroit, dont seules les propriétés intrinsèques permettent la modification des paramètres de libération après que le médicament est administré. Les technologies de traitement des données et de communication permettraient le contrôle par un opérateur des actions du nanorobot, et une programmation complexe telle une intelligence artificielle pourrait être en mesure de prendre des décisions selon un grand nombre de paramètres évalués sur place, et d'effectuer des modifications mécaniques ou chimiques différentes sur une ou plusieurs cibles, voire à des intervalles de temps définis ou en fonction de l'évolution de la situation.

Dans presque tous les domaines de la médecine et de la pharmacie, les nanotechnologies apportent des progrès substantiels à la prise en charge, et à la fabrication d'outils thérapeutiques. Actuellement en Europe, le site internet de l'EMA recense trente-quatre désignations de médicament orphelin (sans essai clinique effectué au moment de la désignation) impliquant soit des nanoparticules, de l'or nanoconjugué, ou des liposomes ; et un plan d'investigation pédiatrique dans le traitement des affections respiratoires dues au virus respiratoire syncytial humain.

Une revue de 2016 [67] a permis de répertorier au total quinze nanomédicaments autorisés, dont trois par l'EMA mais pas par la FDA. De nombreux essais cliniques étaient alors en cours, répartis selon le Tableau I suivant :

*Tableau I – Essais cliniques de nanomédicaments en cours en 2016, d'après l'étude de Caster et al. [67]*

<i>Type de nanomédicament</i>	Nombre d'essais cliniques en cours	Nombre d'essais ayant atteint la phase III
<i>Nanoformulation de chimiothérapies déjà autorisées</i>	16	8
<i>Antimicrobiens</i>	15	5
<i>Thérapies à base d'acides nucléiques</i>	30	1
<i>Autres</i>	28	6
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>20</b>

Malgré un grand nombre d'essais, peu de nanomédicaments ont obtenu une autorisation pour le moment. La plupart est toujours en cours d'essai clinique, mais on peut trouver sur le site de l'Agence européenne des demandes d'autorisations qui ont été retirées par le demandeur, souvent du fait de l'impossibilité de répondre aux questions de l'Agence et du besoin d'obtenir de nouvelles données, concernant l'efficacité ou la toxicité.

## 2. Les risques liés aux nanomatériaux

Les propriétés des nanoparticules leur confèrent des modes d'action différents de ceux de produits pharmaceutiques classiques, mais ce sont ces mêmes propriétés qui vont en rendre la toxicité difficile à évaluer. Leur faculté à pénétrer les barrières biologiques et à s'accumuler dans les tissus leur donne des propriétés thérapeutiques comme toxicologiques, et ce tant sur l'humain (2.1.a) que sur l'environnement (2.1.b). La méthode pour évaluer ces risques et ces toxicités est toujours en discussion (2.1.c), et la faible connaissance des risques potentiels a conduit à des mesures de protection concernant l'exposition professionnelle (2.1.d). La toxicité n'est pas le seul aspect venant limiter l'engouement pour les nanothérapies, des enjeux éthiques et sociaux (2.2) ayant fait leur apparition avec elles.

### 2.1. La toxicologie des nanomatériaux

L'évaluation des risques sanitaires se compose toujours de plusieurs facteurs : l'identification du danger, celle de l'exposition (professionnelle ou dans la population générale), et la définition de la relation entre la dose et la réponse [103]. La quantité de matériaux à l'état nanoparticulaire à laquelle nous sommes exposés à travers toutes sortes d'objets pourrait ne pas être négligeable, avec 304 282 tonnes produites et 120 041 tonnes importées rien qu'en France en 2017 [104], qui se retrouvent principalement dans des produits avec lesquels nous sommes fréquemment en contact. Le risque associé n'est que rarement évalué, le nombre de publications à ce sujet représentant 8% du total des publications sur les nanotechnologies dans les sciences du vivant [103]. Les utilisations dans le milieu de la santé ne représentent qu'une fraction du total des nanoparticules fabriquées ou importées. Il s'agit pourtant d'une exposition qui ne peut être négligée, notamment du fait des durées d'exposition qui peuvent être très longues dans le cas d'un dispositif médical implantable ou d'un traitement chronique. Un deuxième facteur est le fait que les nanoparticules en question sont spécialement conçues pour pénétrer certains tissus ou cellules, passer des barrières biologiques, et souvent pour augmenter la durée d'exposition de la cible thérapeutique. Tous types d'exposition confondus, des nanomatériaux ont été retrouvés par exemple dans les poumons, le foie, les reins, le cœur, les organes reproductifs, le fœtus, le cerveau, la rate, le squelette et les tissus mous [54], indiquant que sans y être spécifiquement dirigés, les nanomatériaux peuvent atteindre tous les organes, mettant en évidence la nécessité d'évaluation du risque, et de prêter attention aux conséquences du transport d'autres molécules par ces nanomatériaux. Le passage des nanomatériaux dans

l'environnement constitue également un risque écotoxicologique pour les écosystèmes et participe à l'exposome humain. Nous allons commencer dans cette partie par décrire les risques et la toxicité liés à certains nanomatériaux qui ont de nombreuses applications médicales, ainsi que les risques environnementaux, puis nous discuterons de la méthode d'évaluation de ces risques.

a. Des exemples de toxicités sur la santé humaine

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), qui se nommait encore « Afssaps » en 2011, avait publié des « Recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire » [105]. En prenant en compte les documents existants créés par la Commission européenne, et les différents avis manifestés, le comité de travail a estimé que les dispositions générales sur l'évaluation toxicologique des médicaments avait été utilisée jusque-là pour les nanomédicaments mais n'étaient pas adaptées à leur cas, notamment concernant « *les études pharmacocinétique et toxicocinétique auxquelles il est reproché de ne pas prendre en compte de façon réaliste les particularités liées à la structure nanoparticulaire* ». De plus, « *la pertinence des tests in vitro [était] également débattue dans la mesure où la vitesse de sédimentation et la capacités de diffusion des nanoparticules doit modifier les conditions d'exposition (dose-durée) des modèles utilisés (pour les tests de génotoxicité par exemple). Enfin, l'absence de données sur les effets à long terme [était] souvent soulignée.* ». L'Agence propose donc des recommandations sur l'évaluation pharmacocinétique, la pharmacologie de sécurité, et les différentes études toxicologiques (*in vitro*, par administration unique, par administration répétée), l'immunotoxicité, les risques liés à la formation d'agglomérats, les effets locaux, la toxicité sur la reproduction, la génotoxicité, et le potentiel cancérigène, qui prennent en compte les spécificités connues des nanomatériaux destinés à être utilisés dans les médicaments.

Dans son rapport sur les dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux [106], de 2011 également, l'Afssaps traite de façon assez détaillée de l'évaluation biologique des nanomatériaux dont les interactions entre nanomatériaux et systèmes biologiques, la toxicocinétique et la biodistribution, la cytotoxicité, l'immunotoxicologie, l'hémocompatibilité, la toxicité systémique, la génotoxicité, la cancérigénicité, la toxicité sur la reproduction et le développement, et la neurotoxicité. Ce rapport répertorie les tests et les normes auxquelles doivent se conformer les dispositifs médicaux en particulier dans l'évaluation de la toxicité.

Des études sur la toxicité des nanomatériaux ont continué à être publiées, apportant beaucoup de données complémentaires sur ces nanomatériaux utilisés dans des produits de santé, en tenant compte de leurs spécificités connues, au cas par cas. Parmi eux, le dioxyde de titane, les oxydes métalliques en général, et les nanomatériaux à base de carbone sont adaptés à de nombreuses applications, et ont donc fait l'objet de plusieurs études.

Le dioxyde de titane est l'une des substances les plus utilisées sous forme nanoparticulaire, dans des domaines variés : le bâtiment, les revêtements de sol ou les peintures, les transportes, les vêtements, les surfaces alimentaires et les aliments, l'agriculture, les emballages, les cosmétiques, et dans le domaine de la santé, les médicaments et les dispositifs médicaux comme décrit dans la partie 1.1.b. Si les surfaces couvertes de TiO<sub>2</sub> semblent relâcher peu de nanoparticules d'abord, leur vieillissement change la donne [107] et laisse des nanoparticules libres dans l'air qui entrent plus profondément dans les voies respiratoires que les plus grosses particules [108], ajoutant ces sources d'exposition indirectes à celles par ingestion ou implantation. L'inhalation et l'ingestion de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> entraînent une accumulation dans différents organes qui peut dépendre de l'âge et d'autres paramètres physiologiques, ainsi que de la taille des nanoparticules en question : les poumons, le foie, le tractus gastro-intestinal, le cœur, la rate et les reins, mais aussi dans le système nerveux [109]. Ces particules sont réputées pour provoquer notamment des inflammations par production d'espèces réactives à l'oxygène dans les endroits où elles s'accumulent, et chez les souris et les rats, elles perturbent l'homéostasie du glucose et des lipides.

Bien que l'EFSA ait déclaré en 2016 (et réaffirmé en 2018) que l'exposition à l'additif alimentaire E171, le dioxyde de titane, ne soulevait pas d'inquiétude [110], les conclusions de l'évaluation soulèvent une possible reprotoxicité sur laquelle il était alors impossible de conclure du fait de l'absence de données à plus de 90 jours sur plus d'une génération chez la souris ou le rat. De plus, il est difficile d'estimer si l'exposition journalière toutes sources confondues dépasse ou non la dose journalière admissible de 2,25 mg/kg de masse corporelle/jour, déterminée chez le rat. Par ailleurs, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer classifiait en 2010 le dioxyde de titane comme possible carcinogène chez l'humain (groupe 2B) par inhalation, car malgré le manque de donnée sur l'humain, il estimait suffisantes les preuves expérimentales de cette carcinogénicité chez l'animal [111]. L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) en France a été saisie pour actualiser ses recommandations après la commande de nouvelles études toxicologiques sur le risque de cancérogenèse montré chez le rat. Après examen des données

les plus récentes à propos du dioxyde de titane, l'Agence réitère en avril 2019 sa recommandation de « *limiter l'exposition des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement, en favorisant des alternatives sûres et équivalentes en terme d'efficacité* » [112]; elle précise dans son rapport que l'effet promoteur de la cancérogenèse par voie orale n'a pas pu être confirmé ni infirmé, mais que « *de nouveaux signaux tels que la modification de la régulation des histones ou des anomalies du développement chez des invertébrés et, d'autre part, des effets génotoxiques in vitro via le stress oxydant* » [113] ont été mis en évidence depuis 2017.

Le dioxyde de titane, utilisé abondamment dans de nombreux secteurs industriels et en santé, montre ainsi les limites de sa biocompatibilité et constitue finalement un possible danger pour la santé.

Parmi les matériaux utilisés dans des applications biomédicales, les nano-transporteurs à base de différents oxydes métalliques occupent une place de choix, exposant à la fois les travailleurs et les consommateurs, en l'occurrence les patients. Les expositions par ingestion, inhalation et injection intraveineuse ont par exemple fait l'objet de tests *in vitro* sur des lignées cellulaires hépatiques et pulmonaires pour des nanoMOFs comportant des nanoparticules de fer, de chrome ou d'aluminium [114]. L'étude conclut à une importante stabilité chimique et colloïdale, à une dégradation lente (excepté pour l'aluminium dans l'un des milieux), et à l'absence de cytotoxicité pour les cellules testées, à l'exception d'une lignée très sensible à l'hépatocarcinome, ce qui est remarqué comme étant positif pour l'utilisation du nano-transporteur en question, augmentant l'effet du principe actif transporté pour l'induction de la mort cellulaire dans le traitement de ce type de cancer. Cependant, en plus de n'évaluer la toxicité que sur une lignée cellulaire à la fois, de nombreux paramètres sont manquants pour obtenir un profil toxicologique complet, comme l'accumulation et l'élimination des nano-transporteurs, l'exposition à des doses répétées, ou la toxicité au-delà de 48 heures. La toxicité des nanoparticules en fonction de la dose n'étant pas forcément linéaire [115], les résultats obtenus ne sont pas transposables à des structures différentes qui contiennent des oxydes métalliques. Par ailleurs, les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques enveloppées présentent des mécanismes de toxicité différents selon la taille des nanoparticules et des effets différents selon la nature de leur enveloppe [116]. De plus, un effet toxique apparaît à des doses plus faibles dans des cultures cellulaires en 3D qu'en 2D, qui pourrait être attribué à une surface de contact supérieure entre les nanoparticules et les cellules dans une culture 3D, modèle plus proche de la réalité.



La recherche sur les toxicités des nanomatériaux qui sont ou pourraient être utilisés dans des médicaments ou dispositifs médicaux s'étend à tous les organes et systèmes biologiques : par exemple, sur le système immunitaire, des travaux ont mis en évidence la modifications de cellules dendritiques humaines par des particules de silice amorphes avec pour conséquence une augmentation des réactions allergiques à d'autres substances chimiques ou des pollens ; d'autres ont révélé l'inhibition de l'activité des macrophages en présence de nanoparticules d'argent ; les réponses immunitaires innées comme adaptatives pourraient donc être affectées [107]. Différents types cellulaires du rein sont aussi sujet à des recherches en toxicologie : dans une étude, les trois types de nanoparticules testés, qui avaient des propriétés physico-chimiques différentes (la silice, le  $\text{TiO}_2$  et le sulfure de cadmium), sont tous internalisés dans les cellules de l'épithélium tubulaire, et provoquent des réactions allant d'une modification métabolique à la mort cellulaire [117]. Les nanofibres de carbone seraient une cause de fibrose interstitielle du poumon, et les nanotubes de carbone affectent également le système immunitaire et causent une inflammation pulmonaire [118]. Ils peuvent aussi atteindre le système nerveux central par passage systémique à travers les barrières hémato-encéphalique et hémato-médullaire, ou par les nerfs olfactif et trijumeau dans les axones. Une fois dans le système nerveux central, ils peuvent « initier ou propager une inflammation chronique, causer l'activation de la microglie et des anomalies de la matière blanche, avec un risque accru de troubles du spectre autistique, un quotient intellectuel plu bas chez les enfants, des maladies dégénératives et des accidents vasculaire-cérébraux [119]. Une revue de 2016 [120] sur la toxicité du graphène, et en particulier l'oxyde de graphène qui est largement utilisé pour des applications biomédicales, reporte une toxicité principalement due à la générations d'espèces réactives à l'oxygène dans les cellules, causant des dommages aux protéines et aux acides nucléiques qui mènent à l'apoptose par deux mécanismes possibles, mais aussi des réactions inflammatoires qui induisent l'autophagie de ces cellules. Ces toxicités étaient présentes lors d'une administration par voie orale, intraveineuse, et pulmonaire, mais par exemple l'administration intravitréenne n'a pas montré de toxicité sur l'œil. Pour ce qui est du mécanisme d'action, le graphène est internalisé soit passivement par endocytose, soit activement, mais il peut aussi être cytotoxique à l'extérieur des cellules du simple fait de sa forme, par le mécanisme utilisé sur les surfaces antibactériennes : les bords tranchants des feuilles de graphène peuvent déstabiliser les membranes et causer la mort cellulaire. Cependant, l'étude souligne en particulier le manque de données sur les différentes formes de ce matériau (qui est l'objet de plusieurs investigations en ce moment) malgré des sources d'exposition

humaine et environnementale de plus en plus nombreuses, et le besoin d'études sur le court comme le long terme pour toutes ces formes avec des expositions aiguës et chroniques.

Les risques sur la santé humaine ne dépendent pas seulement de l'utilisation directe, mais aussi d'expositions environnementales. La contamination de l'environnement lors de la fabrication, du transport, du stockage, de l'utilisation et du traitement des déchets est en lien direct avec notre santé, soit directement par l'air ou l'eau, soit indirectement au travers de la chaîne alimentaire et plus largement par l'équilibre des écosystèmes. L'écotoxicité est alors indissociable de la toxicité sur l'humain.

#### b. Le risque environnemental et l'écotoxicologie

Les risques pour l'environnement, dont l'écosystème est formé de biotopes et de leur biocénose (ensemble des espèces et leurs interactions au sein d'un biotope), proviennent de contaminations par des nanomatériaux utilisés par l'Homme, soit pour leur propre usage, soit dans un autre but, comme la décontamination des sols [103]. Les nanomatériaux considérés ici seront uniquement ceux fabriqués intentionnellement, c'est-à-dire en excluant les matériaux nanostructurés qui proviennent de sources environnementales (les volcans par exemple), et les particules issues de la pollution urbaine et des rejets de l'industrie.

Les produits contenant des nanoparticules les plus contaminants pour l'environnement sont les revêtements, les peintures et pigments, les additifs catalytiques et les cosmétiques, selon la revue très complète publiée en 2018 par Bundschuh et al. [121] – dont sont d'ailleurs extraites la plupart des informations de cette partie, sauf mention contraire. Les substances les plus produites sont les dioxydes de titane et de silicium, suivis par d'autres oxydes métalliques et les nanotubes de carbone. Les voies de répartition dans l'environnement comportent la production, l'utilisation et le traitement des déchets, mais les expositions environnementales ont lieu principalement :

- Par eaux usées : les nanoparticules s'accumulent dans les boues d'épuration qui peuvent ensuite être déversées dans les sols pour les fertiliser (notamment pour le TiO<sub>2</sub> mais aussi la plupart des nanoparticules utilisées dans les cosmétiques et les médicaments) ;
- Dans les sédiments sous les cours d'eau : pour l'oxyde de zinc par exemple (utilisé dans les cosmétiques, les médicaments et l'électronique), aussi bien en milieu urbain que rural ;

- Par enfouissement : les nanotubes de carbone se retrouvent principalement enfouis car leur passage dans l'environnement se fait plus par les déchets de production que par l'utilisation. 10% de la production est retrouvée dans les sols et 1% dans les sédiments et l'air ;
- Par plusieurs de ces modes : les nanoparticules d'argent entrent dans l'environnement aussi bien *via* la production que l'utilisation, et se retrouvent autant dans les centres d'enfouissement que dans les eaux usées.
- Par répartition directe dans l'environnement ont également lieu, par exemple pour la décontamination des nappes phréatiques, ou l'utilisation de pesticides à base de nanoparticules.

Les centres d'enfouissement, suivis des sols, puis de l'environnement aquatique et de l'air sont donc tous contaminés par les nanoparticules produites industriellement, à différentes phases du cycle de vie des matériaux. Comme pour tout élément chimique, des transformations de ces matériaux vont avoir lieu (réactions, agrégation, désagrégation) qui, en plus du cheminement du matériau, vont être déterminantes dans son écotoxicité. En plus de la nature du nanomatériau, il est important d'en caractériser la surface pour comprendre son devenir dans l'environnement, ainsi que sa composition s'il comporte plusieurs éléments, afin notamment de déterminer son origine. Des progrès restent à faire dans ces domaines et sont indispensables à l'analyse de l'impact environnemental des nanomatériaux.

Comme sur la santé humaine, le principal effet des nanoparticules sur les systèmes biologiques est la création d'espèces réactives à l'oxygène, mais il y a aussi des conséquences sur la photosynthèse notamment chez les algues, sur la mue des arthropodes aquatiques, ou encore sur la reproduction par des modifications hormonales et enzymatiques qui pourraient être transgénérationnelles. La croissance des plantes peut être freinée, leurs mécanismes de défense activés, et leur teneur en éléments essentiels et en sucres modifiée. Des effets indirects sont également observés : d'une part, la toxicité d'autres substances peut se trouver accrue en présence de nanoparticules sur des plantes et des animaux ; d'autre part, la contamination des sols a un effet sur la présence des microorganismes et sur les espèces fongiques, qui ont ensuite une incidence à la fois sur les plantes, et sur les invertébrés terrestres et aquatiques qui se nourrissent directement de la biomasse présente dans le sol ou l'eau. Il s'agit de portes d'entrée dans la chaîne alimentaire, qui pourraient avoir un impact sur la qualité de la nourriture notamment par les modifications de synthèse protéique et des changements dans la composition en microorganismes [121].

Comme dans le cas de l'évaluation du risque sur la santé humaine, les expositions environnementales sont peu quantifiées à l'heure actuelle. Actuellement, des études d'impact environnemental sont couramment menées, et la mise en lumière de certaines pollutions délétères pour les écosystèmes ont mené à y porter plus d'attention. Mais le manque de méthodes spécifiques aux nanomatériaux pour analyser ce risque limite la connaissance des conséquences de telles expositions.

