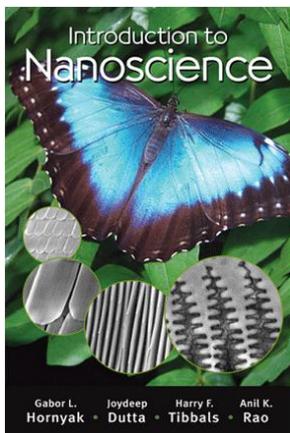


**Décrire, manipuler et penser le vivant à l'heure des nanotechnologies :
du programme Human ++ au lit du malade ?**

Séminaire « Médecine et société » 27 février 2013

Bernard Vandebunder

A l'entrée des établissements hospitaliers une affiche demande aux visiteurs d'éteindre leur téléphone portable ou autre I Phone. Je commencerai ce séminaire par ouvrir votre I Phone. S'il permet non seulement de téléphoner, mais aussi de stocker et visionner des films, d'écouter de la musique ou prendre des photos, c'est grâce aux progrès de la miniaturisation, aux développements des nanotechnologies. Le cœur de cet appareil, le microprocesseur a été réalisé avec des composants (diode, transistors ...) dont la taille est de 10 nm. Sa mémoire vive est de 1 Go (un milliard d'octets), sa cadence de travail est de 1 GHz. La miniaturisation a permis une diminution considérable des coûts des composants. En 1973, 1 million de transistors coûtaient 100.000€ (le prix d'une maison). En 2005, un millième d'euro, soit le prix d'un post-it. Depuis quelques années on observe une même diminution des coûts des applications des nanosciences en biologie, ce qui les rend plus accessibles.



Avant d'aller plus loin, je rappellerai que le vivant est à sa manière un expert en nanosciences ; tout au long de l'évolution il s'est construit à l'échelle du nanomètre. Les jolies couleurs des [papillons](#) ou des plumes de certains oiseaux sont obtenues non pas par des colorants¹, mais par la structure des écailles ou des microlamelles qui décomposent la lumière, dont les détails ont l'échelle de quelques dixièmes de nanomètres (comme les DVD). La capacité qu'ont les insectes du désert de capter l'eau du brouillard est liée à la nanostructure de leurs élytres (les étuis de leurs ailes). Si les gouttes d'eau forment des billes qui ne mouillent pas la surface des feuilles de capucine, de chou ou de poireau, c'est à cause de [la structure de ces feuilles](#), à l'échelle de 10 nm. Les protéines sont des objets dont les dimensions typiques sont de l'ordre du nanomètre. Il n'est pas étonnant que le vivant ait intéressé les nanotechnologies !

Dans la première partie de ce séminaire, je vais présenter quelques aspects des recherches aux interfaces entre les nanosciences et la biologie, pour le séquençage à haut débit du génome humain d'une part, pour l'observation et la manipulation du vivant d'autre part.

Dans une seconde partie, je vais discuter des nouveaux acteurs impliqués dans ces recherches et des perspectives ouvertes par ces recherches pour la connaissance et pour les applications thérapeutiques.

L'ADN, première conquête des nanotechnologies ?

Au printemps 2006 était publiée une première version de la séquence du génome humain. Ce travail avait mobilisé pendant 15 ans plus de 2000 chercheurs dans 20 Instituts ([Nature, 2006](#)) et coûté environ 2,7 milliards de dollars. Aujourd'hui, plusieurs compagnies ont pour objectif de proposer à vous et moi le séquençage de notre génome entier en quelques heures pour 1000 dollars. L'avancée technologique qui permet d'envisager une réduction des coûts du séquençage par un facteur de 2

¹ Voici un petit numéro de « magie » pour vous distraire et vous en convaincre. Plongez une plume de paon dans l'éthanol. Les couleurs disparaissent au mouillage et reviennent au séchage. La manip de contrôle se fait avec de l'acétone et un tissu ou papier buvard coloré: l'acétone dissout le colorant, mais la couleur ne réapparaît pas au séchage. Avec l'alcool ça marche aussi, mais ça dissout moins bien les couleurs des papiers colorés, bien entendu.

millions est le résultat de l'automatisation et de la miniaturisation des techniques de manipulation de l'ADN d'une part, de la possibilité de manipuler et de mesurer l'activité de molécules uniques qui copient l'ADN d'autre part.