Les toxicités des différents nanomatériaux, observées ou suspectées, sont donc d'une grande diversité, et l'un des points communs à beaucoup de ces études est le constat du manque de compréhension des mécanismes de toxicité, de données sur l'exposition humaine et environnementale, et sur le danger auquel ces expositions soumettent les biotopes et le vivant. La diversité des résultats obtenus aux différentes études de toxicité et aux évaluations du risque, variant selon la taille des nanoparticules, leur forme, leur agrégation, leur surface développée, l'état d'oxydation, les étapes de production, et autres paramètres, montre qu'il ne semble pas possible d'extrapoler les résultats d'une nanoforme à une autre pour la même substance. Ceci oblige à multiplier le nombre d'études par autant de paramètres, études qui ne parviennent pas à suivre le rythme de développement industriel et de propagation des nanomatériaux. L'évaluation au cas-par-cas, qui a permis d'établir les bases de la nanotoxicologie et le début de compréhension de ses mécanismes, n'est peut-être plus la méthode la mieux adaptée pour répondre aux besoins actuels.

### c. La méthode d'évaluation toxicologique

Le comité technique de l'ISO pour les nanotechnologies a identifié les paramètres à prendre en compte pour l'étude toxicologique des nanomatériaux, la nature chimique étant insuffisante du fait des multiples structures cristallines que peuvent prendre les molécules, et des différents types d'agglomérats et d'agrégats qu'elles peuvent former. De plus, ces états peuvent varier au cours du temps et de l'utilisation, rendant leur réactivité et leurs effets toxiques encore plus difficilement prévisibles et l'extrapolation de tout résultat à d'autres situations ou d'autres formes d'un même matériau peu pertinente. Pour palier cela, les multiples critères d'évaluation doivent être ordonnés selon leur pertinence. Seulement, même les techniques de test d'un même paramètre ne sont ni applicables à tous les nanomatériaux ni équivalentes, générant des difficultés à comparer à la fois les méthodes et les résultats, et donc la toxicité des différents nanomatériaux.

La nature de ce qui doit être quantifié pour estimer la toxicité ne fait pas plus consensus que la méthode : la concentration massique est souvent utilisée, mais la réactivité des nanomatériaux est plus liée à leur surface développée qu'à leur masse [122], il semble donc plus adapté de comparer le nombre de particules et leur taille, ou la « surface spécifique biologiquement accessible », mais cette approche manque aussi de précision et de fiabilité car basée sur des hypothèses de répartition homogène des nanoparticules. De plus, il semblerait que la toxicité n'augmente pas avec la concentration, mais puisse au contraire être présente à faible dose sans l'être à plus forte dose, peut-être du fait d'une biodisponibilité différente lorsque les nanoparticules peuvent s'agréger [103]. En comparant des particules de moins de 100nm de diamètre et de plus de 500nm, une étude fondamentale en nanotoxicologie d'Oberdöster en 2010 a identifié 22 caractéristiques résumées dans le Tableau II qui diffèrent entre l'effet biologique d'une substance dans sa forme nanoparticulaire comparé à sa forme « plus grande » [123].

*Tableau II – Caractéristiques, cinétique et effets des nanoparticules, comparés aux plus larges particules, entrées par les voies respiratoires [123]*

	Nanoparticles (<100 nm)	Larger particles (>500 nm)
<b>General characteristics</b>		
Ratio: number/surface area per volume	High	Low
Agglomeration in air, liquids	Likely (dependent on medium: surface)	Less likely
Deposition in respiratory tract	Diffusion: throughout resp. tract	Sedimentation, impaction, interception; throughout resp. tract
Protein/lipid adsorption <i>in vitro</i>	Yes; important for biokinetics	Less effective
<b>Translocation to secondary target organs</b>		
Clearance	Yes	Generally not (to liver under 'overload')
Mucociliary	Probably yes	Efficient
Alv. macrophages	Poor	Efficient
Epithelial cells	Yes	Mainly under overload
Lymphatic circulation	Yes	Under overload
Blood circulation	Yes	Under overload
Sensory neurons (uptake + transport)	Yes	No
Protein/lipid adsorption <i>in vivo</i>	Yes	Some
<b>Cell entry/uptake</b>		
	Yes (caveolae; clathrin; lip. rafts; diffusion)	Primarily phagocytic cells
Mitochondria	Yes	No
Nucleus	Yes (<40 nm)	No
<b>Direct effects (caveat: chemistry and dose!)</b>		
At secondary target organs	Yes	No
At portal of entry (resp. tract)	Yes	Yes
Inflammation	Yes	Yes
Oxidative stress	Yes	Yes
Activation of signalling pathways	Yes	Yes
Primary genotoxicity	Some	No
Carcinogenicity	Yes	Yes

La même étude nous donne les paramètres physico-chimiques des nanoparticules pertinentes en toxicologie :

- La taille (influant sur le portage aérien et l'hydrodynamique)
- La distribution de la taille des particules
- La forme
- L'agglomération et l'agrégation
- Les propriétés de la surface : la superficie (dépendant de la porosité) la charge, la réactivité, la nature chimique et les irrégularités
- La solubilité (aqueuse, lipidique, et *in vivo*)
- La structure cristalline

Toutes ces propriétés peuvent changer avec la méthode de production, les transformations, le stockage, mais aussi quand elles sont introduites dans des milieux biologiques.

Malgré la connaissance de ces paramètres à prendre en compte, le manque de tests et de méthodes adéquats reste un frein dans l'évaluation toxicologique des nanomatériaux. Le projet PATROLS, issu d'un consortium international financé par le programme cadre de la recherche de l'Union européenne, Horizon 2020, a pour but de mettre au point des outils et méthodes de test des nanomatériaux, afin d'en évaluer les risques et l'exposition tout en diminuant la nécessité de tests sur les animaux. L'exposition a lieu souvent à faible dose mais sur le long terme, alors que les méthodes aujourd'hui permettent surtout une étude sur le court-terme à des doses élevées ; de plus, les modèles utilisés de monocultures cellulaires ne sont pas représentatifs des processus biologiques. La mise au point de nouvelles méthodes serait utile à la fois à l'industrie, en permettant de tester la sécurité d'emploi dès les premières phases de développement, et aux autorités pour la classification et l'autorisation de substances. Les acteurs du projet travaillent à créer des tests biologiques complexes et des modèles *in vitro* de tissus humains (pulmonaire, gastro-intestinal et hépatique), ainsi que des modèles prédictifs *in silico*, pour approfondir la connaissance des toxicités humaines et environnementales, mais aussi à travers la chaîne alimentaire [124]. Ces modèles informatiques, en ce qui concerne l'écotoxicité, sont pour le moment les seuls à pouvoir estimer la contamination et la répartition environnementale, grâce aux données de quantités produites et à des modèles dynamiques prenant en compte les matériaux tout au long de leur cycle de vie, ainsi que les interactions entre les milieux et avec le vivant. Ils restent cependant limités, parfois par les données de production disponibles, parfois par manque de connaissances ou de méthodes d'évaluation de

la dispersion d'un matériau dans un milieu, mais restent le principal moyen d'estimer les concentrations et l'augmentation des concentrations dans les différents compartiments environnementaux [121]. La fin de ce programme de recherche étant prévue pour 2022, ces outils déterminants ne seront pas disponibles pendant encore quelques années. Or, l'évaluation systématique de chaque forme nanoparticulaire de chaque matériau ne semble pas être envisageable, du fait des durées d'études toxicologiques avec les outils actuels, et le nombre très important de tests sur animaux que cela impliquerait ; il semble donc plus opportun d'utiliser d'autres approches : le regroupement par catégories de substances, ce qui existe déjà pour les substances chimiques, mais reste à déterminer par quel critère ces regroupements seraient faits pour les nanomatériaux, ou l'approche « *Safer by design* » (plus sûr par la conception), dont il faudrait établir les principes et tester l'efficacité.

Pour répondre à ces problématiques, les projets européens NanoReg et NanoReg2 ont eu pour objectif d'élaborer des outils communs aux scientifiques, régulateurs et entreprises pour répondre au besoin de sécurité d'utilisation et d'évaluation de la pertinence des données et méthodes actuellement disponibles [125]. Les participants se sont donc attachés à déterminer des critères qui pourraient servir à regrouper les nanomatériaux en catégories similaires afin de prévoir certaines de leurs propriétés et donc leur toxicité tout au long de leur cycle de vie [126]. Par exemple, les nanomatériaux pourraient être regroupés par similarité structurale : des nanoparticules de différentes substances mais avec la même structure formeraient un groupe car leur comportement est plus semblable que des structures différentes de la même substance [127]. Pour déterminer ce type de critère afin d'améliorer l'évaluation des nanoparticules, le rassemblement d'un grand nombre de données est nécessaire, c'est pourquoi ce projet a croisé ses études de cas avec eNanoMapper, une base de données toxicologiques européenne consacrée aux nanomatériaux [128]. Grâce aux conclusions de ce projet, il semble émerger un consensus sur le développement d'une approche par groupement par catégorie au lieu d'études au cas par cas, et la pertinence de la *Safe Innovation Approach* (approche d'innovation sûre), qui est une combinaison des concepts de *Safe by design* et de *Regulatory Preparedness*, cette dernière correspondant à la prise en compte des exigences réglementaires de sécurité dès les premières étapes de conception d'un produit.

Aujourd'hui, on a donc un grand nombre de nanomatériaux sur le marché, dont on connaît peu les risques pour les populations et l'environnement. Si l'exposition de la population générale aux nanomatériaux est variable et difficile à quantifier, l'exposition professionnelle des personnes qui fabriquent et transforment des nanomatériaux s'ajoute à l'exposition globale,

et forme une préoccupation des pouvoirs publics et des entreprises depuis le milieu des années 2000. Par exemple en 2006, l'Anses (qui était l'Afsset à l'époque) recommande pour la protection des personnes exposées dans les industries utilisant ou fabricant des nanomatériaux « *de déclarer les nanoparticules comme "niveau de danger inconnu" et de les manipuler avec la même prudence que les matières dangereuses, c'est-à-dire d'appliquer les procédures de sécurité sanitaires qui sont utilisées pour diminuer l'exposition aux matières dangereuses* » [107]. Le risque provenant de l'exposition répétée à des substances fragmentées, notamment par inhalation, mobilisait déjà les autorités à cette époque du fait des cas de cancers professionnels liés à l'amiante. La plupart des pays concernés par cette industrie des nanomatériaux, ainsi que les institutions européennes, publient alors des recommandations pour faire face à ces risques.

#### d. Les expositions et la protection au travail

L'Agence européenne pour la santé et la sécurité au travail a publié une fiche informative [129] rappelant brièvement les connaissances actuelles sur les nanomatériaux, et les voies principales d'exposition au travail, qui sont la peau et les voies respiratoire, et les risques pour la santé bien qu'encore peu connus. Ensuite, ce guide rappelle les obligations légales : les précautions pour manipuler les nanomatériaux sont les mêmes que celles pour les substances chimiques dangereuses, et demandent une formation spécialisée. Des consignes d'évaluation du risque en entreprise sont également données, cette évaluation doit inclure :

- « *Un inventaire des nanomatériaux utilisés sur le lieu de travail ;*
- *L'information sur les risques que présentent les nanomatériaux pour la santé, habituellement disponibles sur les fiches de données de sécurité ;*
- *L'évaluation de l'exposition par inhalation, contact et ingestion ;*
- *Des décisions sur les actions nécessaires à réduire l'exposition et un plan d'action spécifiant qu'est-ce qui doit être fait, par qui, et quand ;*
- *La prise en compte des risques pour les travailleurs vulnérables, comme les jeunes travailleurs, les femmes enceintes ou allaitantes, et s'il y a des mesures spécifiques pour les protéger ;*
- *La révision régulière de cette évaluation ;*
- *L'évaluation des actions mises en place, et leur amélioration si besoin. » [129]*



Ces actions peuvent être :

- La substitution (ou l'utilisation d'une forme qui diminue l'exposition, comme une solution au lieu d'une poudre) ;
- Les mesures technologiques : un contrôle du flux d'air, des systèmes étanches, un cloisonnement précis aux différentes étapes de la manipulation du produit) ;
- Les mesures organisationnelles : l'information des travailleurs sur les risques et les précautions à prendre, signalisation, minimisation du nombre de personnes exposées, accès restreint aux zones à risques ;
- Les équipements de protection individuels : combinaisons, lunettes de protection, masque avec un filtre adapté et gants.

Les professionnels de santé constituent une population particulièrement exposée, par le contact direct avec des patients traités avec des nanomédicaments et leurs excréments, par les médicaments eux-mêmes ou les dispositifs médicaux, par la manipulation des contenants ou d'objets contaminés, par la consommation de nourriture et d'eau sur place, et lors du nettoyage d'endroits où des nanomédicaments ont été utilisés. L'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail a publié dans le document *Nanoterials in the healthcare sector: occupational risks and prevention [54]* un tableau des principaux matériaux à risques rencontrés par les professionnels du secteur de la santé, reporté en Annexe I.

Les mesures de prévention citées dans le paragraphe *b.* de cette partie s'appliquent évidemment, avec quelques spécificités précisées dans le même document de l'Agence :

- La substitution du matériau par un autre non-dangereux n'aura en général pas lieu, le nanomatériau étant utilisé pour remplir une fonction précise. Cependant, la balance bénéfice/risque est toujours à évaluer, et des précautions limitant l'exposition et la dispersion dans l'air doivent être prises.
- Les mesures technologiques qui s'appliquent dans le secteur industriel ne pourront pas forcément être mises en place (par un exemple un contrôle du flux d'air dans la chambre d'un patient), mais les manipulations, comme la reconstitution extemporanée ou le conditionnement/déconditionnement, pourront être faites dans des boîtes hermétiques pour limiter l'exposition. Les filtres des systèmes de ventilation, dans les pièces où elles sont en place comme les blocs opératoires, doivent être adaptés de façon à ne pas réinjecter de l'air

contenant encore des nanoparticules. La manipulation d'échantillons biologiques devra se faire sous un système de hotte ventilée adapté, en addition des équipements de protection individuels.

- Les mesures organisationnelles sont les mêmes que dans le cas général, les consignes et la formation doivent être adaptés à la manipulation de médicaments et de matériel médical contenant des nanomatériaux, ainsi qu'au nettoyage des surfaces, à l'élimination des produits, des contenants après usage, et du matériel de protection.
- Les équipements de protections individuels sont déjà souvent utilisés dans le secteur de la santé, pour la protection contre le risque biologique notamment ; il doit être vérifié que ces équipements sont compatibles avec la protection contre les nanomatériaux et suffisants. Des masques avec filtres P2 ou P3 devront être utilisés dans les endroits où des nanomatériaux sont manipulés (incluant le fraisage ou le polissage d'implants dentaires), ainsi que des lunettes et des gants. Dans le cas de vêtements de protection réutilisables, leur traitement doit être prévu de telle façon que le linge sali ne puisse pas contaminer le propre, en tenant compte des capacités de dispersion des nanomatériaux.
- La prévention des risques d'explosion et d'incendie est la même que pour les autres matériaux explosifs ou inflammables. Les propriétés des nanoparticules sont telles que leur réactivité est fortement augmentée par rapport aux matériaux standards : les poudres présentent un risque qui doit être contrôlé, par la manipulation dans une atmosphère inerte, la solubilisation lorsque c'est possible, et l'éloignement de sources d'ignition.

Dans le cas des professionnels de santé, les voies classiques de contamination au travail sont à prendre en compte : la voie pulmonaire – la plus commune et néanmoins très efficace du fait de la bonne dispersion et de la pénétration des nanoparticules dans l'épithélium pulmonaire puis la circulation générale –, la voie orale – accidentelle par un contact main-bouche ou déglutition des particules inhalées remontées par l'ascenseur muco-ciliaire –, et transdermique – en particulier si la peau est abîmée [54]. A ces voies s'ajoute la voie parentérale, lors d'une coupure ou pique au cours de manipulations.

Certains paramètres viennent limiter la protection des professionnels de santé. La sécurité d'utilisation de médicaments nanoparticulaires peut avoir été étudiée pour un type d'usage, mais le manque de données sur les modes de dispersion, la pénétration dans les tissus

et les risques liés à l'exposition ne garantit pas une sécurité totale pour celui qui les manipule. De plus il n'y a pas forcément de matériel approprié pour identifier la présence de nanomatériaux et en mesurer les niveaux d'exposition, et l'information pour l'utilisateur sur la présence de nanomatériaux dans un produit n'est pas toujours présente.

## 2.2. Les enjeux éthiques et sociaux

Comme c'est très souvent le cas lors de l'expansion dans la recherche scientifique et dans le commerce de nouvelles technologies, des questions éthiques et des enjeux sociétaux sont soulevés. Les nanosciences et nanotechnologies ne font pas exception, et le débat persiste maintenant depuis deux décennies. Nous allons explorer ici les différents thèmes d'éthique et de société dans lesquels elles prennent leur place, avec un regard en particulier sur le domaine médical.

Tout d'abord, il s'agit de savoir si les nanotechnologies possèdent leurs propres enjeux qui posent des questions éthiques nouvelles, ou si elles s'inscrivent dans des problématiques existantes par ailleurs. Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé en France, a rendu un avis [130] en 2007 sur cette question, estimant que les nanosciences et nanotechnologies ne constituent pas une nouvelle aire scientifique et éthique, mais posent des problèmes éthiques connus tout en les plaçant dans un contexte nouveau. Il s'agirait d'une révolution technique porteuse de promesses de connaissances nouvelles, mais pas d'une révolution scientifique « *qui nous révélerait le monde, ou nous-mêmes, comme différents de ce que nous croyons être* » [130], et l'interdisciplinarité qui caractérise les nanotechnologies ne serait pas différents de l'imbrication d'autres disciplines les unes dans les autres, comme la chimie, la physique, et l'électronique. Les problèmes éthiques soulevés, qui sont alors les mêmes que ceux posés par le développement d'autres nouvelles technologies : la vie privée et les libertés individuelles (2.2.a), le consentement (2.2.b), le rapport entre l'impact sur la santé et l'environnement et le bénéfice de l'utilisation de nanoparticules (2.2.c), la modification des capacités humaines (2.2.d), et la diffusion des connaissances et le partage des informations (2.2.e).

### a. Le respect de la vie privée et des libertés individuelles

L'un des principaux problèmes éthiques posés par les nanotechnologies est celui du respect de la vie privée. D'une part, parce que des instruments d'observation et d'enregistrement miniaturisés permettent une surveillance très discrète voire indétectable,

d'autre part parce que cette miniaturisation de tous types de détecteurs, capteurs ou traceurs entraîne la génération de données portant sur toutes sortes d'activités apparemment anodines telles que manger, dormir, faire du sport, communiquer, lire, écrire, se déplacer, acheter des produits ou des services, avoir des interactions en face à face, se laver ou encore se soigner. Ces traçages pourraient se trouver en contradiction avec le droit à la vie privée, bien que chacune des applications apporterait par ailleurs un bénéfice, souvent de sécurité ou d'efficacité.

Concernant les produits de santé, cette question du respect de la vie privée en contient plusieurs : celle du traitement des données de santé, et celle des conséquences du diagnostic précoce ou prédictif. Pour la première, les données de santé sur les personnes et les populations ont un intérêt en santé publique, par exemple en pharmacovigilance, ou dans l'étude de corrélations entre des pathologies par exemple des zones géographiques, conditions sociales, alimentation ou autres facteurs. Lorsqu'elles sont récupérées dans le cadre d'hospitalisations, de consultations ou de déclaration, un cadre établi permet leur traitement par les instances compétentes. En revanche, dans le cadre plus libre d'applications mobiles et capteurs connectés, l'accès par le distributeur et ses partenaires à de multiples informations qui ne sont pas nécessairement en lien direct avec la finalité de l'objet pose des problèmes d'intrusion dans la vie privée. Le Règlement général sur la protection des données [131] (RGPD) en Europe offre une première protection, qui est principalement la demande explicite de consentement à l'utilisation des données personnelles, mais n'empêche pas le traitement et le recoupement de données à diverses fins. L'une des craintes présentes, qui pèse sur les nanotechnologies comme sur d'autres technologies appliquées à la santé, est l'utilisation de ces données par les organismes bancaires, d'assurance, ou d'emploi, donnant lieu à des discriminations liées à l'état de santé, avéré ou statistique. Quant au diagnostic précoce (qui peut avoir lieu grâce aux systèmes de laboratoires embarqués par exemple), ou prédictif (par séquençage génétique généralisé, permis par des nanotechnologies mais pas exclusivement), il donne accès à une grande quantité d'informations, qui par essence ne sont pas forcément en lien avec une pathologie puisqu'il s'agit de cribler le génome ou des échantillons biologiques afin de détecter une éventuelle anomalie. Se pose alors la question du stockage de ces informations, et de leur accès, alors qu'elles n'entrent pas dans le cadre du suivi ou du traitement d'une pathologie [55]. Dans l'UE, selon la définition que donne le RGPD des données de santé, « *les informations obtenues lors du test ou de l'examen d'une partie du corps ou d'une substance corporelle, y compris à partir des données génétiques et d'échantillons biologiques* » sont des données de

santé et font donc l'objet d'une protection particulière même si elles ne sont pas recueillies par un professionnel de santé ni dans le cadre d'un diagnostic ou d'un traitement en particulier.

#### b. Le consentement

Le consentement du patient ou du sujet de recherche, qui doit être recueilli avant toute inclusion dans un protocole d'étude, doit être libre et éclairé par une information « *permettent au participant ou à son représentant désigné légalement de comprendre la nature, les objectifs, les avantages, les implications, les risques et les inconvénients de l'essai clinique* » [132]. Il en va de même pour une intervention, un acte médical ou chirurgical, qui ne peut être réalisé sans consentement libre et éclairé du patient. Il est soulevé, notamment par le Groupe Européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies [133], que le manque de connaissances en particulier sur la sécurité de la nanomédecine ne permettait pas de fournir une information suffisante sur les risques encourus, et donc d'obtenir un consentement véritablement éclairé.

#### c. Le rapport bénéfice/risque

En ce qui concerne la santé, que ce soit dans les essais cliniques, la mise sur le marché de produits de santé, la décision d'une intervention ou la mise en place d'un traitement, le rapport entre les bénéfices attendus et les risques encourus est un critère clé. Naturellement, certains risques ne valent pas d'être pris si le bénéfice attendu est de l'ordre de l'esthétique ou du confort ; et réciproquement, une solution susceptible de sauver la vie d'un patient peut être utilisée même si des effets indésirables graves pourraient survenir. Ce principe relève de l'éthique, et s'applique dans cette discipline plus largement que seulement à la santé : les nouvelles technologies et donc les nanotechnologies, font l'objet de positions éthiques qui varient selon les applications et leurs bénéfices et risques prévus [103]. Ainsi, un médicament destiné au traitement d'une maladie grave ou rare semble légitimer le développement des nanotechnologies, là où des imprimantes à jets d'encre, des revêtements routiers, ou des capuchons de rouge à lèvres brillants apparaissent comme des expositions inopportunes, et des risques pour la santé et l'environnement qu'il ne faudrait peut-être pas prendre.

Le débat sur les nanotechnologies, entre les acteurs privés, les pouvoirs publics et les citoyens semble souffrir de cette dualité : l'investissement dans la recherche sur les nanotechnologies, et la liberté laissée aux entreprises de les commercialiser (malgré une grande incertitude sur les conséquences sur la santé et l'environnement), sont légitimés par les potentielles découvertes à venir dans la santé et les énergies renouvelables. Or, la réalité des applications commerciales est tout autre, puisque ce sont actuellement les revêtements dans le

bâtiment et la voierie, ainsi que les cosmétiques et les emballages, qui forment les plus gros volumes d'utilisation de nanoparticules. Ces applications font apparaître sous un jour différent les risques pris par les travailleurs qui fabriquent ces produits, les consommateurs qui les respirent, les mangent et se les appliquent sur la peau, et pour l'environnement qui, comme nous l'avons vu précédemment, présente de multiples portes d'entrée des nanoparticules dans les écosystèmes [130].

D'autres cas plus particuliers liés à la santé posent des questions éthiques quant au rapport bénéfice/risque, en particulier les techniques de diagnostic prédictif. Le fait de pouvoir détecter la possibilité de développer une pathologie avant qu'elle soit apparue ou ait eu des répercussions cliniques aurait bien sûr l'avantage de pouvoir prendre en charge plus tôt, mais en contrepartie, un sur-diagnostic n'est pas à exclure, le terrain génétique n'étant pas la seule cause d'apparition des maladies. Les effets psychologiques générés chez les patients dans de telles situations sont à considérer, comme peuvent le montrer par exemple les phénomènes de mastectomie ou d'hystérectomie préventives en présence d'antécédents familiaux de cancers du sein ou de l'utérus.

#### d. L'amélioration des facultés humaines

Les questions liées à l'amélioration des facultés humaines ont deux sources : les utilisations médicales des nanotechnologies qui peuvent être poussées plus loin pour aboutir à une amélioration volontaire de la solidité des tissus, ou de l'acuité des sens ; et du développement pour la défense de dispositifs permettant également de dépasser les capacités humaines normales, au détriment des choix voire de la dignité du sujet.

Les enjeux éthiques de ces questions tiennent à l'acceptabilité de l'utilisation de la recherche médicale pour l'amélioration humaine, aux problèmes d'équité puisque ce type d'amélioration serait difficilement ouvert à tous, mais aussi de façon plus profonde, à notre conception de la nature humaine [134]. L'échelle des nanoparticules est la même que celle de nos « matériaux de base », un arrangement de structures de l'ordre du nanomètre qui est fonctionnalisé de façon à exécuter des actions, qui, misent ensembles, forment un organisme vivant. Dans cette mesure, la limite entre le vivant et le non-vivant est moins nette, en particulier si l'on considère la régénération neuronale et la neuro-prothétique.

La notion de santé aussi est transformée dans cette perspective : est-ce qu'une bonne santé correspond à l'état physiologique que nous connaissons actuellement, ou au maximum

de ce que l'on pourrait être ? Ce que nous connaissons comme des faiblesses habituelles de notre condition pourraient devenir des choses à soigner. Ce sont les questions éthiques liées au transhumanisme qui croisent cette partie du débat autour des nanotechnologies.

e. Le partage des connaissances

La recherche en nanotechnologies se concentre plus ces dernières années sur les applications commercialisables dans un avenir proche [1], que sur les conséquences de l'utilisation des nanomatériaux. La démarche est plutôt de produire des nanomatériaux pour la vente avant de les étudier pour les comprendre, et non d'étudier d'abord puis décider ensuite quelles applications sont viables, de façon plus éclairée [130].

Il ne faut toutefois pas oublier que toute une partie de la recherche n'est pas rendue publique, cloisonnant le savoir vis-à-vis de la communauté scientifique et de la société. Rassemblées par les industriels des secteurs concernés, les données sur l'évaluation et les mécanismes d'action qui sont protégées par la propriété intellectuelle seraient pourtant une base importante pour étudier le risque lié aux nanotechnologies. Le Comité Consultatif National d'Éthique rappelle ainsi que « *la connaissance est un prérequis nécessaire à l'exercice de la responsabilité* » [130], et préconise « *d'exiger un développement de la recherche fondamentale en amont, et pas simplement en aval des applications techniques* ».

La circulation des connaissances doit cependant aller au-delà des professionnels fabricants, institutions et pouvoirs publics. En effet, l'information du grand public et l'éducation sont des enjeux éthiques majeurs [103].

Des collectifs de citoyens et associations de défense des consommateurs ont intégré comme mission d'observer le développement des nanomatériaux et la réaction des pouvoirs publics (comme VeilleNanos ou Sciences Citoyennes) et d'autres ont pris le parti très directement de les condamner (Pièces et Main d'œuvre [135]). Ce dernier cas, collectif grenoblois se réclamant sur son site internet contre les technologies sous toutes leurs formes et ne semble mobiliser que des personnes aux idées très fermes sur le sujet. En revanche, les collectifs qui se donnent pour but d'informer les citoyens de manière alternative sont plus accessibles. Ils rendent publiques des études et analyses montrant la présence de nanomatériaux dans des aliments et médicaments qui ne sont pas étiquetés conformément à la réglementation, et relaient les décisions réglementaires [136]. Des études se sont intéressées à la différence de perception des nanotechnologies entre les différents acteurs de la société, et selon les différents résultats, le public perçoit de plus grands risques et moins d'avantages que les scientifiques

concernant les nanotechnologies, mais en ce qui concerne la pollution et l'émergence de nouveaux problèmes de santé, les scientifiques se montrent plus inquiets. Les consommateurs se montraient plus méfiants envers les denrées alimentaires et les cosmétiques qu'envers les produits comme les panneaux solaires, et globalement les applications qui sont destinées à entrer dans le corps sont vue comme plus risquées [137]. En conséquence, l'étude recommande aux acteurs politiques de montrer au public qu'ils prennent en considération ces risques, mais de laisser la communication sur les risques eux-mêmes à des scientifiques. La connaissance de l'opinion publique et la prise en compte des risques qui l'inquiètent est importante pour éviter les réactions de rejet radical, comme cela a pu être le cas avec les organismes génétiquement modifiés [138].

Bien que l'éducation des citoyens français et européens aux possibilités et risques des nanotechnologies est primordiale, un partage du savoir doit aussi avoir lieu au niveau international : pour les pays en développement, les nanotechnologies représentent à la fois des solutions pour améliorer la qualité de vie (électricité solaire, eau potable,...), ainsi qu'un potentiel facteur de croissance économique important, par la fabrication industrielle comme par l'extraction des matières premières. L'une des premières craintes qui a émergé avec les nanotechnologies est un creusement de la division entre les pays du Nord et du Sud, surnommé le « *nano-divide* », alors qu'une collaboration étroite au sujet de ces technologies pourrait aussi réduire cet écart [134].

Les nanosciences et nanotechnologies renferment donc de multiples problématiques et risques, qui doivent être abordées durant leur développement, afin de mettre en place des actions permettant de limiter les conséquences négatives qu'ils pourraient engendrer. Le rôle des pouvoirs publics est justement celui-là, et nous allons voir si les enjeux liés aux nanotechnologies, qu'ils leurs soient spécifiques ou non, sont couverts par un encadrement juridique.





# Troisième partie : La réglementation des nanotechnologies

Les nanomatériaux et nanotechnologies ouvrent une multitude de possibilités dans de nombreux domaines, et sont particulièrement prometteurs en innovation médicale et pharmaceutique. Comme nous venons de le détailler, ils soulèvent aussi de multiples interrogations et incertitudes liées à la sécurité d'utilisation, sur les plans du risque pour la santé humaine et du risque environnemental, et de l'impact des changements qu'ils peuvent induire sur la société. Ces risques doivent être anticipés, et contrôlés autant que possible afin que les innovations en développement et à venir soient globalement bénéfiques et s'inscrivent dans une démarche responsable et durable. L'un des moyens d'arriver à ces fins est la réglementation, spécifique ou non aux nanotechnologies. Dans cette partie, nous allons établir en premier un état des lieux de la réglementation applicable aux nanomatériaux au sein de l'Union européenne principalement (1.1), puis en France (1.2), mais aussi dans d'autres pays d'Europe (1.3) et à l'international afin de refléter le contexte global dans lequel elle se développe (1.4). Enfin, nous évoquerons le rôle et la mise en place des normes d'harmonisation européennes et internationales (2).

## 1. État des lieux de la réglementation

Les directives et règlements en place dans l'Union européenne et l'Espace économique européen (l'UE avec la Norvège, l'Islande et le Lichtenstein), ainsi que la législation française lorsqu'elle s'applique plus précisément à certains domaines concernés par les nanotechnologies, constituent les bases sur lesquelles les nanomatériaux et objets issus des nanotechnologies peuvent être développés, fabriqués et commercialisés sur le territoire européen. Nous allons observer l'approche des institutions européennes pour savoir à quelles dispositions générales doivent se conformer les nanomatériaux, et détailler les parties des règlements qui concernent directement ces matériaux. Les produits et situations qui dépendent de la réglementation nationale en France seront traités ensuite, et nous terminerons avec une vue d'ensemble des dispositions en place au niveau international.

## 1.1.En Europe

Devant l'enjeu grandissant que représentent les nanosciences et nanotechnologies (abrégées en N&N dans certains textes qui seront cités), la Commission européenne a lancé en 2005 un « Plan d'action en faveur des nanosciences et nanotechnologies en Europe », suite à une consultation publique à leur sujet [139]. Ce plan 2005-2009 « *précise que toutes les applications et utilisations des N&N doivent respecter le niveau élevé de protection de la santé humaine, des consommateurs, des travailleurs et de l'environnement établi par la Communauté* » [140].

De nombreuses problématiques ont été évaluées, incluant l'aspect réglementaire des nanosciences et nanotechnologies. Depuis, le paysage a évolué comme nous allons le détailler au cours de cette section, par l'entrée en vigueur ou la révision de différentes réglementations dans des domaines variés, par exemple le règlement REACH concernant les substances chimiques, ou le règlement concernant dispositifs médicaux, mais également du fait de l'évolution des connaissances scientifiques dans ce domaine, et des applications qui en ont été faites.

Nous allons donc commencer par observer l'évolution de l'encadrement européen depuis la prise en compte des nanosciences et nanotechnologies en 2005 (1.1.a), puis nous nous concentrerons sur les textes qui prennent en compte spécifiquement les nanomatériaux, concernant les substances chimiques (1.1.b), les denrées alimentaires (1.1.c) et pour finir les produits de santé (1.1.d).

### a. L'évolution de l'encadrement

Le premier texte communautaire visant à instaurer un cadre aux nanosciences et nanotechnologies est la Recommandation de la Commission concernant un Code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanosciences et nanotechnologies du 7 février 2008 [139]. Ce texte est une recommandation et non une réglementation (un règlement nécessiterait beaucoup plus de temps et d'expertise pour être mis en place) ; sans caractère contraignant, il fournit une ligne de conduite et possède une dimension incitative. Le paragraphe 3 dudit texte mentionne ainsi : « *les États membres considèrent ces principes généraux et ces lignes directrices comme un élément à part entière des mécanismes institutionnels de garantie de la qualité en les utilisant, d'une part, comme un instrument leur permettant d'établir des critères de financement pour les régimes de financement nationaux/régionaux et en les adoptant, d'autre part, pour les procédures d'audit, de contrôle*

*et d'évaluation des organismes publics.* ». Dans le même sens, au paragraphe 4, il est souligné que les États-membres encouragent « *l'adoption volontaire de ce code de bonne conduite* », afin que toute personne ou organisation de la société civile s'intéressant aux nanotechnologies « *contribue à instaurer et à préserver un environnement favorable à la recherche, qui permette de libérer le potentiel des N&N de manière sûre, éthique et efficace.* »

Ce Code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanosciences et nanotechnologies, présent en annexe de la recommandation du 7 février 2008, nous donne une définition du nano-objet, en l'absence de terminologie consensuelle à l'échelle internationale. Dans ce document, ce terme désigne ainsi « *les produits issus de la recherche en N&N. Il couvre les particules et leurs agrégations à l'échelle nanométrique, les nanosystèmes, les nanomatériaux, matériaux nanostructurés et les nanoproducts* ». La recherche en N&N inclut quant à elle « *les activités de recherche traitant de la matière à l'échelle nanométrique (1 à 10 nm)* ». Ce document concerne donc tous les nano-objets produits par l'homme de manière intentionnelle ou involontaire sans distinction. Seuls les nano-objets générés naturellement ne relèvent pas dudit Code de bonne conduite.

Ce Code invite les parties prenantes au respect du principe de précaution par rapport à l'environnement, à la santé et à la sécurité, du principe de durabilité, ainsi qu'à une transparence de la part des parties prenantes et à un respect des normes et des bonnes pratiques de laboratoire. L'accès aux connaissances scientifiques ainsi qu'aux « *normes, références, étiquettes, recherches sur les incidences, aux réglementations et aux législations* » doit être facilité, de façon à être compréhensible pour les « *personnes non-initiées et la communauté scientifique* », dans la limite du respect des droits de la propriété intellectuelle.

Dans le secteur de la recherche publique, ce type de recommandation tient son efficacité de la nécessité de trouver des financements aux projets de recherche par des bourses et des appels à projet, et l'adéquation aux recommandations européennes est un critère au moment de l'évaluation pour les obtenir ; pour ce qui est du secteur privé, aucune contrainte ne s'applique du fait du caractère volontaire de l'adhésion aux principes du Code de bonne conduite, mais la perspective d'une future réglementation contraignante (par exemple une autorisation de mise sur le marché) encourage les industriels à respecter les recommandations qui donnent une orientation, d'une part sur les définitions et donc le champ d'application d'une future réglementation, et d'autre part sur les objectifs poursuivis par les institutions. De plus, la collaboration entre les secteurs public et privé en ce qui concerne la recherche, l'innovation et sa valorisation lie en partie et indirectement les acteurs privés à la recommandation.

L'examen minutieux du contexte réglementaire au cours du plan d'action 2005-2009 a donné lieu à la communication de la Commission du 17 juin 2008 [140] intitulée « *Aspects réglementaires des nanomatériaux* », qui sera suivie par une seconde en 2012. Cette communication met d'abord en avant le fait que le terme de « nanomatériau » n'est présent dans aucun texte réglementaire européen à cette date, mais que ces matériaux sont couverts par les textes en vigueur dans les différents domaines concernés. Toutefois, la Commission n'exclut pas une modification future pour correspondre plus spécifiquement aux nanomatériaux, en particulier en ce qui concerne les seuils autorisés dans les différentes législations existantes. Pour ce qui est de la sémantique, dans cette communication de 2008 le terme de nanomatériaux ne désigne que les « *matériaux nanostructurés et matériaux nanométriques manufacturés (ou fabriqués)*. La communication ne s'applique pas aux nanomatériaux ni aux nanoparticules générées naturellement ou produits involontairement, par exemple lors de la combustion » [140], ce dernier point de la définition différant de la recommandation de février 2008.

Le document se donne pour but de répertorier les textes législatifs simultanément applicables pour les aspects des nanomatériaux liés à la santé, à la sécurité et à l'environnement, qui sont ceux qui régissent les substances chimiques, la protection des travailleurs, les produits et la protection de l'environnement, ou encore la gestion des déchets. Ces textes cités par la Commission sont les suivants :

- Le règlement (CE) n°1907/2006 du 29 décembre 2006 appelé REACH pour *Registration Evaluation Authorisation of Chemicals*<sup>2</sup> [141],
- La Directive 89/391/CEE du Conseil, du 12 juin 1989, concernant la mise en œuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleurs au travail,
- La Directive [112] du Parlement européen et du Conseil du 3 décembre 2001 relative à la sécurité générale des produits ainsi que les législations régissant chaque type de produit spécifiquement « *tels que les médicaments, les produits phytosanitaires (PPP), les cosmétiques, les additifs pour l'alimentation humaine et animale, etc.* » [140],

---

<sup>2</sup> Enregistrement Évaluation Autorisation des substances Chimiques

- La Directive 2008/1/CE relative à la prévention et à la réduction intégrées de la pollution (IPCC), la Directive 96/82/CE concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses (Seveso II), et à la Directive 2000/60/CE sur l'eau (à laquelle on peut ajouter la directive 2008/105/CE du 16 décembre 2008 dans laquelle les normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau demandées par la Directive 2000/60/CE sont établies.)
- Les différentes directives sur le traitement des déchets, qui sont actuellement la Directive 2008/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 19 novembre 2008 relative aux déchets [142], ainsi que les directives spécifiques à l'incinération [143] et à la mise en décharge [144].

C'est finalement le principe de précaution qui est mis en avant pour faire face aux questions que soulèvent les nanomatériaux, le besoin d'étendre les connaissances à leur sujet faisant consensus, sur plusieurs points clés :

- Les effets toxiques et écotoxiques ainsi que les méthodes d'essai pour produire ces données, car les méthodes actuelles ne permettent pas d'évaluer les nanomatériaux ;
- Les utilisations et expositions tout au long du cycle de vie des nanomatériaux ou des produits contenant des nanomatériaux, ainsi que d'approches en matière d'évaluation de l'exposition ;
- La caractérisation des nanomatériaux, la mise au point de normes et d'une classification uniforme, ainsi que de techniques analytiques de mesure ;
- Les aspects liés à la santé au travail, l'évaluation de l'efficacité d'un éventail de mesures de gestion des risques, telles que le confinement des procédés, la ventilation, ou les équipements individuels de protection.

Suite à ces travaux exploratoires sur l'encadrement des nanotechnologies, le Parlement européen a préconisé dans sa résolution du 24 avril 2009 une définition scientifique exhaustive des nanomatériaux [145], qui semble en effet indispensable à un bon encadrement.

La Commission a donc émis une recommandation sur la définition des nanomatériaux le 18 octobre 2011[7]. Aux termes de son article 2, la Commission « *entend par "nanomatériau"*

*un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.* » Il est aussi précisé que dans des cas justifiés, ce seuil de 50 % peut être remplacé par un seuil compris entre 1 % et 50 %. L'article 3 mentionne que, à titre dérogatoire, les fullerènes, les flocons de graphène et les nanotubes de carbone à paroi simple entrent dans cette définition même s'ils présentent une ou plusieurs dimensions inférieures à 1 nm.