On a ici un exemple où les nanosciences contribuent au développement de la biologie. Inversement la biologie contribue au développement des nanosciences. Les disques durs qui stockent les données informatiques consomment de l'énergie, les bandes magnétiques se dégradent en quelques dizaines d'années. Or on sait lire la séquence de l'ADN des mammouths laineux morts il y a des dizaines de milliers d'années et on en tire de l'information. D'où l'idée d'utiliser l'ADN pour stocker des données. [Un article récent](#) montre qu'il est possible de concevoir un code ADN artificiel et de « stocker » grâce à ce code le discours de Martin L King « I have a dream ! ». On notera cependant la lecture de cette information par la RNA Polymérase se fait à la vitesse d'une base toutes les 30 ms, à comparer avec quelques nanosecondes dans un microprocesseur.

Les investissements technologiques pour séquencer le génome sont justifiés par l'espoir de pouvoir prédire les maladies qui affecteront une personne, prédire l'efficacité des médicaments disponibles et proposer une « médecine personnalisée ». On n'abordera pas ici les questions scientifiques sur la notion de programme génétique ni les problèmes éthiques que pose l'utilisation de ces techniques.

Décrire et manipuler le vivant.

Obtenir pour 1000 dollars la séquence de son génome n'est qu'un des nouveaux développements rendus possibles par l'association entre la biologie et les micro/nanotechnologies. La feuille de route des chercheurs qui travaillent à cette interface (ingénieurs, physiciens, biologistes, médecins) vise plusieurs objectifs : la description « complète » du système vivant étudié, l'obtention d'informations moléculaires en direct sur ce système vivant par des biosenseurs implantés et le contrôle de son comportement par des outils issus de la biologie synthétique.

Les progrès dans les techniques de séquençage des génomes sont allés de pair avec la miniaturisation des techniques d'analyse biochimique (des sucres ou des lipides, des protéines ou des acides nucléiques). L'enjeu est d'obtenir plus de données, plus vite avec moins de matériel. Des techniques ont été développées pour quantifier *toutes* les protéines présentes dans une cellule² ; le projet « carte d'identité des tumeurs » visait à identifier *l'ensemble* des ARNs présents dans les biopsies de ces tumeurs. Grâce à la miniaturisation, des études sont en cours pour réaliser des capteurs de glucose implantés dans l'organisme qui éviteraient les prises de sang quotidiennes aux malades atteints de diabète. Parallèlement des micro-pompes sont mises au point pour injecter dans la circulation de l'insuline en fonction des besoins.

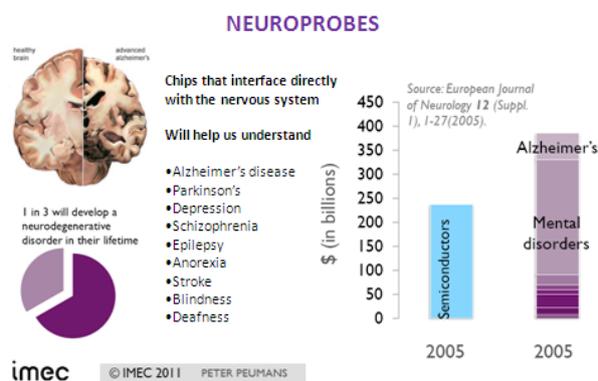
Pour observer et manipuler des protéines spécifiques dans des cellules vivantes, les biologistes utilisent aussi la fluorescence des animaux marins ou le phototropisme des plantes. Ainsi, détecter la présence et l'activité d'une protéine dans une cellule et même un tissu vivant est aujourd'hui possible grâce à l'utilisation de protéines fluorescentes clonées à partir du génome de méduses ou de coraux, et de nouveaux outils de microscopie optique. Plus récemment, des protéines photo-activables clonées à partir de bactéries ou d'algues photosensibles permettent de contrôler le comportement d'une cellule par la lumière ; c'est ce qu'on appelle l'[optogénétique](#). Grâce à cette technique, un faisceau lumineux peut stimuler ou inhiber sélectivement un groupe de neurones d'une souris transgénique qui expriment un canal ionique photosensible. Une [vidéo](#) montre cette souris transgénique qui se met à tourner en rond lorsque s'allume une diode implantée dans son crane. Cette technique permet d'étudier les circuits neuronaux activés au cours des comportements agressifs chez le rat (les résultats montrent que ces circuits sont situés dans une région traditionnellement impliquée dans le comportement sexuel). On utilise aussi ces protéines photo-activables pour étudier l'activité des cellules cardiaques et identifier où se trouve l'oscillateur qui