Cette recommandation a été suivie par la Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil et au Comité économique et social européen du 3 octobre 2012 [146] concernant le deuxième examen réglementaire relatif aux nanomatériaux. A ce stade, aucune réglementation spécifique n'est nécessaire d'après la Commission, car, même s'il s'agit de cas particuliers, les nanomatériaux répondent aux caractéristiques des autres matériaux : parfois toxiques et parfois non, le cas-pas-cas reste la règle pour les aspects de sécurité, et cela notamment en application des règlements REACH et CLP (relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges [147]). Cependant, certaines adaptations sont à envisager : en effet dans le cadre de REACH, plusieurs formes d'une substance peuvent être couvertes par un enregistrement unique. La communication soulève que « *le déclarant doit garantir la sécurité de toutes les formes incluses et fournir les informations adéquates* », mais qu'il n'est « *pas obligatoire de procéder à des essais spécifiques pour chaque forme* ». D'un point de vue technique, cela pose question pour les nanomatériaux, car selon son mode de synthèse une molécule peut prendre plusieurs (jusqu'à une douzaine) structures différentes, ayant des propriétés physico-chimiques variables. Or, REACH n'impose pas de « *préciser la manière dont il a été tenu compte des différentes formes dans les enregistrements, bien que [...] l'ECHA le recommande dans son avis technique* » [146]. Les modalités d'enregistrement imposent aussi de déterminer, dans le cas d'un enregistrement spécifique aux nanoformes, si les nanoformes seraient considérées comme des formes différentes d'une même substance ou des substances nouvelles au sens de REACH, auquel cas elles devraient faire l'objet d'un enregistrement immédiat.

Suite à cette communication, différentes institutions et agences européennes concernées ont examiné la nécessité de modifier la réglementation pour prendre en compte les nanomatériaux avec leurs particularités et les risques qui leur sont inhérents.

## b. Les substances chimiques

Malgré l'absence problématique de la santé au travail face aux substances chimiques était déjà considérée, notamment depuis la directive 89/391/EEC concernant la mise en œuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleurs au travail [148], puis la directive 98/24/EC concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail [149], et enfin la directive 2004/37/EC concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail [150]. Cette dernière a d'ailleurs été modifiée en 2017 par la directive 2017/2398, qui ajoute à la liste des procédés considérés comme agents cancérigènes les « *travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail* » [151].

REACH est le règlement qui permet de contrôler le plus largement les nanomatériaux. En effet, ces derniers entrent dans la définition de « substances » au sens de REACH, ce qui permet d'évaluer et d'autoriser leur fabrication et leur importation. Les exemptions d'enregistrement REACH au titre de l'article 2 point 7 paragraphe *b*) concernant les substances naturelles énumérées à l'annexe V de REACH (visible Annexe II de ce document) s'appliquent donc également aux nanomatériaux, ce qui permet de s'affranchir de la partie de la définition des nanomatériaux donnée par la Commission concernant les matériaux naturels. Ainsi, une substance formée naturellement, non modifiée chimiquement au sens des points 39 et 40 de l'article 3, reste exempte d'enregistrement si elle n'est pas considérée dangereuse selon le règlement CLP, persistante, bioaccumulable et toxique ou très persistante ou très bioaccumulable.

Afin d'aligner la réglementation avec les particularités techniques liées aux nanomatériaux, le Parlement européen a demandé à ce que soit envisagée une mise-à-jour des annexes de REACH à ce sujet. Le 23 avril 2018, au comité REACH les états membres ont voté pour un amendement aux annexes du règlement, présenté en version temporaire qui vise à clarifier les exigences du règlement au regard des nanomatériaux, et résoudre le manque de connaissance concernant les produits enregistrés REACH se trouvant sur le marché en tant que nanomatériaux, et en quelles quantités [121]. Cet amendement est finalement paru au Journal Officiel de l'Union Européenne le 3 décembre 2018 sous la forme du Règlement (UE) n°2018/1881 [153], modifiant les annexes I, III, VI, VII, VIII, IX, X, XI, et XII du règlement (CE) n°1907/2006 (REACH) aux fins de couvrir les nanoformes des substances.



Il clarifie le statut des nanoformes : ce sont bien des formes d'une même substance et non des substances à part, et elles doivent être couvertes par un enregistrement, qui précise quelles nanoformes sont couvertes [153]. Au point c) de l'article premier de l'annexe de ce document, il est précisé que si les données relatives à une forme sont utilisées pour démontrer la sécurité d'autres formes, « *une justification scientifique doit être fournie indiquant comment [...] les résultats d'un essai particulier peuvent être utilisés pour les autres formes de la substance.* » Ceci s'applique aux données de sécurité, aux scénarios d'exposition et aux mesures de gestion des risques.

Tout en encadrant la fabrication de nanomatériaux, le règlement REACH laisse les industriels concernés adapter leur réaction face à une substance dangereuse. En effet, l'annexe I de REACH modifiée par cet amendement mentionne, concernant la classification des substances cancérigènes (point 1.3.2) que « *si les informations ne permettent pas de décider si une substance ou, le cas échéant, des nanoformes de celle-ci, doivent être classées dans une classe ou catégorie de danger particulière, le déclarant indique et justifie la mesure ou la décision qu'il a prise en conséquence* ». Il en va de même en 2.2 pour les dangers physico-chimiques, et en 3.2.2 pour les dangers environnementaux.

L'annexe XI de REACH modifiée par ce règlement 2018/1881 indique au paragraphe 2 que « *les essais relatifs à un effet spécifique peuvent être omis s'il est techniquement impossible de réaliser l'étude en raison des propriétés de la substance : par exemple, des substances très volatiles, hautement réactives ou instables ne peuvent être utilisées, un mélange de la substance avec l'eau peut engendrer un risque de feu ou une explosion, ou le radioétiquetage de la substance, exigé lors de certaines études, n'est pas possible* ». Ce cas de figure pourrait typiquement correspondre à des nanoformes de substances, y compris lorsqu'elles sont produites de façon involontaire lors d'une réaction : souvent très volatiles du fait de leur taille et/ou de leurs propriétés, la nature même de ces nanomatériaux peut rendre impossible certains essais les concernant, sans empêcher leur enregistrement.

Il n'y a pas de modification du tonnage nécessitant un enregistrement REACH : les substances fabriquées ou importées par le déclarant à moins d'une tonne par an sont hors du champ du règlement, et les conditions d'autorisations se durcissent graduellement pour 10 tonnes puis 100 tonnes, 1 000 tonnes et plus.

Parmi les produits exclus de REACH se trouvent les denrées alimentaires ou aliments pour animaux, les cosmétiques, les médicaments et les dispositifs médicaux, chacun régi par la législation européenne de manière plus spécifique.

Les produits biocides font également l'objet d'une réglementation propre depuis 2012, qui fait mention des nanomatériaux : le règlement (EU) 528/2012 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation de produits biocides [154]. La définition donnée par la Commission en 2011 est reprise pour ce règlement, et les produits contenant des nanomatériaux sont notamment exclus de la procédure d'autorisation simplifiée. De plus, l'étiquette des produits biocides doit comporter la mention de leur composition, avec la précision « (nano) » après le nom de la substance concernée, mention qui doit aussi apparaître sur les produits mis sur le marché qui ont été traités avec des biocides.

### c. Les denrées alimentaires

L'alimentation humaine et animale est une sphère de développement des nanotechnologies particulièrement importante, et une source d'exposition humaine, animale et environnementale abondante.

Les nanomatériaux sont règlementés dans ce domaine par le règlement (UE) 2015/2283 sur les nouveaux aliments [155]. Sont considérés comme tels tous les aliments qui n'étaient pas consommés en grande quantité dans l'Union Européenne avant mai 1997, ou sans risque depuis plus de 25 ans dans un autre pays. Les denrées alimentaires qui consistent en des nanomatériaux manufacturés ou qui en contiennent font partie des nouveaux aliments [156]. Dans ce règlement, le Parlement européen propose sa définition des nanomatériaux manufacturés : « *Tout matériau produit intentionnellement présentant une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, ou composé de parties fonctionnelles distinctes, soit internes, soit à la surface, dont beaucoup ont une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, y compris des structures, des agglomérats ou des agrégats qui peuvent avoir une taille supérieure à 100 nm mais qui conservent des propriétés typiques de la nanoéchelle.*

*Les propriétés typiques de la nanoéchelle comprennent :*

- i) Les propriétés liées à la grande surface spécifique des matériaux considérés ;  
et/ou*
- ii) Des propriétés physico-chimiques spécifiques qui sont différentes de celles de la forme non nanotechnologique du même matériau. »*

Cette définition est plus basée sur les propriétés que sur la taille des matériaux en question, en comparaison à celle de la Commission, ainsi que sur le caractère intentionnel de leur fabrication. Le matériau doit être autorisé par la Commission européenne, ne présenter aucun risque pour la santé publique, ne pas être désavantageux sur le plan nutritionnel s'il remplace un autre aliment, et ne pas induire en erreur le consommateur. Ces nouveaux aliments feront l'objet d'une évaluation de l'EFSA, et il en va de même pour les méthodes utilisées pour contrôler leur sécurité [157].

Les nanomatériaux doivent également se conformer au règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires [158]. Une modification de la taille des particules qui constituent un additif, de son processus de production ou de ses matières premières qualifie l'additif comme nouveau et il devra alors être approuvé séparément de ceux déjà utilisés dans l'Union Européenne.

Sans être partie intégrante des aliments eux-mêmes, l'emballage et autres matériaux entrant en contact avec les denrées alimentaires constituent une source d'exposition, par migration des particules dans l'aliment. Ce phénomène est observable pour des matériaux classiques comme pour les nanomatériaux, c'est pourquoi ces derniers sont explicitement concernés par le Règlement (EC) n° 10/2011 de la commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires [159]. L'article 9 de ce règlement mentionne ainsi que « *Les substances se présentant sous une forme nanométrique ne peuvent être utilisées que si elles sont expressément autorisées et mentionnées dans les spécifications figurant à l'annexe I.* »

De la même façon que les emballages, les matériaux et objets actifs et intelligents destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires sont encadrés, par le Règlement (CE) n°450/2009 de la commission du 29 mai 2009 [160], qui vise directement les matériaux nanoparticulaires. Il est annoncé dans le considérant 14 que « *les nouvelles technologies qui produisent des substances à une dimension particulière présentant des propriétés chimiques et physiques sensiblement différentes de celles de particules plus grandes, par exemple sous la forme de nanoparticules, doivent être évaluées au cas par cas pour ce qui est des risques, jusqu'à ce que l'on dispose de davantage d'informations à leur sujet. Par conséquent, la notion de barrière fonctionnelle ne doit pas s'appliquer à ces nouvelles technologies* ». Les substances pouvant être utilisées sont présentées sur une liste communautaire, mais d'autres substances peuvent être admises dans ces matériaux et objets selon les conditions énoncées aux articles 9 et 10, pour autant qu'elles ne soient ni « *classées comme mutagènes, cancérigènes ou toxiques*

*pour la reproduction* », ni « *produites délibérément à une dimension particulière présentant des propriétés physiques et chimiques fonctionnelles sensiblement différentes de celles de particules plus grandes* ». [160]

Enfin, les nanomatériaux sont pris en compte dans le Règlement (UE) n°1169/2011 du parlement européen et du conseil du 25 octobre 2011 [161] concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires. Dans ce règlement, la définition des nanomatériaux manufacturés est la même que dans celui sur les nouveaux aliments. Selon le point 3 de l'article 18, ils doivent être mentionnés clairement sur la liste des ingrédients avec la mention « nano » entre crochets à la suite du nom de l'ingrédient.

En mai 2018, l'EFSA a adopté un « *document d'orientation relatif à l'évaluation des dossiers portant sur des applications en nanosciences ou nanotechnologies* » [131] sur l'évaluation du risque des applications de nanosciences et nanotechnologies dans la chaîne alimentaire et animale. Ce guide résume les informations demandées pour l'évaluation du risque concernant les nanomatériaux dans le domaine alimentaire, en particulier les nouveaux aliments, et les additifs et pesticides pour l'alimentation humaine et animale, et les matériaux en contact avec des aliments. Ce guide a été mis à disposition en juillet 2018, et les informations nécessaires à l'autorisation des substances visées y sont détaillées.

#### d. Les produits de santé

Les dispositions des règlements précédents, notamment REACH, peuvent affecter également l'industrie du médicament, mais de façon indirecte en s'appliquant aux matières premières, car les médicaments sont hors de son champ d'application. Cependant, un encadrement au niveau communautaire existe également pour les produits de santé, aussi bien les médicaments que les dispositifs médicaux, ainsi que, entre autres, pour les produits cosmétiques.

Les médicaments, y compris ceux utilisant des nanomatériaux, sont réglementés dans l'UE par différents textes. Bien qu'aucune mention n'apparaisse concernant les nanomatériaux, les médicaments qui en contiennent devront évidemment se conformer aux exigences des règlements suivants :

- La directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [162] ;

- Le règlement (EC) n°1394/2007 pour les thérapies cellulaires et la médecine régénérative [163], ainsi que la directive 2004/23/CE relative à la qualité et la sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humaines [164];
- Le règlement 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain [132] ;
- Les bonnes pratiques cliniques, soit la directive 2005/28/EC [165] ;
- Les bonnes pratiques de fabrication, soit la directive 2003/94/EC [166] ;
- La directive sur les tests sur animaux 2010/63/EU ;
- Le règlement (EC)1394/2007 [163] sur les médicaments de thérapie innovante ;

Ce règlement sur les médicaments de thérapie innovante, ou MTI, constitue un cadre intéressant pour la mise sur le marché de nanomédicaments car un certain nombre d'entre eux pourraient faire partie des médicaments couverts par l'une de ses quatre catégories, qui sont les médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, ceux issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, et les médicaments combinés de thérapie innovante. Un comité d'évaluation scientifique spécialisé dans ce type de thérapie a été créé à l'EMA, le CAT (pour *Committee for Advanced Therapies*). Ces médicaments doivent être enregistrés selon la procédure d'AMM centralisée, qui est en principe la règle pour les médicaments n'ayant encore jamais été enregistrés dans un pays de l'UE, et leur évaluation est sous la responsabilité de l'EMA. Par contre, les essais cliniques de ces thérapies sont réglementés au niveau national. Une catégorie de MTI fait l'objet d'une « exemption hospitalière », les MTI préparées ponctuellement (MTI-PP) qui bénéficient aussi d'un encadrement national équivalent aux exigences européennes en matière de qualité et de sécurité.

Tous les médicaments mis sur le marché de l'UE doivent se conformer aux exigences de qualité et de sécurité instaurés au niveau communautaire. Les informations requises dans le dossier de demande d'AMM incluent la composition de chaque ingrédient, actif ou non, les détails des procédés de fabrication, les instructions de stockage et de manipulation, les données de stabilité, et les résultats des essais cliniques mais aussi physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, toxicologiques et pharmacologiques. Les éléments de cette liste non-exhaustive des exigences de l'AMM permettent un niveau de sécurité élevé grâce à une connaissance détaillée du produit, et l'établissement d'un rapport bénéfice/risque pour le

médicament. L'EMA a toutefois publié des documents d'aide à l'évaluation de la qualité de certains nanomédicaments : les nano-colloïdes à base de fer intraveineux [167], les liposomes [168], et les enrobages nanoparticulaires [169]. En substance, ces documents recommandent aux demandeurs d'autorisation de caractériser le plus précisément possible le nanomatériau en considérant les spécificités de ces derniers, et d'établir la comparabilité avec un produit de référence existant. L'adéquation des tests effectués doit donc être prouvée, et les essais non-cliniques et cliniques doivent prouver l'amélioration obtenue grâce à la nano-formulation.

Comme nous l'avons vu précédemment, certains nanomatériaux sont utilisés dans le domaine de la santé en s'intégrant à des dispositifs médicaux.

Le règlement n° 2017/745 du Parlement et du Conseil du 5 avril 2017 [170] relatif aux dispositifs médicaux encadre directement les systèmes contenant des nanomatériaux. Le considérant 15 met en avant l'absence de certitude scientifique quant aux risques comme aux avantages des nanomatériaux. Les dispositifs dont la fabrication ou la conception inclut des nanoparticules et qui « *présentent un potentiel d'exposition interne moyen ou élevé* » [170] doivent faire l'objet de précaution particulière et être « *soumis aux procédures d'évaluation les plus strictes* ». En réponse à cette considération, l'article 7.6 de l'annexe VIII annonce la classification que devront respecter les dispositifs incorporant un nanomatériau ou qui en sont constitués [170] :

- Ils appartiendront à la classe III s'ils présentent un potentiel d'exposition interne moyen ou élevé
- A la classe IIb s'ils présentent un faible potentiel d'exposition interne
- A la classe IIa s'ils présentent un potentiel d'exposition interne négligeable.

Aucun dispositif médical incorporant des nanomatériaux ne peut donc appartenir à la classe I, qui correspond normalement aux dispositifs non-invasifs.

Au point 10.6 de l'annexe I sur les exigences générales en matière de sécurité et de performance, il est inscrit que « *les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire autant que possible les risques associés à la taille et aux propriétés des particules qui sont libérées dans le corps du patient ou de l'utilisateur, ou sont susceptibles de l'être, sauf si elles entrent en contact uniquement avec une peau intacte. Une attention particulière est accordée aux nanomatériaux* ». Il n'est pas précisé si l'exception du contact exclusif de la peau intacte est valable également pour les nanomatériaux. La question du franchissement des barrières et

du passage transmembranaire des nanoparticules pose particulièrement question pour les dispositifs médicaux. D'autant plus que si les nanoparticules présentes se diffusent localement et sont absorbées par le corps humain, alors le point 12.2 de l'annexe I mentionne que « *le cas échéant et uniquement pour les aspects ne relevant pas du présent règlement, [ces dispositifs sont] conformes aux exigences applicables prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, la tolérance locale, la toxicité, les interactions avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances et les risques d'effets indésirables* ».

C'est un cas de figure qui se distingue des dispositifs combinés par le fait que la substance n'est pas un médicament si elle est utilisée séparément du dispositif médical, mais qui impose tout de même que la substance se conforme à la directive 2001/83/CE sur les médicaments humains.

En ce qui concerne les cosmétiques, le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 [171] propose aussi en son article 2 une définition des nanomatériaux :

« *Un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm* » [171]. L'article 16 leur est par ailleurs consacré (excluant cependant les « *nanomatériaux utilisés comme colorants, filtres ultraviolets ou agents conservateurs réglementés par l'article 14, sauf spécification contraire* ») : ils doivent faire l'objet d'une notification à la Commission six mois avant leur mise sur le marché. Cette notification comprend au moins :

- « *L'identification du nanomatériau, y compris son nom chimique (IUPAC) et d'autres nomenclatures telles que spécifiées au point 2 du préambule des annexes II à VI ;*
- *La spécification du nanomatériau, y compris la taille des particules et les propriétés physiques et chimiques ;*
- *Une estimation de la quantité de nanomatériau contenue dans les produits cosmétiques destinés à être mis sur le marché chaque année ;*
- *Le profil toxicologique du nanomatériau ;*
- *Les données relatives à la sécurité du nanomatériau, liées à la catégorie du produit cosmétique dans lequel il est utilisé ;*

- *Les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles* » [171]

La Commission se réserve également le droit de demander des données supplémentaires à la personne responsable qui a émis la notification, en cas de doute sur la sécurité ou les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles. Un catalogue « *de tous les nanomatériaux utilisés dans les produits cosmétiques mis sur le marché, y compris ceux qui sont utilisés comme colorants, filtres ultraviolets et agents conservateurs* » [171] est par ailleurs mis à la disposition du public depuis janvier 2014 par la Commission, et régulièrement mis à jour.

Si de nombreux aspects des produits que nous consommons ou produisons sont règlementés au niveau européen, les dispositions nationales conservent toutefois la possibilité d'être plus restrictives. De plus, certains États ont pris des initiatives concernant les nanomatériaux qui s'ajoutent au cadre que nous venons de décrire.

## 1.2. En France

Les règlements européens concernant les substances chimiques, les denrées alimentaires, les produits cosmétiques ou les dispositifs médicaux sont d'application directe dans les États membres. En revanche, les médicaments ou les essais cliniques sont concernés au niveau communautaire uniquement par des directives, laissant plus de latitude pour un encadrement national lors de leur transposition dans le droit de chaque État-membre. Le France a pris les devants à plusieurs reprises sur la réglementation communautaire, et dispose d'un encadrement spécifique pour les produits de santé et l'alimentation (1.2.a) et d'un enregistrement obligatoire des nanomatériaux pour la protection de la population et de l'environnement (1.2.b).