² 10.300 protéines identifiées, dont le nombre de copies varie de 20 millions à quelques unités

contrôle le rythme cardiaque d'un [embryon de poisson zèbre](#)³. Ces expériences sont aussi réalisées avec des cellules en culture dans un environnement qui « mime » celui des cellules dans un organisme.

Quoi de neuf du côté des acteurs de la recherche ?

Le développement de ces nouveaux outils issus des nanotechnologies nécessite des investissements importants. Ils sont réalisés dans de gros instituts comme [Minatec](#) (Campus d'innovation en micro et nanotechnologie) à Grenoble, ou l'[IMEC](#) (Institut de MicroElectronique et Composants) à Louvain. La miniaturisation des composants électroniques ayant atteint une limite physique (échauffement, densité de connexions, effets quantiques ...), les chercheurs qui travaillaient dans les semi-conducteurs se tournent vers la biologie pour trouver des sources d'inspiration et des nouveaux marchés. Dans son exposé de présentation du programme Human ++, Peter Peumans le directeur du



département bio-nanoélectronique de l'IMEC compare le marché des semi-conducteurs (310 milliards de dollars en 2010) au coût du diabète, des maladies cardiaques (390 milliards \$ pour chacune) ou des maladies neurodégénératives. En associant la biologie et les microsystèmes, il promet de changer radicalement les sciences de la vie avec des outils plus rapides et moins chers, de « résoudre les problèmes qui ne peuvent pas être résolus aujourd'hui ». Cette présentation « marketing » montre combien cette recherche est liée aux applications, aux brevets.

On trouve les mêmes prédictions triomphantes dans les présentations de Craig Venter et de son Institut (soutenu par Exxon Mobil et BP). Craig Venter est présenté comme le père de la biologie de synthèse et de la première « bactérie synthétique ». Le [papier](#) qui relatait la façon dont avait été synthétisé le génome d'une bactérie, était signé par 24 auteurs. Publié dans Science en 2010, il a fait l'objet d'une couverture médiatique mondiale et de commentaires dithyrambiques « Nous sommes à l'aube du 8^{ème} jour de la création » selon Philippe Marlière (chercheur et co-fondateur de 4 sociétés basées sur la biologie synthétique)

Par contre, vous n'avez sans doute pas entendu parler d'un des papiers fondateurs de la biologie de synthèse, publié par deux chercheurs de l'Université de Princeton, Michaël Elowitz et Stanislas Leibler le 20 janvier 2000 dans la revue Nature. Il décrivait la conception, la construction et les performances d'un oscillateur synthétique dans la bactérie E Coli. Depuis, ces chercheurs se consacrent à l'étude de la stochasticité dans les réseaux de régulation cellulaire.

On peut repérer ici plusieurs *tensions* entre cette « big science » et la recherche académique.

Curiosité et étonnement/réponse à des « attentes de la société »

Compétition/universalisme. Désintéressement/conflits d'intérêt

Scepticisme organisé/données ou jugements biaisés.

Partage des informations/secret industriel ou défense⁴.

³ Un embryon de poisson zèbre transgénique est placé dans un microscope à feuille de lumière. On voit battre son cœur, qui est constitué, au stade étudié, de deux tubes fusionnés, dont les parois vont ensuite grossir. Avec un faisceau lumineux, on illumine le cœur et il s'arrête de battre ; il retrouve son rythme normal quand on éteint le faisceau. En focalisant le faisceau on peut identifier la région où se trouvent les cellules qui entraînent les battements du cœur

⁴ Je reprends ici les éléments d'une analyse de Bernadette Bensaude Vincent

Convergence/divergence. Tension entre des programmes de recherche qui parlent de convergence des sciences (biologie et physique, neurosciences et informatique) et des programmes qui commencent par une question dont la réponse suscite des nouvelles questions, si bien qu'on peut parler de divergence des sciences ou de science buissonnante (Christophe Vieu, LAAS Toulouse).

Quoi de neuf du côté de la science ; vers une analyse systémique du vivant ?

Le séquençage d'un génome entier, celui de la bactérie E Coli puis celui de l'homme a procuré aux chercheurs qui avaient participé à l'aventure un sentiment de satisfaction, l'impression d'avoir fait le tour sinon d'une question, du moins d'un objet biologique considéré comme essentiel. Pour ne pas s'arrêter en si bon chemin, d'autres chercheurs ont proposé de faire l'inventaire de l'ensemble des protéines humaines ... dans la perspective d'une description complète, systémique, globale et dynamique d'un organisme (à commencer par une bactérie).

Boudewijn van der Sanden, chercheur dans le groupe « nanomédecine et cerveau » ([CEA, CHU et Université de Grenoble](#)) a commencé son séminaire à l'école [MiFoBio2012](#) du GDR Microscopie Fonctionnelle du Vivant par une brève « histoire de la science » dans laquelle il rappelle les limites du paradigme de la simplification qui nous vient de Descartes. « Il est incapable de concevoir la conjonction de l'un et du multiple, il isole les objets de leur environnement. La pensée complexe proposée par Edgar Morin est indispensable ! On ne peut comprendre une symphonie à partir d'une seule note. Le cancer n'est pas plus une maladie des cellules qu'un embouteillage n'est une maladie de voitures. Plus je regarde près, moins je comprends. Il nous faut faire un pont entre microscopie (focalisée sur la note, la voiture ...) et macroscopie (qui étudie la symphonie, l'embouteillage...) ; aujourd'hui ce pont est très instable ».

Grâce aux nanosciences, il semble que ce pont pourra être renforcé, et que l'étude de l'émergence soit désormais à l'ordre du jour des biologistes. Quelle sera leur contribution à une vision systémique du vivant ?

Je note d'abord que la « biologie systémique » est une expression à la mode pour obtenir des crédits, tout comme l'était « biologie moléculaire » il y a 40 ans. Elle est revendiquée aussi bien par des bio-informaticiens, des physiciens ou des biochimistes qui ont parfois bien du mal à s'entendre et peuvent adopter un comportement de mafiosi quand il faut partager des crédits ou des postes. Malgré les grandes déclarations, une organisation systémique de la recherche a bien du mal à se mettre en place dans le contexte disciplinaire de l'Université ou des Instituts de Recherche en France. Je note ainsi la dissociation entre les centres de production et les centres de stockage des données, entre les équipes qui travaillent *in silico* et les équipes qui travaillent *in vivo*. Cette dissociation entre monde virtuel et monde réel rend plus difficile la confrontation entre les modèles théoriques, les représentations qu'on se fait du vivant, et « la réalité ». A l'extrême, certains bio-informaticiens prétendent construire des modèles à l'échelle 1.1 dont je ne vois pas l'utilité heuristique. Un modèle est obligatoirement réducteur.