### a. Les produits de santé et d'alimentation

Les médicaments répondent en France aux dispositions du code de la santé publique, qui adapte la directive 2001/83/CE au droit national. Certains produits particuliers, comme les MTI, sont en revanche encadrés par un règlement, mais des dispositions nationales ont également été prises. La loi n°2011-302 du 22 mars 2011 [172] publiée dans le Code de la Santé Publique (CSP), associée au décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux MTI [173], met en place les conditions de fabrication et d'accès au marché pour ces thérapies, et



introduit la notion d'exemption hospitalière [174] et donc les MTI-PP. Ces derniers peuvent être fabriqués soit par des établissements pharmaceutiques autorisés à fabriquer et libérer des MTI suivant le référentiel des bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments, soit par des établissements autorisés expressément par l'ANSM pour la fabrication de MTI-PP (désignés à l'article L. 4211-9-1 du CSP [175]) et en se conformant aux BPF des MTI-PP (article L. 5121-5 du CSP [176]). Ces établissements sont notamment les unités de thérapie cellulaire, génique et tissulaire hospitalière.

Les essais cliniques sont également encadrés au niveau européen, mis à part pour les MTI qui doivent bien sûr suivre les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), ainsi que les BPC spécifiques aux MTI [177], mais aussi la réglementation nationale. En France, il est nécessaire d'obtenir une autorisation préalable de l'ANSM, un avis favorable d'un comité de protection des personnes et les principales différences avec la procédure pour les médicaments classiques sont « *un délai d'évaluation spécifique (90 ou 180 jours pour la thérapie cellulaire, 120 jours pour la thérapie génique), et un refus implicite en cas d'absence de réponse de l'Agence dans les délais réglementaires* » [178].

Un autre type de produit susceptible de contenir des nanomatériaux, souvent consommé comme un produit de santé (d'ailleurs disponible en pharmacie et parapharmacie) est le complément alimentaire. Ils sont en fait considérés par la réglementation comme des aliments, et doivent répondre aux exigences de qualité et de sécurité de ces derniers, ce qui implique de respecter les dispositions en place concernant les ingrédients nanoparticulaires dans l'alimentation. La directive 2002/46/CE du 10 juin 2002 [179], qui vise directement les compléments alimentaires, ne mentionne pas les nanomatériaux, mais la transcription de cette directive dans le droit français par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 [180] relatif aux compléments alimentaires oblige dans ses articles 15 et 16 à demander une autorisation à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) afin de pouvoir mettre sur le marché un complément alimentaire [180] même si il est déjà commercialisé dans un autre pays de l'EEE.

Le 17 avril 2019, les ministres de la transition écologique et solidaire et de l'économie et des finances ont signé un arrêté suspendant la mise sur le marché des denrées alimentaires contenant l'additif E171, à savoir le dioxyde de titane, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2020 et pour une durée d'un an [181]. Cette décision fait suite à l'avis de l'Anses qui avait été publié quelques jours avant.

Ces exigences nationales viennent renforcer la protection de la santé publique en France, en s'appliquant à des produits qui ont vocation à être directement absorbés par l'Homme. D'autres dispositions législatives ont été prises, dans le cadre de la protection de l'environnement.

b. La préservation de l'environnement

Dans le cadre du Grenelle de l'environnement, la France s'est engagée par la loi n°2009-967 du 3 août 2009 à ce que « *dans un délai de deux ans qui suit la promulgation de la présente loi, la fabrication, l'importation ou la mise sur le marché de substances à l'état nanoparticulaire ou des matériaux destinés à rejeter de telles substances, dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, fassent l'objet d'une déclaration obligatoire, relative notamment aux quantités et aux usages, à l'autorité administrative ainsi que d'une information du public et des consommateurs.* ». La loi Grenelle II du 12 juillet 2010, est venue renforcer cette intention [182], en fixant comme objectif d'obtenir :

- Une meilleure connaissance des nanomatériaux, à savoir leur identité, les quantités manipulées, et les différents usages et domaines d'application ;
- La traçabilité : depuis le fabricant ou l'importateur jusqu'au distributeur auprès du dernier utilisateur professionnel ;
- Le rassemblement de connaissances sur les nanomatériaux en vue de l'évaluation des risques et de l'information du public.

En conséquence, un registre des substances à l'état nanoparticulaires fabriquées intentionnellement a été créé en France : le registre R-nano, en place et obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013, à l'exception des usages liés à la défense. Une déclaration annuelle est exigée des fabricants, importateurs et distributeurs à partir de 100g par an par substance, et cette déclaration doit contenir notamment les quantités des substances concernées, les usages prévus et éventuellement des informations sur les dangers et les expositions prévisibles pour ces substances [183]. Chaque année, un rapport est mis à disposition du public sur le site internet dédié à R-nano, dont les données sont gérées par l'Anses, offrant des données statistiques par exemple sur le nombre de déclarations par pays hors et en Europe, les demandes de confidentialité reçues, le nombre et le type de déclarant selon leur place dans la chaîne de fabrication-commercialisation, les quantités produites par substances, les types d'usages et les secteurs, et bien d'autres informations utiles à la compréhension des enjeux économiques et environnementaux que représentent les nanomatériaux.

### 1.3. Dans d'autres pays d'Europe

L'exemple de la France avec ce registre a inspiré d'autres pays d'Europe [104], et ce sont la Belgique (1.3.a) et le Danemark (1.3.b) qui ont mis en place des obligations à sa suite, avec un certain nombre de différences cependant. D'autres États européens discutent ou instaurent des dispositions allant dans le même sens (1.3.c).

#### a. En Belgique

Le Service public fédéral de la santé publique, de la sécurité alimentaire et de l'environnement belge tient un « nanoregistre » depuis le premier janvier 2016, où les substances à l'état nanoparticulaires doivent être enregistrées tous les ans avec les données de l'année précédente, à partir de 100g de production, importation ou distribution par an. Cependant, des exemptions d'enregistrement ont cours [184], souvent parce que le produit répond à une autre réglementation qui lui est spécifique, dans le cas :

- Des médicaments à usage humaine ou vétérinaire ;
- Des denrées alimentaires et matériaux destinés à entrer en contact avec ces derniers, ainsi que des aliments pour animaux ;
- Des produits biocides et auxiliaires technologiques utilisés dans la transformation des ingrédients d'origine agricole produits selon le mode de production biologique ;
- Des pigments au sein de mélanges, articles ou objets complexes.

D'autres substances sont exclues de l'enregistrement, à savoir le noir de carbone, la silice amorphe, et le carbonate de calcium précipité. Il ne s'agit donc pas d'un registre qui vise à être exhaustif sur les quantités et les usages des nanomatériaux mis sur le marché dans le pays.

#### b. Au Danemark

Le Danemark a mis en place un système d'enregistrement des mélanges ou articles contenant des nanomatériaux ou qui en rejettent, depuis août 2015. Les particularités de l'enregistrement danois sont que les nanomatériaux concernés sont aussi les substances naturelles (et pas uniquement celles fabriquées), et qu'il n'y a pas de quantité minimale contrairement à la France et à la Belgique. Mais ici aussi, de nombreuses exemptions d'enregistrement existent [104], pour les produits suivants :

- Les denrées alimentaires et matériaux en contact avec ces dernières ;

- Les médicaments, les dispositifs médicaux et les cosmétiques ;
- Les produits phytosanitaires ;
- Les documents imprimés dont l'encre peut contenir des nanomatériaux ;
- Les textiles y compris leurs colorants ou teintures ;
- Les peintures, agents de conservation du bois, colles et matériaux de remplissage contenant des pigments nanoparticulaires ;
- Les articles en caoutchouc utilisant du noir de carbone ou du dioxyde de silicium ;
- Les déchets ;
- Les substances contenues dans l'annexe 5 du règlement REACH [44]
- Les produits dans lesquels les nanomatériaux sont dans une matrice stable ;
- Les produits importés pour un usage privé.

#### c. D'autres initiatives en Europe

Parmi les pays de l'EEE, d'autres États ont commencé à établir un cadre d'enregistrement des nanomatériaux.

La Norvège a un registre de déclaration des substances chimiques, dans lequel les nanomatériaux doivent être enregistrés depuis décembre 2013 par le fabricant ou l'importateur, pour une quantité supérieure ou égale à 100kg par an. La déclaration doit contenir la composition du produit, la quantité fabriquée ou importée, et identifier les matériaux et leur fonction, et une case doit être cochée si la substance est sous forme nanoparticulaire, le registre n'étant pas spécifique aux nanomatériaux.

Le dernier pays en date à avoir statué sur l'enregistrement des nanomatériaux est la Suède, une nouvelle réglementation entrant en vigueur en janvier 2018. Le registre des substances chimiques, déjà existant, comporte la mention de la présence de nanomatériaux depuis février 2019, afin de connaître les quantités et la nature des nanomatériaux utilisés dans le pays [185].

L'Italie envisage également la possibilité d'un enregistrement similaire [44], en particulier depuis que la Commission européenne a évincé l'idée d'un registre commun européen au profit de la création de l'observatoire européen des nanomatériaux.

Ces initiatives nationales montrent à la fois la volonté de surveillance et de réglementation spécifique aux nanomatériaux qui émerge dans les États-membres, mais aussi

la diversité des actions entreprises. La question d'une uniformisation de ces initiatives au niveau européen n'est peut-être pas close, car les exigences des réglementations nationales sont toujours en mouvement, et les gouvernements comme les ONG et collectifs de citoyens notifient régulièrement les institutions européennes de leurs demandes à ce sujet.

#### 1.4.A l'international

Afin de mieux situer la réglementation des nanomatériaux en Europe dans un contexte international, nous allons aborder les positions prises outre-Atlantique par les États-Unis et le Canada (1.4.a), puis en Asie par la Chine, le Japon et la Corée du Sud (1.4.b). Dans le cas où des produits fabriqués en Europe sont exportés, ils doivent être en règle vis-à-vis des exigences de qualité et de sécurité des pays concernés.

##### a. En Amérique du Nord

Les États-Unis ont une réglementation des produits chimiques, la loi sur le contrôle des substances toxiques (ou TSCA pour *Toxic Substances Control Act*). L'Agence pour la protection de l'environnement a émis en 2015 une modification de cette loi pour enregistrer les nanomatériaux fabriqués et importés aux États-Unis. Les nanomatériaux sont définis dans cette loi par leur taille (entre 1 et 100 nm dans au moins une de leurs dimensions), et par le fait qu'ils soient fabriqués ou transformés pour exprimer au moins une des propriétés nouvelles conférées par cette dimension, décrites également par l'Agence [186]. L'intention de fabriquer ou d'importer un produit qui entre dans le champ de cette loi doit aussi être déclarée au minimum 135 jours avant de le faire. Cependant, le TSCA ne s'applique pas aux pesticides, denrées alimentaires, additifs alimentaires, médicaments, cosmétiques et dispositifs médicaux, ceux-ci étant sous la responsabilité d'une autre agence, la FDA. Le matériel biologique qui pourrait répondre à la définition des substances à l'échelle nanométriques est exempté des dispositions de cette loi, mais aussi les substances chimiques qui se dissocient totalement dans l'eau en ions de moins d'1 nm (mais pas à celles qui libèrent ces ions sans se dissoudre complètement), ainsi que les substances nanométriques qui forment un film sur une surface.

Les données qui doivent être transmises sont l'identification chimique de la substance, le volume produit, la méthode de fabrication ou de transformation, les usages, les données d'exposition et de dissémination, et les informations disponibles sur la santé et la sécurité.

La FDA, de son côté, explique son approche concernant les nanotechnologies dans les produits de santé et alimentaires [187] : la diversité des nanotechnologies dans les applications

sous sa gouvernance résulte en des problématique très différentes, selon que l'on parle d'emballages alimentaires, de médicaments ou de cosmétiques. Ainsi, aucune réglementation dédiée aux nanotechnologies ne va être émise de la part de l'Agence, mais chaque type de produit continue à être réglementé par les standards propres à sa catégorie. Des documents d'orientation ont été rédigés à l'attention des industriels, concernant les cosmétiques, les produits alimentaires ou en contact avec des aliments, et la nourriture pour les animaux. Une version temporaire concernant les médicaments et médicaments biologiques est également disponible depuis 2017 [188]. Ce document propose des recommandations pour la fabrication, avec des critères de caractérisation des substances nanoparticulaires, des méthodes de test et de contrôle en cours de fabrication, d'évaluation de la stabilité, mais aussi des recommandations sur les informations cliniques requises, l'évaluation du risque, les exigences techniques sur la validité du développement clinique, et des considérations sur l'impact environnemental puisqu'une évaluation environnementale doit être soumise avec la demande d'autorisation.

Au Canada, les agences en charge de la santé et de l'environnement en vue d'encadrer et de gérer les risques liés aux nanomatériaux. Une « Liste Intérieure des Substances » et un Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles est déjà en place, et *« toute nouvelle substance, y compris les nanomatériaux, qui ne figure pas sur la Liste intérieure des substances (LIS) est considérée comme étant nouvelle au Canada et est assujettie aux dispositions concernant la déclaration »* [189]. En 2015, les autorités canadiennes ont demandé aux fabricants et importateurs d'enregistrer leurs informations sur 206 substances nanoparticulaires et ont hiérarchiser ces substances pour les actions à venir d'évaluation du risque et de réglementation [44].

#### b. En Asie

Sur le continent asiatique, les principaux pays échangeant avec l'Europe sont la Chine, le Japon et la Corée du Sud. Des réglementations existent aussi, et une attention particulière est portée sur les dispositions prises en Europe et aux États-Unis.

En Chine, les premiers standards sur les nanotechnologies sont émis en 2004, puis revus en 2010. Cette stratégie d'instaurer des standards de caractérisation et de contrôle sans ajouter de réglementation a changé ensuite, et les industriels doivent à présent soumettre une demande d'autorisation avant de fabriquer ou d'importer des nanomatériaux, à la façon du règlement REACH [190], requérant des informations sur les dangers et l'exposition, l'emballage, le

transport, le traitement des déchets et une évaluation écotoxicologique. La définition utilisée par la Chine est proche de celle des États-Unis, mentionnant à la fois le critère d'une taille comprise entre 1 et 100 nm pour au moins une dimension, ou de la présence de propriétés spécifiques de l'échelle nanométrique

Le Japon évalue les nanomatériaux à travers la législation existante : la « loi sur l'Évaluation des Substances Chimiques et la Règlementation de leur Fabrication », ainsi que les réglementations spécifiques aux aliments, médicaments, dispositifs médicaux, cosmétiques et pesticides [191]. Des nombreuses guidelines sur les nanomatériaux ont été publiées, notamment pour prévenir l'exposition aux nanomatériaux ou leur impact environnemental. Ce dernier aspect a fait l'objet d'efforts particuliers du Ministère de l'Environnement, afin de comprendre le devenir des nanomatériaux dans les différents milieux, de trouver des moyens de mesure dans l'air et l'eau, d'évaluer leur écotoxicité. Le Comité Japonais des Standards Industriels a beaucoup contribué à l'établissement des normes internationales ISO.

La Corée du Sud a choisi de gérer la sécurité d'utilisation des nanomatériaux par un grand plan d'action de 2012 à 2016 avec quatre préoccupations majeures : les technologies de mesure et d'analyse des nanomatériaux, l'évaluation de sécurité, la préparation d'une réglementation sur la sécurité, et enfin la formation et l'établissement de partenariats. Ce plan rassemblait les ministères en charge des différentes fonctions touchées par des nanotechnologies : les sciences, les commerce, l'industrie et l'énergie, la sécurité alimentaire et des médicaments, l'emploi et le travail, et l'environnement. La « loi sur l'enregistrement et l'évaluation des substances chimiques » concerne aussi les produits à contenant des nanomatériaux, et les réglementations spécifiques aux secteurs de la santé et de la sécurité au travail encadrent aussi ces produits [191].

A travers ces différentes visions européennes et internationales, force est de constater la disparité des approches et des buts poursuivis par les législateurs, entre le besoin de sécurité et l'envie d'innovation et de ses retombées économiques. Bien qu'il existe plus d'une définition des nanotechnologies ou des nanomatériaux, et que l'encadrement réglementaire soit toujours en cours de réalisation et diverge d'un pays à l'autre, des normes et des standards viennent harmoniser les nanotechnologies, aux niveaux communautaire comme international.

## 2. La normalisation des nanotechnologies

Les normes sont l'ensemble des exigences, spécifications, lignes directrices ou caractéristiques qui ont pour objet d'assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services [192]. En établissant des exigences techniques, elles définissent les produits ou les méthodes de fabrication et de contrôle qui permettent de garantir un standard de qualité équivalent d'une entité à l'autre.

L'Organisation internationale de normalisation (ISO, pour *International Organization for Standardization*) rassemble des membres d'organismes de normalisation de 165 pays, et produit des normes dans tous les domaines, ou presque. Le Comité technique 229 est responsable des nanotechnologies, c'est l'« ISO/TC 229 ». Les normes peuvent être métrologiques (elles donnent des standards dans des unités de mesure internationales) ou écrites (elles permettent de décrire, nommer, contrôler la qualité, établir des rapports). Elles aident à la commercialisation, sont le fruit d'un consensus et peuvent être simplement informatives. A moins d'être désignées dans une réglementation, elles n'ont pas de caractère contraignant. Sur les nanotechnologies, l'ISO a produit 69 normes, portant sur des définitions, les propriétés des objets nanométriques, mais aussi « la nomenclature, la métrologie, l'instrumentation, incluant les spécifications pour les matériaux de référence, les méthodes d'essai, le calcul et la simulation, et, établies sur des bases scientifiques, des pratiques liées à la santé, à la sécurité et à l'environnement » [193]. La norme ISO/TS sur le vocabulaire lié aux nanotechnologies contient une partie 7 dédiée aux diagnostics et thérapies pour les soins de santé. Des termes sont définis comme « nanointervention » (la manipulation au niveau cellulaire et subcellulaire utilisant les propriétés à l'échelle nanométrique des matériaux ou systèmes), mais aussi les « capteurs nanopores » « nanocapsules », etc. [44]. Les différents comités travaillant sur des sujets où interviennent les nanotechnologies ont aussi produit des normes à leur sujet, à savoir dans le domaine de la santé ceux sur

- Les implants chirurgicaux (ISO/TC 150) ;
- Les implants cardiovasculaires et les systèmes extracorporels (ISO/TC 150/SC2) ;
- L'évaluation biologique et clinique des dispositifs médicaux (ISO/TC 194) ;
- L'informatique de la santé (ISO/TC 215).

Toujours à l'échelle internationale, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), qui a 36 pays membres et vise à analyser les dynamiques économiques et sociales internationales et à produire des normes, a mis en place en 2006 un groupe de travail sur les nanomatériaux manufacturés qui mène plusieurs projets avec pour but une meilleure



compréhension des propriétés et risques liés aux nanomatériaux. Cela comporte des méthodes d'évaluation et de contrôle, d'évaluation du risque, d'évaluation de l'exposition et sa limitation, et un objectif de coopération sur un usage durable des nanotechnologies, pour un total de 88 publications à ce jour [194].

L'Europe possède aussi son organisme de normalisation, le Comité européen de normalisation (CEN) dont le comité technique 352 est mobilisé sur les nanotechnologies, subdivisé en groupes de travail dont un sur la sécurité pour la santé et les aspects environnementaux [44].

A travers ces exemples d'organismes de normalisation, on constate qu'ils ont devancé les réglementations, apportant une coordination internationale avant les institutions. L'enjeu majeur pendant une longue période a été celui de la définition des termes autour des nanotechnologies, ce qui pourrait expliquer pourquoi cette standardisation est arrivée si tôt dans leur développement. La normalisation devance la réglementation et la guide, on peut d'ailleurs lire dans le considérant 9 de la Recommandation sur la définition des nanomatériaux par la Commission européenne en 2011 une prise en compte de la définition donnée par l'ISO. Malgré les divergences d'approches et de volonté des pays régulateurs, l'harmonisation internationale reste un élément de poids qu'il paraît difficile de contourner. Il y a toutefois d'autres acteurs qui influencent la réglementation, qui sont chacun tout aussi importants.

## Discussion & Conclusion

Les nanotechnologies et les produits qui en résultent répondent d'enjeux sociétaux majeurs, à la fois pour le développement économique, la santé, ou encore l'environnement. Les nombreuses innovations qu'elles permettent pourraient résoudre plusieurs problèmes de nos civilisations comme la consommation d'énergie, la contamination des sols, l'accès à l'eau potable, ou la prise en charge de pathologies connues ou émergentes. En effet, dans le domaine de la santé, les applications des nanotechnologies abouties ou en développement sont désormais abondantes. Leurs accomplissements visent tant la guérison de maladies géniques, de maladies rares, que l'amélioration du diagnostic ou la prise en charge des cancers, ou encore de maladies infectieuses. Ces technologies promettent jusqu'à la régénération ou le remplacement de tissus manquants, y compris ayant des fonctions complexes comme le système nerveux. Comme pour toute nouvelle technologie, les progrès substantiels qu'apportent les nanotechnologies s'accompagnent de risques importants, pour la santé et pour l'environnement. En Europe, comme dans les autres pays industrialisés, l'émergence des nanotechnologies a mobilisé de grands moyens, d'abord au profit des découvertes fondamentales, puis de leurs applications et enfin de leur transfert au niveau industriel. Bien que resté longtemps peu considéré, l'examen des risques et des limites de ces technologies a récemment gagné beaucoup d'intérêt, notamment au regard des nouvelles dispositions de protection de l'environnement émises par l'Union européenne. Cette prise de conscience a créé le besoin d'un encadrement réglementaire à ces innovations, pour mieux suivre et comprendre leur devenir, et protéger les patients, les consommateurs et l'environnement contre de potentiels effets délétères.