D'autre part, une analyse systémique du vivant ne peut pas faire l'économie de la tension entre le détail et le global qui est bien décrite par Stephen J Gould, paléontologue dans un livre intitulé « la vie est belle ». « Je vais examiner en détail la faune du Schiste (roche sédimentaire) de Burgess car je ne crois pas qu'on puisse discuter d'importants concepts en les présentant de manière abstraite ... Nous devons saisir les grands principes fondamentaux qui président à notre univers, mais nous ne les approchons au mieux qu'en se penchant sur ces petites curiosités qui captent notre attention, de jolis galets sur les rivages de la connaissance... ». Les analyses globales ne font pas place aux événements inattendus, à la surprise⁵. Les approches globales et les approches molécule et cellule unique sont bien souvent menées dans des labos différents.

⁵ Cf Edgar Morin « je crois à l'impossible »

Stephen J Gould ajoute « La réalité ne se présente pas à nous en toute objectivité, et aucun scientifique n'est libre de contraintes issues de son psychisme et de la société. *La plus grande entrave au progrès de la science provient très souvent d'œillères conceptuelles et non pas du manque de données* » (introduction de « la vie est belle »). L'étude des œillères conceptuelles chaussées par les chercheurs travaillant à l'interface entre nanosciences et biologie est un vaste sujet. La volonté de maîtrise des ingénieurs de Minatec ou de l'IMEC (et des politiques qui les soutiennent) et l'émergence de l'imprévisible au cours de l'évolution du vivant sont deux réalités contradictoires.

Quoi de neuf du côté des patients : agir au cœur des mécanismes du vivant ?

Le labo « nanomédecine et cerveau » de [l'Institut des Neurosciences de Grenoble](#) est attaché à des bâtiments hospitaliers où se réalise la recherche clinique ou appliquée à l'Homme (IRM, Neurologie, Psychiatrie, Neurochirurgie et Anesthésie-Réanimation). Le programme Human++ de l'[IMEC](#) (Institut de MicroElectronique et Composants) est réalisé avec l'Hôpital Universitaire de Louvain. Ces recherches ont donc une visée thérapeutique.

Quoi de neuf ? Il y a 250 ans Galvani montrait que le courant électrique pouvait activer la contraction musculaire et plus récemment l'électrostimulation a été utilisée pour la musculation. Depuis bien longtemps on utilise des lunettes ou des appareils auditifs, plus récemment des pacemakers. Les nanobiotechnologies ont pour objectif de remplacer certains organes ou de contrôler précisément leur fonctionnement en agissant *au cœur* des mécanismes du vivant. Aujourd'hui, avec l'optogénétique on vise à obtenir un contrôle des mouvements, voire des comportements. Cette volonté de contrôle se heurte à l'extraordinaire adaptabilité du vivant qui est d'autant plus sollicitée que l'outil pour ce contrôle est moléculaire. Ainsi les antidépresseurs perturbent le métabolisme des endorphines dans le cerveau et créent une dépendance dont beaucoup de patients ont du mal à se défaire. Il me semble que la conception de systèmes d'électronique « organique » implantés dans le cerveau pour prévenir des crises d'épilepsie ou soigner la maladie de Parkinson est basée sur une représentation rigide de la circuiterie neuronale (il s'agit de stimuler spécifiquement un élément de cette circuiterie) qui ne tient pas compte de la flexibilité de cette circuiterie et de la polyvalence de ses éléments. [Une étude](#) montre que 42% des patients ayant des électrodes implantées dans le cerveau pour le traitement de la maladie de Parkinson subissent des effets secondaires graves.

Il est une autre dimension systémique de la maladie qu'il faut aborder.

Le cancer n'est pas simplement une maladie des gènes. La santé n'est pas simplement « la vie dans le silence des organes ». La santé « état complet de bien être physique, mental et social » est l'aptitude d'exercer efficacement les fonctions requises dans un milieu donné. Elle est un processus d'adaptation continue. La vulnérabilité d'une personne a toujours une dimension sociale, et cette dimension est d'autant plus importante qu'on s'adresse à des sujets âgés.

Catherine Larrère écrivait que « L'individu dont le transhumanisme (les nanobiotechnologies) veut améliorer les performances, est un individu qui n'est défini qu'instrumentalement ... un agent économique tel que le conçoivent les théories néo-classiques. *Il est notoirement asocial*. Il ne rencontre les autres que comme des compétiteurs ou des concurrents ».