Cependant, malgré les particularités techniques et fonctionnelles que présentent les nanotechnologies et les nanomatériaux, le choix a été fait par les législateurs européens de ne pas créer un cadre réglementaire dédié, mais de les évaluer à travers le prisme du cadre préexistant. Puis, devant les incohérences techniques liées à la grande diversité des nanomatériaux et le vide juridique apparaissant, les institutions se sont attachées à intégrer des dispositions spécifiques audit cadre. Cet encadrement, cependant, reste balbutiant et son objectif peu défini, comme nous avons pu le mettre en lumière.

D'une part, il semble partir du principe que les nanomatériaux, par nature, ne présentent pas de risques intrinsèques à leur structure, mais qu'ils doivent être évalués au même titre que

les autres substances macro (inscrites dans le cadre de REACH notamment). Comme nous l'avons montré, cette approche est limitée par le fait que les moyens actuels d'évaluation ne sont pas adaptés aux matériaux en question. Aucune prédiction des effets toxiques d'un nanomatériau, y compris entre les différentes formes d'une même substance, ne paraît réalisable et fiable à l'heure actuelle, et le manque de connaissances se révèle plus grand à chaque nouvelle étude produite. On peut ainsi rappeler la toxicité du dioxyde de titane qui se révèle plus importante que ce que l'on pensait il y a encore quelques mois, ou celle des nanotubes de carbone qui serait comparable à l'amiante, et dont la présence est commune dans l'industrie comme dans les produits de consommation courante. La sécurité d'utilisation, qui est le but affiché d'un règlement comme REACH, ne semble donc pas être atteinte pour ces matériaux. Cette vision de la régulation vient aussi poser la question du caractère arbitraire de la définition des nanomatériaux. Cette définition a été laborieuse à mettre en place, elle est à la fois le fruit de discussions et concessions entre les parties, et d'une absence de consensus scientifique. Le critère d'inclusion est double : le nanomatériau doit présenter au minimum 50% de particules mesurant entre 1 nm et 100 nm dans au moins une de leurs dimensions. Ce seuil de 50% ne représente pas une réalité scientifique qui refléterait le seuil d'apparition de propriétés spécifiques aux nanomatériaux, pas plus que la limite supérieure de taille fixée à 100 nm. La Commission européenne le précise dans les considérations de sa définition, et ajoute même qu'une limite différenciée serait peut-être plus adaptée. Les propriétés spécifiques de la nano-échelle ne seraient probablement pas moins présentes pour un objet présentant 49% de particules de moins de 100 nm, et les 51% restants de 120 nm. La légitimité même de cette définition pose donc question, et le fait que des matériaux aux mêmes propriétés ne tombent pas sous les dispositions réglementaires spécifiques aux nanomatériaux du fait de cette définition reste un problème. Malgré cela, cette définition ne semble pas être amenée à changer pour le moment, notamment car elle est ce qui se rapproche le plus du consensus formulé par les organisations de normalisation. Gardons à l'esprit que ces technologies sont relativement nouvelles, et il est fréquent d'observer des latences et décalages entre l'apparition d'une technologie et sa réglementation. Un marché en croissance comme celui des nanomatériaux appuie l'intérêt de mener les études qui nous donneront les connaissances nécessaires à l'ajustement de la réglementation. Les défenseurs de l'approche décrite dans ce paragraphe argumentent qu'il serait bien plus dommageable de priver la société des nombreuses avancées promises par les nanotechnologies que d'encourir les risques liés à leur expansion.

D'autre part, au cours de ses évaluations et recommandations, la Commission européenne a demandé à ce que le principe de précaution soit appliqué en matière de nanotechnologies. Cette possibilité reste à considérer, dans un temps où l'on est enfin capables d'évaluer les conséquences sanitaires et écologiques de matériaux utilisés depuis des décennies, tels les plastiques et la découverte de leur effet de perturbateur endocrinien, ajouté au caractère irréversible de certaines pollutions. La question de la nécessité d'une meilleure anticipation de ce type de risque émerge, tout comme celle de l'application effective d'un principe de précaution. Une telle approche demanderait à ce que des moyens d'évaluation spécifiques soient fixés avant qu'un nanomatériau ne soit fabriqué à l'échelle industrielle.

Une issue à ce débat pourrait se trouver entre les deux points de vue, et correspond à l'approche dont bénéficient les produits dont la sécurité est déjà évaluée la plus en détail : les médicaments. L'AMM de ces derniers comporte des exigences en matière de caractérisation, de compréhension des procédés de fabrication, de qualité, de stabilité et d'évaluation des interactions en milieu biologique qui permettent l'établissement d'un rapport bénéfice/risque pour chacun d'entre eux. L'évaluation d'un rapport entre le bénéfice et le risque apportés par l'utilisation de nanomatériaux emmènerait vers une utilisation plus raisonnée de ces derniers. Cependant, une telle méthodologie est fastidieuse à mettre en place, et n'est pas partagée par tous les secteurs industriels. Actuellement, dans le cadre des produits de santé, l'impact sur la santé est le seul critère pris en compte tant pour le bénéfice que pour le risque. Or, dans d'autres secteurs comme l'alimentation, l'EFSA préconise de restreindre l'utilisation d'additifs alimentaires à la quantité nécessaire à l'obtention de l'effet escompté, y compris si l'effet escompté est la modification de la couleur de l'aliment ou autre critère esthétique. Un ingrédient ou additif dangereux pour la santé ne peut pas être utilisé, mais dans le cas des nanomatériaux, la toxicité soupçonnée n'étant pas prouvée, c'est ce principe de restriction de la quantité qui a été rappelé par l'EFSA lors de sa dernière évaluation. Les mesures deviennent alors impossibles à comparer entre elles. D'un côté, le risque pour la santé ou l'environnement est censé inciter à limiter la quantité utilisée, mais du côté des bénéfices, c'est une gamme de couleurs qui est l'échelle. Il en va de même pour de nombreux autres produits, comme en cosmétique : les crèmes de protection solaire sont souvent citées car elles contiennent fréquemment du dioxyde de titane. Le bénéfice d'éviter les mélanomes grâce à ce type de protection est évident, mais il n'est pas établi de rapport entre ce bénéfice, et l'impact de l'utilisation du dioxyde de titane. Dans la mesure où l'issue d'une telle comparaison est incertaine à l'heure actuelle, que dire des dentifrices, pour lesquels le seul bénéfice du dioxyde

de titane est de donner à la pâte une apparence blanche brillante ? La multiplication des expositions qui en résulte est déterminante dans l'évaluation du risque lié à une substance. C'est d'ailleurs l'approche du gouvernement français dans la suspension d'autorisation du dioxyde de titane : cette suspension concerne l'alimentation, bien que cette substance soit présente dans d'autres produits. L'exposition de l'organisme par ingestion semble comporter un danger, mais ce qui fait que les médicaments ne sont pas concernés par cette interdiction repose alors sur la différence entre la quantité de denrées alimentaires ingérées par rapport à celle de médicaments, bien moins exposante.

Si un tel critère de rapport bénéfice/risque devait être mis en place pour l'utilisation des matériaux dont la sécurité est incertaine, il ne pourrait de toute façon pas être établi sans des moyens d'évaluation adaptés. Ces moyens sont précisément ce qui manque aujourd'hui à l'évaluation toxicologique comme à l'évaluation réglementaire. La plupart des méthodes utilisées jusqu'ici pour les matériaux classiques ne sont pas pertinentes dans l'évaluation des nanoformes des matériaux. Les données de toxicologie sont donc peu fiables, les tests ne traduisant pas forcément la réalité de la réactivité des nanomatériaux. Les progrès faits dans ce domaine pourraient d'ailleurs avoir des conséquences réglementaires importantes : en effet, un produit cosmétique doit présenter un dossier de sécurité qui prend en compte l'exposition systémique aux différents ingrédients, afin d'assurer que dans les conditions normales d'utilisation, le produit ne comporte pas de risque pour la santé. La détermination de la capacité des nanoparticules à passer la couche épidermique pourrait remettre en cause l'évaluation de la sécurité de nombreux produits, tout comme l'évaluation de la toxicité pulmonaire par inhalation, exposition qui est probable lors de l'application d'un produit cosmétique. Ces paramètres sont aujourd'hui évalués, mais avec les méthodes couramment utilisées pour des matériaux « non-nano », qui ont montré leurs limites au cours d'études récentes.

Ainsi, un produit cosmétique, comme une crème de protection solaire, contenant des nanoparticules ayant un effet systémique qui dépasse le cadre de la définition du produit cosmétique pourrait se voir requalifié. D'autres conséquences sur l'évaluation réglementaire des produits de santé basés sur les nanomatériaux peuvent être à envisager : les produits frontières entre médicaments et dispositifs médicaux, tels que les produits injectables destinés à s'accumuler autour ou dans un type cellulaire et à être éliminés par voie métabolique, pourraient éventuellement devoir répondre de la réglementation des médicaments. En effet, pour certains modes d'action à l'échelle nanométrique, il pourrait naître parfois une ambiguïté

entre une action mécanique et une action pharmacologique, dans la mesure où les processus biologiques peuvent être comparés à des actions mécaniques à l'échelle du nanomètre.

L'efficacité de l'encadrement des nanomatériaux est donc fortement mise en péril par la rapidité d'évolution technologique et l'arrivée sur le marché des nanomatériaux, là où les méthodes d'évaluation restent généralement inadaptées à ces produits. Ce rythme est très élevé par rapport à la vitesse d'évaluation actuelle, ce qui ne pourrait garantir une utilisation sûre. S'il est impossible d'encadrer en utilisant les approches que l'on connaît, il devient plus pertinent d'envisager l'adoption de méthodes d'évaluation différentes, comme celles suggérées par le projet de recherche NanoReg2 : trouver des critères de regroupements pour faciliter l'évaluation des nanoformes des substances, permettant ainsi de les soumettre aux tests pertinents pour leur catégorie ; et adopter une conception qui prend en compte la sécurité dès les premières phases de la conceptualisation.

Avant de terminer, rappelons qu'au-delà des dispositions discutées ci-dessus, il est crucial d'inclure une dimension éthique et sociétale à la construction autour les nanotechnologies. D'autant plus à l'heure où l'Union européenne commence à inclure au cœur de ses préoccupations la mise en place de nouvelles chaînes de valeurs relocalisées au sein des pays qui la composent, afin de permettre à leurs populations de s'approprier l'essor industriel lié aux récentes avancées technologiques comme l'intelligence artificielle, à celles liées à l'environnement, et bien évidemment, aux nanotechnologies. L'éducation à cette révolution technologique afin d'en éviter le rejet par ces mêmes populations, couplée à la transparence des acteurs industriels sur l'utilisation de nanomatériaux, permettra certainement aux différents acteurs de la société (chercheurs académiques, industriels, et grand public) de choisir avec meilleur discernement les technologies à développer et à utiliser, conduisant à l'établissement d'un dialogue plus constructif en matière de réglementation des nanotechnologies. Au-delà des frontières des pays industrialisés, l'éducation et l'échange tiennent aussi un rôle primordial, afin d'éviter ou de limiter le « *nano-divide* » avec les pays en développement. Car si la normalisation est le principal lieu de dialogue transnational et de passage d'information, elle n'inclut pas encore les pays les moins industrialisés d'où proviennent les matières premières des nanomatériaux, qui pourraient pourtant fortement bénéficier des progrès technologiques en cours.

Pour conclure, les progrès médicaux liés aux nanotechnologies sont majeurs, mais les risques liés à l'utilisation des nanomatériaux pourraient limiter leur potentiel. Or, la toxicité de ces derniers semble largement dépendante du niveau d'exposition et de sa durée. Pour profiter

pleinement des grands progrès médicaux dus aux nanotechnologies, il est d'abord indispensable de mettre en place des systèmes d'évaluation spécifiques et pertinents, afin de préserver la population et l'environnement d'expositions qui pourraient être délétères.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

## Références bibliographiques

1. Haccoun J, Théron D, Tournier A. Les cahiers de l'ANR - Les nanotechnologies : un nouveau paradigme [Internet]. Agence Nationale de la Recherche; 2012 juill [cité 17 janv 2019] p. 121. (Les cahiers de l'ANR). Report No.: 5. Disponible sur: [http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/2012/Cahier-ANR-5-nanotechnologies.pdf](http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/user_upload/documents/2012/Cahier-ANR-5-nanotechnologies.pdf)
2. IBM spelled with 35 Xenon Atoms [Internet]. 2009 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www-03.ibm.com/press/us/en/photo/28500.wss>
3. Made in IBM Labs: IBM Research Creates World's Smallest 3D Map; Brings Low-Cost, Ease of Use to Creation of Nanoscale Objects [Internet]. 2010 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/29983.wss>
4. Albe V. Les grands mythes fondateurs des nanotechnologies : la loi de Moore ou l'héritage du discours de Feynman de 1959. In ENS Cachan; 2016 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.unit.eu/cours/enjeux-nanosciences-nanotechnologies/Module3-FR.pdf>
5. What It Is and How It Works | Nano [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.nano.gov/nanotech-101/what>
6. Royal Society (Great Britain). Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. London: The Royal Society; 2004.
7. Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux [Internet]. 2011/696/UE oct 20, 2011 p. 3. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:FR:PDF>
8. Nanotechnologie | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nanotechnology>
9. What's So Special about the Nanoscale? | Nano [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.nano.gov/nanotech-101/special>
10. Vasileska D, Klimeck G. Quantum Mechanics: Tunneling [Internet]. 2008. Disponible sur: <http://nanohub.org/resources/4945>
11. Synthèse et fonctionnalisation [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://or-nano.insp.upmc.fr/les-nanoparticules-dor/synthese-et-fonctionnalisation.html>
12. La Coupe de Lycurgue ou la nanotechnologie romaine [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.joook.fr/2014/09/la-coupe-de-lycargue-ou-la-nanotechnologie-romaine.html>
13. Futura. Les grands vitraux : Chartres, Notre-Dame de Paris... [Internet]. Futura. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/dossiers/physique-couleur-mysteres-757/page/13/>
14. 4 notions pour comprendre - Nanotechnologie : le nouveau monde du 21e siècle [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/bibliotheque-en-ligne/dossiers-documentaires/nanotechnologie-le-nouveau-monde-du-21e-siecle/4-notions-pour-comprendre/>
15. Izadi H, Stewart KME, Penlidis A. Role of contact electrification and electrostatic interactions



- in gecko adhesion. *J R Soc Interface* [Internet]. 6 sept 2014 [cité 6 mars 2019];11(98). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4233685/>
16. Kellar Autumn. L'inusable adhésif des pattes du gecko. mai 2006 [cité 6 mars 2019];(343):82-8. Disponible sur: <https://www.csnsn.in2p3.fr/IMG/pdf/Gecko.pdf>
  17. Newman B. Stanford University students create « gecko gloves » that allow humans to scale glass walls [Internet]. *The Sydney Morning Herald*. 2014 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.smh.com.au/technology/stanford-university-students-create-gecko-gloves-that-allow-humans-to-scale-glass-walls-20141226-12dx31.html>
  18. GrrlScientist. Scientists reach new heights with gecko-inspired robot [Internet]. *the Guardian*. 2011 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.theguardian.com/science/punctuated-equilibrium/2011/nov/02/1>
  19. Clements D. Foot of a Tokay Gecko, showing adhesive pads. [Internet]. 2006 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tokay\\_foot.jpg?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tokay_foot.jpg?uselang=fr)
  20. ZEISS Microscopy. Gecko lizard toe hairs inspired the design of medical adhesives [Internet]. 2014 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/zeissmicro/14255992540/>
  21. Stanford University students create « gecko gloves » that allow humans to scale glass walls [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.smh.com.au/technology/stanford-university-students-create-gecko-gloves-that-allow-humans-to-scale-glass-walls-20141226-12dx31.html>
  22. Barthlott W, Neinhuis C. Purity of the sacred lotus, or escape from contamination in biological surfaces. *Planta* [Internet]. 1 avr 1997 [cité 5 mars 2019];202(1):1-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s004250050096>
  23. Gould P. Smart, clean surfaces. *Mater Today* [Internet]. nov 2003 [cité 5 mars 2019];6(11):44-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369702103011313>
  24. Futura. L'effet Lotus sous forme d'aérosol [Internet]. Futura. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/actualites/physique-effet-lotus-sous-forme-aerosol-1789/>
  25. Wetting of solid surfaces according to Young's equation:  $\gamma_{sv} \text{ --- ...}$  [Internet]. ResearchGate. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Wetting-of-solid-surfaces-according-to-Youngs-equation-gsv-gslglvcosth-where\\_fig3\\_222135458](https://www.researchgate.net/figure/Wetting-of-solid-surfaces-according-to-Youngs-equation-gsv-gslglvcosth-where_fig3_222135458)
  26. The pristine leaves of the lotus plant have inspired studies into the... [Internet]. ResearchGate. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/The-pristine-leaves-of-the-lotus-plant-have-inspired-studies-into-the-superhydrophobic\\_fig5\\_222135458](https://www.researchgate.net/figure/The-pristine-leaves-of-the-lotus-plant-have-inspired-studies-into-the-superhydrophobic_fig5_222135458)
  27. Lotus effect. In: Wikipedia [Internet]. 2019 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Lotus\\_effect&oldid=890565461](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Lotus_effect&oldid=890565461)
  28. Teyssier J, Saenko SV, Van der Marel D, Milinkovitch MC. Photonic crystals cause active color change in chameleons [Internet]. ResearchGate. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/273786644\\_Photonic\\_crystals\\_cause\\_active\\_color\\_change\\_in\\_chameleons](https://www.researchgate.net/publication/273786644_Photonic_crystals_cause_active_color_change_in_chameleons)
  29. lepidoptera (Image JPEG) - Redimensionnée (20%) [Internet]. 2011 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1f/2011-04-25-lepidoptera-hunawihhr-6.jpg>

30. Berthier S. Des insectes à la photonique. Pour Sci [Internet]. mars 2011;(401):32-9. Disponible sur: <http://ddata.over-blog.com/xxxyyy/1/23/61/86/Revue-pour-la-Science/Photonique.pdf>
31. Callies Reysnat M. Splendeur et misère de l'effet lotus [Internet]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2007 p. 175. (archives ouvertes). Disponible sur: <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-00154505/document>
32. Filippini WL, Sutherland D. Chapter 7 – Fabrication Methods. In: NANOYOU Teachers Training Kit in Nanoscience and Nanotechnologies [Internet]. Interdisciplinary Nanoscience Centre (iNANO), Aarhus University, Denmark; 2010. p. 21. Disponible sur: [http://www.nanoyou.eu/attachments/188\\_Module-1-chapter-7-proofread.pdf](http://www.nanoyou.eu/attachments/188_Module-1-chapter-7-proofread.pdf)
33. Wu D-Y, Li J-F, Ren B, Tian Z-Q. Electrochemical surface-enhanced Raman spectroscopy of nanostructures. Chem Soc Rev [Internet]. 2008 [cité 20 mai 2019];37(5):1025. Disponible sur: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b707872m>
34. Dossier sagascience - Nanotechnologies et santé [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosnano/decouv/02/02\\_4\\_1/02.htm](http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosnano/decouv/02/02_4_1/02.htm)
35. Procédés de fabrication des nano-objets [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.sciences-et-democratie.net/dossiers-et-debats/les-nanotechnologies/procedes-de-fabrication-des-nano-objets>
36. Ströck C by M. This illustration depicts eight of the allotropes (different molecular configurations) that pure carbon can take [Internet]. 2006 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eight\\_Allotropes\\_of\\_Carbon.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eight_Allotropes_of_Carbon.png)
37. Riassetto D. Fonctionnalisation de surface par chimie douce en solution liquide. Nanoparticules métalliques (platine, or, argent) et revêtements TiO<sub>2</sub> [Internet]. [Grenoble]: Institut polytechnique de Grenoble; 2009. Disponible sur: [https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00460932/file/These\\_David\\_Riassetto.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00460932/file/These_David_Riassetto.pdf)
38. Nanoparticles - what they are, how they are made [Internet]. Nanowerk. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.nanowerk.com/how\\_nanoparticles\\_are\\_made.php](https://www.nanowerk.com/how_nanoparticles_are_made.php)
39. GALDEANO S, Chaffron L, Fruchart D, Levy J-C, Mathon M-H, de NOVION C-H. Influence des conditions de broyage sur la distribution de nanoparticules magnétiques (Fe,Co) dans une matrice de cuivre [Internet]. [Paris]: Université Paris VII; 2011. Disponible sur: [http://www-llb.cea.fr/theses/galdeano\\_2001.pdf](http://www-llb.cea.fr/theses/galdeano_2001.pdf)
40. Nanotechnology Timeline | Nano [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nano.gov/timeline>
41. La plus petite course de voitures au monde [Internet]. CNRS Le journal. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/la-plus-petite-course-de-voitures-au-monde>
42. CEMES - CNRS - Moteurs moléculaires [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cemes.fr/Moteurs-moleculaires>
43. CEMES - CNRS - Nanovéhicules [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cemes.fr/Nanovehicules>
44. Directorate General for research and innovation, Directorate Industrial Technologies, Unit D3. NanoData landscape compilation : update report 2017. [Internet]. European Commission; 2018 nov [cité 20 mars 2019]. Report No.: doi: 10.2777/031727. Disponible sur: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/69470216-f1f6-11e8-9982-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF>
45. European Commission, Directorate General for Research. Nanosciences and nanotechnologies:

an action plan for Europe 2005-2009. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2005.

46. Key Areas - Policy issues - Research & Innovation - Key Enabling Technologies - European Commission [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/research/industrial\\_technologies/policy-key-areas\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/policy-key-areas_en.html)
47. Nanoyou: Nanotechnology education resources | Nano for youth [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <http://nanoyou.eu/>
48. Welcome to the European Union Observatory for Nanomaterials - ECHA [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://euon.echa.europa.eu/en>
49. NanoEHS CORs – U.S.-EU: Bridging Research Efforts [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://us-eu.org/communities-of-research/>
50. Débat sur les nanotechnologies : conclusion ou confusion ? [Internet]. Techniques de l'Ingénieur. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/articles/debat-sur-les-nanotechnologies-conclusion-ou-confusion-10466/>
51. DGA, Ministère de la Défense. Présentation de l'orientation de la S&T 2014-2019 [Internet]. 2013 [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.defense.gouv.fr/content/download/463109/7360240/file/post\\_dga\\_2014\\_2019.pdf](https://www.defense.gouv.fr/content/download/463109/7360240/file/post_dga_2014_2019.pdf)
52. Fondation Sciences Citoyennes. Nanotechnologies et utilisations militaires [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://sciencescitoyennes.org/wp-content/uploads/2012/12/nano-et-militaire.pdf>
53. EU NanoSafety Cluster - About the NanoSafety Cluster [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.nanosafetycluster.eu/>
54. European Agency for Safety and Health at Work. e-fact n°73 : Nanomaterials in the healthcare sector : occupational risks and prevention. [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/e-facts/e-fact-73-nanomaterials-in-the-healthcare-sector-occupational-risks-and-prevention>
55. Filippini WL, Sutherland D. Chapter 1 – Medicine and Healthcare. In: NANOYOU Teachers Training Kit in Nanoscience and Nanotechnologies [Internet]. Interdisciplinary Nanoscience Centre (iNANO), Aarhus University, Denmark; 2010. p. 33. Disponible sur: [http://nanoyou.eu/attachments/189\\_Module-2-chapter-1-medicine-proofread.pdf](http://nanoyou.eu/attachments/189_Module-2-chapter-1-medicine-proofread.pdf)
56. Lalanne M, Andrieux K, Couvreur P. Strategies to increase the oral bioavailability of nucleoside analogs. *Curr Med Chem*. 2009;16(11):1391-9.
57. Ragelle H, Riva R, Vandermeulen G, Naeye B, Pourcelle V, Le Duff CS, et al. Chitosan nanoparticles for siRNA delivery: Optimizing formulation to increase stability and efficiency. *J Controlled Release* [Internet]. févr 2014 [cité 31 mars 2019];176:54-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365913009681>
58. FDA Approves Patisiran, First-Ever RNA Interference Therapeutic Approved for Clinical Use | ASGCT - American Society of Gene & Cell Therapy [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.asgct.org/research/news/august-2018/fda-approves-patisiran-rna-interference-rnai>
59. Alnylam Announces EMA Acceptance of Marketing Authorisation Application (MAA) for Patisiran for the Treatment of Hereditary ATTR (hATTR) Amyloidosis [Internet]. Alnylam

- Pharmaceuticals, Inc. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: <http://investors.alnylam.com/news-releases/news-release-details/alnylam-announces-ema-acceptance-marketing-authorisation>
60. Alnylam's patisiran, the first ever FDA- and European Commission-approved RNAi therapeutic [Internet]. Haberman Associates. 2018 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://biopharmconsortium.com/2018/09/05/alnylams-patisiran-the-first-ever-fda-and-european-commission-approved-rnai-therapeutic/>
  61. Howard KA, Dong M, Oupicky D, Bisht HS, Buss C, Besenbacher F, et al. Nanocarrier Stimuli-Activated Gene Delivery. *Small* [Internet]. 2 janv 2007 [cité 1 avr 2019];3(1):54-7. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/sml.200600328>
  62. Albinali K, Zagho M, Deng Y, Elzatahry A. A perspective on magnetic core&ndash;shell carriers for responsive and targeted drug delivery systems. *Int J Nanomedicine* [Internet]. mars 2019 [cité 5 avr 2019];Volume 14:1707-23. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/a-perspective-on-magnetic-core-shell-carriers-for-responsive-and-targe-peer-reviewed-article-IJN>
  63. Magforce - The Nanomedicine Company [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://magforce.com>
  64. Feng J, Lepetre-Mouelhi S, Gautier A, Mura S, Cailleau C, Coudore F, et al. A new painkiller nanomedicine to bypass the blood-brain barrier and the use of morphine. *Sci Adv* [Internet]. févr 2019 [cité 25 mars 2019];5(2):eaau5148. Disponible sur: <http://advances.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/sciadv.aau5148>
  65. Rodriguez-Nogales C, Noguera R, Patrick C, Blanco-Prieto MJJ. Therapeutic opportunities in neuroblastoma using nanotechnology. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 11 janv 2019 [cité 25 mars 2019];jpet.118.255067. Disponible sur: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.118.255067>
  66. Abed N, Saïd-Hassane F, Zouhiri F, Mougin J, Nicolas V, Desmaële D, et al. An efficient system for intracellular delivery of beta-lactam antibiotics to overcome bacterial resistance. *Sci Rep* [Internet]. oct 2015 [cité 25 mars 2019];5(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/srep13500>
  67. Caster JM, Patel AN, Zhang T, Wang A. Investigational nanomedicines in 2016: a review of nanotherapeutics currently undergoing clinical trials: Investigational nanomedicines in 2016. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* [Internet]. janv 2017 [cité 2 avr 2019];9(1):e1416. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/wnan.1416>
  68. Kidambi PR, Jang D, Idrobo J-C, Boutilier MSH, Wang L, Kong J, et al. Nanoporous Atomically Thin Graphene Membranes for Desalting and Dialysis Applications. *Adv Mater Deerfield Beach Fla.* sept 2017;29(33).
  69. Wang Z, Knebel A, Grosjean S, Wagner D, Bräse S, Wöll C, et al. Tunable molecular separation by nanoporous membranes. *Nat Commun* [Internet]. déc 2016 [cité 28 mars 2019];7(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/ncomms13872>
  70. Hammond JL, Gross AJ, Giroud F, Travelet C, Borsali R, Cosnier S. Solubilized Enzymatic Fuel Cell (SEFC) for Quasi-Continuous Operation Exploiting Carbohydrate Block Copolymer Glyconanoparticle Mediators. *ACS Energy Lett* [Internet]. 11 janv 2019 [cité 20 mai 2019];4(1):142-8. Disponible sur: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsenerylett.8b01972>
  71. Solubilized Enzymatic Fuel Cell (SEFC) for Quasi-Continuous Operation Exploiting Carbohydrate Block Copolymer Glyconanoparticle Mediators [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsenerylett.8b01972>

72. Le bel avenir des biopiles [Internet]. CNRS Le journal. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/le-bel-avenir-des-biopiles>
73. Kulkarni M, Mazare A, Gongadze E, Perutkova Š, Kralj-Iglič V, Milošev I, et al. Titanium nanostructures for biomedical applications. *Nanotechnology* [Internet]. 13 févr 2015 [cité 5 avr 2019];26(6):062002. Disponible sur: <http://stacks.iop.org/0957-4484/26/i=6/a=062002?key=crossref.17e6c1ffaeb7f9ca77b42661d4cd0e51>
74. Chennell P, Feschet-Chassot E, Devers T, Awitor KO, Descamps S, Sautou V. In vitro evaluation of TiO<sub>2</sub> nanotubes as cefuroxime carriers on orthopaedic implants for the prevention of periprosthetic joint infections. *Int J Pharm* [Internet]. oct 2013 [cité 5 avr 2019];455(1-2):298-305. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313006194>
75. Rivera MC, Perni S, Sloan A, Prokopovich P. Anti-inflammatory drug-eluting implant model system to prevent wear particle-induced periprosthetic osteolysis. *Int J Nanomedicine* [Internet]. févr 2019 [cité 5 avr 2019];Volume 14:1069-84. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/anti-inflammatory-drug-eluting-implant-model-system-to-prevent-wear-pa-peer-reviewed-article-IJN>
76. Liu M. Nano-silver-incorporated biomimetic polydopamine coating on a thermoplastic polyurethane porous nanocomposite as an efficient antibacterial wound dressing. 2018;19.
77. Alarcon EI, Vulesevic B, Argawal A, Ross A, Bejjani P, Podrebarac J, et al. Coloured cornea replacements with anti-infective properties: expanding the safe use of silver nanoparticles in regenerative medicine. *Nanoscale* [Internet]. 17 mars 2016 [cité 28 mars 2019];8(12):6484-9. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/nr/c6nr01339b>
78. Cheng YF, Zhang JY, Wang YB, Li CM, Lu ZS, Hu XF, et al. Deposition of catechol-functionalized chitosan and silver nanoparticles on biomedical titanium surfaces for antibacterial application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. mai 2019;98:649-56.
79. Radtke A, Grodzicka M, Ehlert M, Jędrzejewski T, Wypij M, Golińska P. “To Be Microbiocidal and Not to Be Cytotoxic at the Same Time...”—Silver Nanoparticles and Their Main Role on the Surface of Titanium Alloy Implants. *J Clin Med* [Internet]. mars 2019 [cité 28 mars 2019];8(3):334. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/3/334>
80. Perreault F, de Faria AF, Nejati S, Elimelech M. Antimicrobial Properties of Graphene Oxide Nanosheets: Why Size Matters. *ACS Nano* [Internet]. 28 juill 2015 [cité 27 mars 2019];9(7):7226-36. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b02067>
81. Ji H, Sun H, Qu X. Antibacterial applications of graphene-based nanomaterials: Recent achievements and challenges. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 27 mars 2019];105:176-89. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X16301089>
82. Nasirzadeh N, Azari MR, Rasoulzadeh Y, Mohammadian Y. An assessment of the cytotoxic effects of graphene nanoparticles on the epithelial cells of the human lung. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 1 janv 2019 [cité 27 mars 2019];35(1):79-87. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/0748233718817180>
83. Jin L, Guo W, Xue P, Gao H, Zhao M, Zheng C, et al. Quantitative assay for the colonization ability of heterogeneous bacteria on controlled nanopillar structures. *Nanotechnology* [Internet]. janv 2015 [cité 27 mars 2019];26(5):055702. Disponible sur: <https://doi.org/10.1088%2F0957-4484%2F26%2F5%2F055702>

84. Chennell P, Feschet-Chassot E, Sautou V, Mailhot-Jensen B. Preparation of ordered mesoporous and macroporous thermoplastic polyurethane surfaces for potential medical applications. *J Biomater Appl*. 2018;32(10):1317-28.
85. Bento D, Jesus S, Lebre F, Gonçalves T, Borges O. Chitosan Plus Compound 48/80: Formulation and Preliminary Evaluation as a Hepatitis B Vaccine Adjuvant. *Pharmaceutics* [Internet]. 9 févr 2019 [cité 2 avr 2019];11(2):72. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/1999-4923/11/2/72>
86. Woods G, Zito K. Preparation of Gene Gun Bullets and Biolistic Transfection of Neurons in Slice Culture. *J Vis Exp* [Internet]. 13 févr 2008 [cité 29 mars 2019];(12). Disponible sur: <http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=675>
87. Une nano-pince pour étudier l'ADN [Internet]. *CNRS Le journal*. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/videos/une-nano-pince-pour-etudier-ladn>
88. Oliveira FC, Carvalho JO, Gusmão SBS, Gonçalves L de S, Soares Mendes LM, Freitas SAP, et al. High loads of nano-hydroxyapatite/graphene nanoribbon composites guided bone regeneration using an osteoporotic animal model. *Int J Nanomedicine* [Internet]. janv 2019 [cité 29 mars 2019];Volume 14:865-74. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/high-loads-of-nano-hydroxyapatitegraphene-nanoribbon-composites-guided-peer-reviewed-article-IJN>
89. Wu J-Y, Ji A-L, Wang Z, Qiang G-H, Qu Z, Wu J-H, et al. Exosome-Mimetic Nanovesicles from Hepatocytes promote hepatocyte proliferation in vitro and liver regeneration in vivo. *Sci Rep* [Internet]. déc 2018 [cité 1 avr 2019];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-20505-y>
90. Interface cerveau-machine (ICM) | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/interface-cerveau-machine-icm>
91. Bras bionique [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <http://tpe-robots-hommes-2012.e-monsite.com/medias/images/fonctio.jpg>
92. PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-assessment-gadolinium-agents-used-body-scans-recommends-regulatory-actions-including>
93. Germer K, Leonard M, Zhang X. RNA aptamers and their therapeutic and diagnostic applications. *Int J Biochem Mol Biol* [Internet]. 2013;4(1):27-40. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627066/pdf/ijbmb0004-0027.pdf>
94. DeBoer EM, Wagner BD, Popler J, Harris JK, Zemanick ET, Accurso FJ, et al. Novel Application of Aptamer Proteomic Analysis in Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Proteomics Clin Appl*. 15 nov 2018;e1800085.
95. Negahdary M, Heli H. An ultrasensitive electrochemical aptasensor for early diagnosis of Alzheimer's disease, using a fern leaves-like gold nanostructure. *Talanta* [Internet]. 1 juin 2019 [cité 27 mars 2019];198:510-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914019301316>
96. Novel insights into the role of aptamers in the fight against cancer | SpringerLink [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00432-019-02882-7>

97. Hosseini Shamili F, Alibolandi M, Rafatpanah H, Abnous K, Mahmoudi M, Kalantari M, et al. Immunomodulatory properties of MSC-derived exosomes armed with high affinity aptamer toward myelin as a platform for reducing multiple sclerosis clinical score. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 10 avr 2019;299:149-64.
98. Welton JL, Loveless S, Stone T, von Ruhland C, Robertson NP, Clayton A. Cerebrospinal fluid extracellular vesicle enrichment for protein biomarker discovery in neurological disease; multiple sclerosis. *J Extracell Vesicles [Internet]*. déc 2017 [cité 27 mars 2019];6(1):1369805. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20013078.2017.1369805>
99. Microfluidics and microfluidic devices: a review [Internet]. Elveflow. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.elveflow.com/microfluidic-tutorials/microfluidic-reviews-and-tutorials/microfluidics-and-microfluidic-device-a-review/>
100. Bottaro E, Nastruzzi C. “Off-the-shelf” microfluidic devices for the production of liposomes for drug delivery. *Mater Sci Eng C [Internet]*. 1 juill 2016 [cité 29 mars 2019];64:29-33. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493116302302>
101. Krivitsky V, Zverzhinetsky M, Krivitsky A, Hsiung L-C, Naddaka V, Gabriel I, et al. Cellular Metabolomics by a Universal Redox-Reactive Nanosensors Array: From the Cell Level to Tumor-on-a-Chip Analysis. *Nano Lett.* 22 mars 2019;
102. Ahmed N, Fessi H, Elaissari A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discov Today [Internet]*. sept 2012 [cité 1 avr 2019];17(17-18):928-34. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644612001146>
103. Ricaud M, Devel S, Institut national de recherche et de sécurité (France). *Nano 2030: les nanomatériaux manufacturés à l’horizon 2030 : conséquences en santé et sécurité au travail dans les petites entreprises en France.* Paris: INRS; 2015.
104. Rapport R-nano 2017 [Internet]. Ministère de la transition écologie et solidaire; 2017 nov [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Rapport\\_R-nano\\_2017.pdf](https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Rapport_R-nano_2017.pdf)
105. Afssaps, Claude J-R. Recommandations relatives à l’évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire [Internet]. 2011. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7042aee471537987a082180039a5bded.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7042aee471537987a082180039a5bded.pdf)
106. Afssaps. Rapport NanoDM : Evaluation biologique des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux [Internet]. 2011. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/content/download/32994/433414/version/1/file/Evaluation-Biologique-DM-Nanonmateriaux\\_Fevrier2011.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/32994/433414/version/1/file/Evaluation-Biologique-DM-Nanonmateriaux_Fevrier2011.pdf)
107. Anses. Nanomatériaux et santé, comprendre où en est la recherche [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-Nanomateriaux6.pdf>
108. Bakand S, Hayes A, Dechsakulthorn F. Nanoparticles: a review of particle toxicology following inhalation exposure. *Inhal Toxicol [Internet]*. janv 2012 [cité 18 avr 2019];24(2):125-35. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08958378.2010.642021>
109. Baranowska-Wójcik E, Szwajgier D, Oleszczuk P, Winiarska-Mieczan A. Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health—a Review. *Biol Trace Elem Res [Internet]*. 13 avr 2019 [cité 16 avr 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12011-019-01706-6>

110. Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. EFSA J [Internet]. 2016 [cité 17 avr 2019];14(9):e04545. Disponible sur: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2016.4545>
111. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, éditeurs. Carbon black, titanium dioxide, and talc. Lyon, France : Geneva: International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press; 2010. 452 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
112. Additif alimentaire E171 : l'Anses réitère ses recommandations pour la sécurité des consommateurs | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/additif-alimentaire-e171-l%E2%80%99anses-r%C3%A9it%C3%A8re-ses-recommandations-pour-la-s%C3%A9curit%C3%A9-des>
113. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à l'ingestion de l'additif alimentaire E171 [Internet]. Anses; [cité 17 avr 2019]. Report No.: Saisine n° 2019-SA-0036. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2019SA0036.pdf>
114. Grall R, Hidalgo T, Delic J, Garcia-Marquez A, Chevillard S, Horcajada P. In vitro biocompatibility of mesoporous metal (III; Fe, Al, Cr) trimesate MOF nanocarriers. J Mater Chem B [Internet]. 2015 [cité 16 avr 2019];3(42):8279-92. Disponible sur: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5TB01223F>
115. Bell IR, Ives JA, Jonas WB. Nonlinear Effects of Nanoparticles: Biological Variability From Hormetic Doses, Small Particle Sizes, and Dynamic Adaptive Interactions. Dose-Response [Internet]. 7 nov 2013 [cité 16 avr 2019];12(2):202-32. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036395/>
116. Yu M, Huang S, Yu KJ, Clyne AM. Dextran and Polymer Polyethylene Glycol (PEG) Coating Reduce Both 5 and 30 nm Iron Oxide Nanoparticle Cytotoxicity in 2D and 3D Cell Culture. Int J Mol Sci [Internet]. 9 mai 2012 [cité 16 avr 2019];13(5):5554-70. Disponible sur: <http://www.mdpi.com/1422-0067/13/5/5554>
117. Pujalté I, Passagne I, Brouillaud B, Tréguer M, Durand E, Ohayon-Courtès C, et al. Cytotoxicity and oxidative stress induced by different metallic nanoparticles on human kidney cells. Part Fibre Toxicol [Internet]. 3 mars 2011 [cité 18 avr 2019];8:10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058043/>
118. Pietroiusti A, Stockmann-Juvala H, Lucaroni F, Savolainen K. Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 23 févr 2018;
119. Carbon nanotubes and central nervous system\_ Environmental risks, toxicological aspects and future perspectives | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1382668918301728?token=63537D3D1541FE11E4C6A2BEACC720F0347B51FCFE76655A13CC8FFD5D548C159D305E0E46BE4B98A902402296BF3313>
120. Lalwani G, D'Agati M, Khan AM, Sitharaman B. Toxicology of graphene-based nanomaterials. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. oct 2016 [cité 18 avr 2019];105:109-44. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X16301387>