Conclusion et perspective.

Comme l'astrophysique pour l'infiniment grand, les nanosciences fascinent par leur capacité d'explorer et de manipuler « l'infiniment » petit.

Certains leur assignent pour objectif la description complète d'un système vivant. Je pense qu'il s'agit d'un objectif impossible et inutile parce que le vivant est une matière à penser inépuisable, d'autant plus inépuisable que le champ de lecture s'ouvre. Non seulement à cause de la résolution des nouveaux outils, mais aussi à cause l'intérêt renouvelé pour des « modèles », comme les bactéries

magnéto-tactiques, les nématodes *C. Elegans* (des petits vers transparents), *Volvox* (une algue verte), *Physarum polycephalum*, le plancton ... parmi les 1,7 millions d'espèces estimées sur la terre ... Les questions ouvertes par les découvertes sont plus nombreuses que les réponses et la réflexion éthique doit rester toujours en éveil.

Tout comme les devins lisaient l'avenir dans les entrailles des animaux, avec les nanosciences les biologistes voudraient prédire (et contrôler) les maladies, voire le comportement de chacun en lisant la séquence du génome. Le projet de rationalisation à l'extrême qui en découle est deshumanisant à sa racine. Il me semble essentiel de penser le vivant et l'humain dans toutes ses dimensions, matérielle, culturelle et spirituelle inextricablement mêlées. « La vraie condition de l'homme, c'est de penser avec les mains » (Denis de Rougemont), l'homme qui est fait de glaise et du souffle de Dieu, Celui qu'on ne peut nommer selon le livre de la Genèse. Comme le dit le psalmiste : « Mon Dieu, voilà ce que j'aime : ta loi me tient aux entrailles » !

La prise en compte de toutes ces dimensions est d'autant plus importante quand il s'agit des pathologies liées au vieillissement, justifications de nombreux programmes de recherche aux interfaces entre nanosciences et biologie.

Il me semble que les séminaires organisés dans le cadre de ce mastère pourraient susciter une réflexion éthique qui intervienne non plus une fois lancés les programmes de recherche ou obtenus les nouveaux outils pour décrire et manipuler le vivant, mais au cours de l'élaboration de ces programmes⁶.

Quelques questions soulevées au cours de la discussion

- Les nouveaux outils apportés par les nanotechnologies permettent aux recherches en neurosciences de changer d'échelle, de descendre jusque l'échelle de la molécule dans le cerveau, de toucher à la limite. L'unité du cerveau humain a-t-elle un sens ? Quel est le niveau pertinent pour comprendre ou agir sur le cerveau ?

- Il a été beaucoup question du vivant au cours de ce séminaire ; où sont les êtres vivants ? On nie ce qui porte la vie, on ne parle plus des êtres ! Les biologistes utilisent le vivant comme une ressource Pourquoi les études sur les nématodes ne poseraient-ils pas des questions éthiques ?

Il a été aussi question d'argent dans ce séminaire. Comment émanciper la recherche du marché et faire sa place à la science buissonnante ?

⁶ Ecoutez à ce propos Jacques Demongeot, ancien directeur du laboratoire « Techniques of Imaging, Modelling and Cognition ». dans Histoire courte, [Le retour de Maimonide](#).

« La modélisation, alliée à une connaissance fine de la sociologie (et on n'est pas loin de la philosophie) et évidemment de la médecine vont résoudre le problème. Ce que faisaient Averroès et Maimonide, c'était cela. Un brin de philo, un brin de médecine, un brin de mathématiques, l'aventure était partie et on avait des résultats formidables ! »

Dans cette perspective, je signale le numéro spécial du journal [Progress in Biophysics and Molecular Biology](#), intitulé « Chance at the heart of the cell », dans lequel se trouvent des contributions de biologistes, physiciens, mathématiciens et philosophes, suite à un [colloque](#) organisé sur ce thème à Lyon. Des philosophes participent aussi à une [école](#) sur le thème « corrélation, causalité et régulation en biologie ».