121. Bundschuh M, Filser J, Lüderwald S, McKee MS, Metreveli G, Schaumann GE, et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? *Environ Sci Eur* [Internet]. déc 2018 [cité 25 avr 2019];30(1):6. Disponible sur: <https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-018-0132-6>
122. Maynard AD, Warheit DB, Philbert MA. The New Toxicology of Sophisticated Materials: Nanotoxicology and Beyond. *Toxicol Sci* [Internet]. 1 mars 2011 [cité 9 avr 2019];120(Supplement 1):S109-29. Disponible sur: <https://academic.oup.com/toxsci/article-lookup/doi/10.1093/toxsci/kfq372>
123. Oberdörster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology: Symposium: Nanotoxicological concepts. *J Intern Med* [Internet]. janv 2010 [cité 17 avr 2019];267(1):89-105. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2796.2009.02187.x>
124. PATROLS - Advanced tools for nanosafety testing - Project Impact [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.patrols-h2020.eu/about-us/project-impact/index.php>
125. About | NanoReg2 [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.nanoreg2.eu/>
126. Objectives | NanoReg2 [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.nanoreg2.eu/objectives>
127. NanoReg2 Newsletter - Issue 5.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.nanoreg2.eu/sites/default/files/NanoReg2%20Newsletter%20-%20Issue%205.pdf>
128. eNanoMapper [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <http://enanomapper.net/>
129. European Agency for Safety and Health at Work. Manufactured nanomaterials in the workplace [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://healthy-workplaces.eu/en/tools-and-publications/publications/manufactured-nanomaterials-workplace>
130. Ameisen J-C, Bulet C. Questions éthiques posées par les nanosciences, les nanotechnologies et la santé [Internet]. Comité Consultatif national d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé; 2007 mars [cité 1 févr 2019] p. 19. Report No.: n°96. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis096.pdf>
131. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and the Council - of 27 April 2016 - on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation) [Internet]. OJ L avr 27, 2016 p. 88. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>
132. Règlement (UE) 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
133. Commission Européenne - COMMUNIQUES DE PRESSE - Communiqué de presse - Aspects éthiques de la nanomédecine : le groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies a présenté son avis à la Commission [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: [http://europa.eu/rapid/press-release\\_MEMO-07-32\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-07-32_fr.htm)
134. Kermisch C. Do new Ethical Issues Arise at Each Stage of Nanotechnological Development? *NanoEthics* [Internet]. avr 2012 [cité 31 janv 2019];6(1):29-37. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11569-011-0137-8>
135. Sommaire :: Pièces et Main d'Oeuvre [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur:

<http://www.piecesetmainoeuvre.com/spip.php?page=plan>

136. Veillenanos, une veille citoyenne sur les nanos : SuspensionE171 [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <http://veillenanos.fr/wakka.php?wiki=SuspensionE171>
137. Capon A, Gillespie J, Rolfe M, Smith W. Perceptions of risk from nanotechnologies and trust in stakeholders: a cross sectional study of public, academic, government and business attitudes. BMC Public Health [Internet]. déc 2015 [cité 21 janv 2019];15(1). Disponible sur: <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1795-1>
138. Cormick C. Why Do We Need to Know What the Public Thinks about Nanotechnology? NanoEthics [Internet]. 1 août 2009 [cité 18 janv 2019];3(2):167-73. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11569-009-0065-z>
139. Recommandation de la Commission du 07 février 2008 concernant un code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanosciences et nanotechnologies [Internet]. févr 7, 2008. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/research/industrial\\_technologies/pdf/policy/nanocode-rec\\_pe0894c\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/nanocode-rec_pe0894c_fr.pdf)
140. Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil et au Comité économique et social européen du 17 juin 2008. Aspects réglementaires des nanomatériaux [Internet]. COM(2008) 366 final juin 17, 2008. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/research/industrial\\_technologies/pdf/policy/comm\\_2008\\_0366\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/comm_2008_0366_fr.pdf)
141. Règlement (CE) 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) [Internet]. OJ L, 2006R1907 déc 18, 2006. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1907-20140410>
142. Directive 2008/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 19 novembre 2008 relative aux déchets et abrogeant certaines directives (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32008L0098 nov 22, 2008 p. 28. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2008/98/oj/fra>
143. Directive 2001/80/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2001 relative à la limitation des émissions de certains polluants dans l'atmosphère en provenance des grandes installations de combustion [Internet]. OJ L oct 23, 2001 p. 165. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0080>
144. Directive 1999/31/CE du Conseil du 26 avril 1999 concernant la mise en décharge des déchets [Internet]. OJ L, 31999L0031 juill 16, 1999. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1999/31/oj/fra>
145. Parlement européen. Résolution du Parlement européen du 24 avril 2009 sur les aspects réglementaires des nanomatériaux [Internet]. (2008/2208(INI) avr 24, 2009. Disponible sur: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P6-TA-2009-0328+0+DOC+PDF+V0//FR>
146. Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil et au Comité économique et social européen du 3 octobre 2012. Deuxième examen réglementaire relatif aux nanomatériaux [Internet]. COM(2012) 572 final oct 3, 2012. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012DC0572&from=FR>
147. Règlement (CE) 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP) [Internet]. JO L, 32008R1272 déc 31, 2008. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal->

content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1272-20180301&from=EN

148. Directive 89/391/CEE du Conseil, du 12 juin 1989, concernant la mise en oeuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleurs au travail [Internet]. OJ L, 31989L0391 juin 12, 1989. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31989L0391>
149. Directive 98/24/CE du Conseil du 7 avril 1998 concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs liés à des agents chimiques sur le lieu de travail. [Internet]. OJ L, 31998L0024- avr 7, 1998. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31998L0024&from=EN>
150. Directive 2004/39/EC du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail. OJ L 2015 p. 757-9.
151. Directive (UE) 2017/2398 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2017 modifiant la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail [Internet]. OJ L, 32017L2398 déc 12, 2017 p. 9. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L2398&from=EN>
152. ECHA welcomes improved clarity on nanomaterials in the EU - Member States vote to amend REACH Annexes - All news - ECHA [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/-/echa-welcomes-improved-clarity-on-nanomaterials-in-the-eu-member-states-vote-to-amend-reach-annexes>
153. Règlement (UE) 2018/1881 de la Commission - du 3 décembre 2018 - modifiant les annexes de REACH aux fins de couvrir les nanoformes des substances [Internet]. OJ L déc 4, 2018 p. 20. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1881>
154. Règlement (UE) 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides [Internet]. OJ L mai 22, 2012 p. 123. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528&from=fr>
155. Règlement (UE) 2015/ 2283 du Parlement européen et du Conseil - du 25 novembre 2015 - relatif aux nouveaux aliments [Internet]. OJ L déc 11, 2015 p. 22. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015R2283&from=en>
156. Denrées alimentaires - ECHA [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <https://euon.echa.europa.eu/fr/food>
157. EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen HK, et al. Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health. EFSA J [Internet]. juill 2018 [cité 13 févr 2019];16(7). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2018.5327>
158. Règlement (UE) 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires. [Internet]. OJ L, 32008R1333 déc 31, 2008 p. 16-33. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&from=FR>
159. Règlement (UE) 10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32011R0010 janv 15, 2011. Disponible sur:

<http://data.europa.eu/eli/reg/2011/10/oj/fra>

160. Règlement (CE) 450/2009 de la Commission du 29 mai 2009 concernant les matériaux et objets actifs et intelligents destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L mai 29, 2009 p. 9. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0450&from=EN>
161. Règlement (UE) 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires [Internet]. OJ L, 32011R1169 oct 25, 2011 p. 46. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:fr:PDF>
162. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
163. Règlement (CE) 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
164. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [Internet]. 102, 32004L0023 avr 7, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/fra>
165. Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 concernant les bonnes pratiques cliniques [Internet]. 091, 32005L0028 avr 9, 2005. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/28/oj/fra>
166. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 262, 32003L0094 oct 14, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>
167. EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidal-products-developed\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-iron-based-nano-colloidal-products-developed_en.pdf)
168. EMA. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en-0.pdf)
169. EMA. Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-surface-coatings-general-issues-consideration-regarding-parenteral-administration\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-surface-coatings-general-issues-consideration-regarding-parenteral-administration_en.pdf)
170. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux [Internet]. OJ L, 32017R0745 mai 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
171. Règlement (CE) 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. OJ L nov 30, 2009 p. 151.

172. Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques. 2011-302 mars 22, 2011.
173. Décret n° 2012-1236 du 6 novembre 2012 relatif aux médicaments de thérapie innovante [Internet]. 2012-1236 nov 6, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026588856&categorieLien=id>
174. Boucher H, Cras A. Médicaments de thérapie innovante : réglementation et applications cliniques. Rev Francoph Lab [Internet]. déc 2018 [cité 16 mai 2019];2018(507):44-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X18303563>
175. Code de la santé publique - Article L4211-9-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000023753593&dateTexte=&categorieLien=cid>
176. Code de la santé publique - Article L5121-5 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689881&dateTexte=&categorieLien=cid>
177. European commission. Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products. [Internet]. 2009 [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009\\_11\\_03\\_guideline.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)
178. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4#paragraph\\_45891](https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4#paragraph_45891)
179. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires [Internet]. OJ L, 32002L0046 juin 10, 2002 p. 0051-7. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32002L0046>
180. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. [Internet]. 2006-352 mars 20, 2006. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>
181. Arrêté du 17 avril 2019 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO<sub>2</sub>) [Internet]. JORF, ECOC1911549A avr 17, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038410047&categorieLien=id>
182. Code de l'environnement - Article L523-1 [Internet]. Code de l'environnement, 523-1 juill 14, 2010. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=654C96602F7EE5BED46CFEE863938190.tplgfr36s\\_3?idArticle=LEGIARTI000037268986&cidTexte=LEGITEXT000006074220&dateTexte=20180801&categorieLien=id&oldAction=](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=654C96602F7EE5BED46CFEE863938190.tplgfr36s_3?idArticle=LEGIARTI000037268986&cidTexte=LEGITEXT000006074220&dateTexte=20180801&categorieLien=id&oldAction=)
183. R-Nano.fr [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.r-nano.fr/>
184. Rapport annuel du nanoregistre 2016 [Internet]. [cité 18 mai 2019] p. 74. Disponible sur:

[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/rapport\\_annuel\\_nanoregistre-be\\_2016\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/rapport_annuel_nanoregistre-be_2016_fr.pdf)

185. The Swedish Chemicals Agency is introducing a reporting requirement for nanomaterials [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.kemi.se/en/news-from-the-swedish-chemicals-agency/2017/the-swedish-chemicals-agency-is-introducing-a-reporting-requirement-for-nanomaterials/>
186. Regulations.gov - Rule Document [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPPT-2010-0572-0137>
187. Hamburg MA. FDA's Approach to Regulation of Products of Nanotechnology. Science [Internet]. 20 avr 2012 [cité 5 déc 2018];336(6079):299-300. Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/336/6079/299>
188. FDA/CDER/"Yeaton A. Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials - Guidance for Industry [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/109910/download>
189. Canada E et C climatique. Substances nouvelles : nanomatériaux [Internet]. aem. 2007 [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/gestion-pollution/evaluation-substances-nouvelles/nanomateriaux.html>
190. Wacker MG, Proykova A, Santos GML. Dealing with nanosafety around the globe— Regulation vs. innovation. Int J Pharm [Internet]. juill 2016 [cité 19 mai 2019];509(1-2):95-106. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517316303854>
191. Rasmussen K. Chapter 7 - Regulation and Legislation. In: Adverse effects of engineered nanomaterials [Internet]. 2<sup>e</sup> éd. Academic Press; 2017. p. 30. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128091999000070>
192. Normes [Internet]. ISO. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home/standards.html>
193. ISO/TC 229 - Nanotechnologies [Internet]. ISO. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/committee/38/19/381983.html>
194. Publications in the Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials - OECD [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.oecd.org/science/nanosafety/publications-series-safety-manufactured-nanomaterials.htm>

## Annexes

## Annexe I

Exemples de nanomatériaux utilisés dans le secteur de la santé et leurs potentiels dangers [54]

<b>Exemple de nanomatériau</b>	<b>Potentiel danger pour la santé, et risque pour la santé et la sécurité au travail</b>
Nanomateriaux à base de carbone	A l'inhalation, il y a des preuves que certains type de nanomatériaux a base de carbone peuvent provoquer des maladies pulmonaires, avec des effets similaires à l'amiante.
Dendrimères	Malgré une applicabilité étendue dans le domaine pharmaceutique, par exemple dans l'administration de médicaments anticancéreux, l'utilisation de dendrimères dans le corps humain est limitée en raison de sa toxicité inhérente. Il y a eu un cas de dermatite de contact de type érythème-multiforme résultant d'une exposition aux dendrimères.
Nanoparticules d'argent	<p>Selon l'ENRHES, l'utilisation de nanoparticules d'argent représente un risque potentiel pour la santé humaine. Cependant, l'étude de sa toxicité en est encore à ses balbutiements. Le Comité scientifique de l'UE sur les risques pour la santé émergents et nouvellement identifiés a été invité à donner son avis scientifique sur les effets sur la sécurité, la santé et l'environnement ainsi que sur leur rôle dans la résistance antimicrobienne du nanoargent. Les nanoparticules d'argent, à fortes doses, peuvent avoir des effets néfastes sur la santé, tels que l'œdème pulmonaire et les taches sur la peau, suscitant de vives inquiétudes. En fait, la réaction humaine la plus souvent rapportée à une exposition prolongée au nanoargent est l'argyrose (c'est-à-dire une décoloration grise ou gris-bleu ou une pigmentation noire de la peau, des ongles, des yeux, des muqueuses ou des organes internes par des dépôts d'argent). Ces conséquences sont irréversibles. Dans le secteur de la santé, le nanoargent a été utilisé comme agent antibactérien dans les pansements pour plaies afin de protéger les patients gravement brûlés des infections. Cela entraîne l'un des principaux risques d'exposition pour les travailleurs de la santé. De plus, des inquiétudes ont été exprimées concernant les effets néfastes indirects du nanoargent sur la santé humaine, liés à la résistance croissante des micro-organismes à l'argent.</p> <p>Des recherches effectuées sur des rats ont montré que des nanoparticules d'argent peuvent atteindre le cerveau par les voies respiratoires supérieures.</p>
Dioxyde de titane (TiO <sub>2</sub> )	Les particules de TiO <sub>2</sub> , lorsqu'elles sont inhalées, ont été classées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 2B, «potentiellement cancérigène pour l'homme». Aux États-Unis, le NIOSH (Institut national pour la sécurité et la santé au travail) a recommandé une limite d'exposition inférieure pour les particules ultrafines de TiO <sub>2</sub> : 0,3 mg / m <sup>3</sup> pour les nanoparticules de TiO <sub>2</sub> (<100 nm) contre 2,4 mg / m <sup>3</sup> pour les particules fines (> 100 nm).
Nanoparticules d'or	La toxicité des nanoparticules d'or, inhalées par les rats, a été étudiée et une accumulation d'or dans les poumons et les reins a été observée.



# Annexe II

## Annexe V du règlement REACH concernant les substances exemptées d'enregistrement.

02006R1907 — FR — 14.07.2016 — 030.001 — 145

▼M2

### ANNEXE V

#### EXEMPTIONS DE L'OBLIGATION D'ENREGISTREMENT CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 2, PARAGRAPHE 7, POINT b)

1. Substances résultant d'une réaction chimique qui se produit secondairement à l'exposition d'une autre substance ou d'un autre article à des facteurs environnementaux tels que l'air, l'humidité, des organismes microbiens ou la lumière naturelle.
2. Substances résultant d'une réaction chimique qui se produit secondairement au stockage d'une autre substance, d'un autre ►M3 mélange ◀ ou d'un autre article.
3. Substances résultant d'une réaction chimique qui se produit lors de l'utilisation finale d'autres substances, ►M3 mélanges ◀ ou articles, et qui ne sont pas elles-mêmes fabriquées, importées ou mises sur le marché.
4. Substances qui ne sont pas elles-mêmes fabriquées, importées ou mises sur le marché et qui résultent d'une réaction chimique qui se produit:
  - a) quand un stabilisant, colorant, agent aromatisant, antioxydant, agent de remplissage, solvant, excipient, agent tensioactif, plastifiant, inhibiteur de corrosion, agent antimousse ou dé moussant, dispersant, inhibiteur de précipitation, desséchant, liant, émulsifiant, désémulsifiant, agent déshydratant, agent agglomérant, promoteur d'adhésion, modificateur de flux, neutraliseur du pH, séquestrant, coagulant, floculant, ignifugeant, lubrifiant, chélateur ou réactif de contrôle de qualité fonctionne de la manière prévue, ou
  - b) quand une substance destinée uniquement à conférer une caractéristique physico-chimique spécifique fonctionne de la manière prévue.
5. Sous-produits, sauf s'ils sont eux-mêmes importés ou mis sur le marché.
6. Hydrates d'une substance ou ions hydratés, formés par l'association d'une substance avec l'eau, à condition que ladite substance ait été enregistrée par le fabricant ou l'importateur sur la base de la présente exemption.
7. Les substances suivantes présentes dans la nature, si elles ne sont pas modifiées chimiquement:

minéraux, minerais, concentrés de minerai, gaz naturel brut ou traité, pétrole brut, charbon.
8. Substances présentes dans la nature et différentes de celles énumérées au point 7, si elles ne sont pas chimiquement modifiées, sauf si elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses conformément ►M3 au règlement (CE) n° 1272/2008 ◀, ou si elles sont persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables conformément aux critères définis à l'annexe XIII, ou si elles ont été identifiées conformément à l'article 59, paragraphe 1, au moins deux ans auparavant, en tant que substances suscitant un degré de préoccupation équivalent, comme énoncé à l'article 57, point f).
9. Les substances suivantes obtenues à partir de sources naturelles, si elles ne sont pas chimiquement modifiées, sauf si elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses conformément à la directive 67/548/CEE, à l'exception des substances uniquement classées en tant que substances inflammables [R10], irritantes pour la peau [R38] ou irritantes pour les yeux [R36], ou si elles sont persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables conformément aux critères définis à l'annexe XIII, ou si elles ont été identifiées, conformément à l'article 59, paragraphe 1, au moins deux ans auparavant, en tant que substances suscitant un degré de préoccupation équivalent, comme énoncé à l'article 57, point f):

graisses végétales, huiles végétales, cires végétales; graisses animales, huiles animales, cires animales; acides gras en C<sub>6-24</sub> et leurs sels de potassium, sodium, calcium et magnésium; glycérol.
10. Les substances suivantes, si elles ne sont pas chimiquement modifiées:

gaz de pétrole liquéfié, condensats de gaz naturel, gaz de transformation et leurs composants, coke, clinker, magnésie.
11. Les substances suivantes, sauf si elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses conformément à la directive 67/548/CEE et à condition qu'elles ne contiennent pas de constituants répondant aux critères susmentionnés en concentrations supérieures à la plus faible des limites de concentration applicables fixées dans la directive 1999/45/CE ou aux limites de concentration fixées à l'annexe I de la directive 67/548/CEE, à moins que des données expérimentales concluantes n'indiquent que ces constituants ne sont jamais disponibles durant le cycle de vie de la substance, et que la pertinence et la fiabilité de ces données aient été confirmées:

verre et frites de céramique.
12. Compost et biogaz.
13. Hydrogène et oxygène.

# Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





# Résumé

Depuis plusieurs années, les nanosciences et nanotechnologies sont en plein essor et leur utilisation conquière le domaine de la santé, afin d'améliorer le diagnostic, les soins et la recherche. Cette nouvelle technologie suscite autant d'intérêt que de questionnements, au niveau technique, sécuritaire, environnemental, éthique et sociétal. Cette thèse a donc pour objectif d'analyser l'adéquation entre l'état actuel des connaissances sur les nanotechnologies et leur encadrement réglementaire en Europe, en s'axant spécifiquement sur le domaine de la Santé.

Ce document s'axera donc autour de deux grandes parties, après une introduction aux nanotechnologies.

La première partie portera sur les applications biomédicales des nanotechnologies, qu'elles soient en cours de développement ou déjà utilisées en thérapie, en diagnostic ou en recherche ; puis évoquera les risques toxicologique et écotoxicologique ainsi que les questions éthiques et sociétales liés à l'usage de ces technologies.

La deuxième partie fera un état des lieux de la réglementation concernant les nanomatériaux, comprenant à la fois les dispositions qui leur sont spécifiques et un cadre plus général de protection sanitaire et environnementale.

Enfin, la confrontation de ce bilan des connaissances et de la réglementation a permis de montrer que l'encadrement réglementaire des nanomatériaux, bien que récent, n'est pas totalement adapté aux enjeux qu'ils englobent, mais tend vers une amélioration de la sécurité des travailleurs et des utilisateurs. L'une des limites à une évaluation réglementaire efficace pourrait être à ce jour le manque de méthodes de contrôle et d'évaluation de la toxicité.

Mots clés :

Nanotechnologies

Nanomatériaux

Réglementation européenne

Santé