BADRI Yossra

Université de Lille 2

Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé

L'industrie des Nanoparticules dans le domaine de la santé

Sous la direction de : M. Alexandre WALLARD

Mémoire de fin d'études de la 2ème année de Master

Année universitaire : 2017 / 2018

Composition de jury :

- **Président du jury :** Mme Daphné SALERNO, Professeur académique
- **2ème membre du jury :** M. Alexandre WALLARD, Professeur académique
- **3ème membre du jury :** Mme Claire QUINTON, Business Developer à Biofortis Mérieux NutriSciences

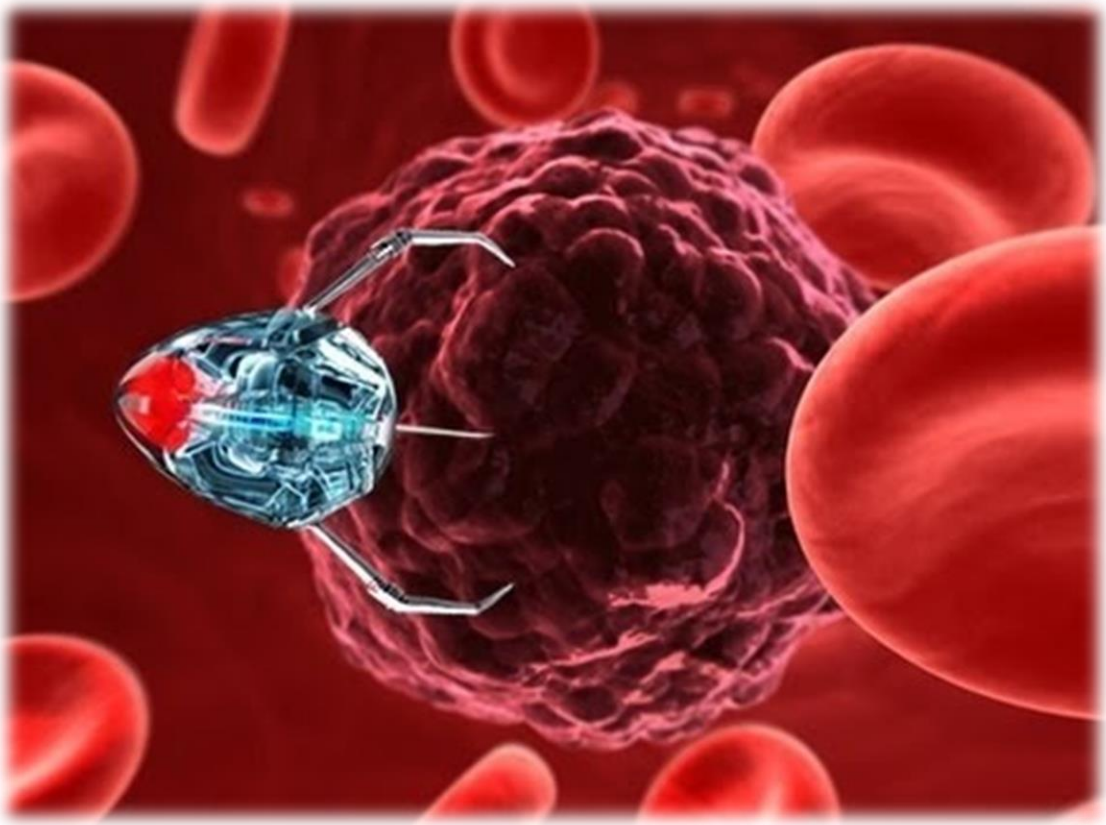
Date de la soutenance :12 Octobre 2018 à 14h

Faculté Ingénierie et Management de la Santé - ILIS -

42, rue Ambroise Paré,

59120 – Loos

L’industrie des Nanoparticules dans le domaine de la santé



Dédicaces

A mon Ange,

L'Amour de ma vie, ma Force
Je ne t'ai jamais oublié, et je ne t'oublierai jamais !

A ma chère nièce Inès,

Merci pour tout l'amour que tu me portes, pour tout le bonheur que tu m'as apporté sans le savoir et pour le fait que tu es ma nièce… Merci !

« Yossra, vas étudier ! Yossra, Yossra, vas travailler ! » - Inès -

A mes nobles parents,

Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mes études, et tout particulièrement à toi maman, qui est toujours présente quand j'ai besoin de toi.

« Etudies, fais de ton mieux, persévères ! Il ne te reste que quelques mois et tu auras ton diplôme » - Ma mère -

Que Dieu vous prête bonne santé, longue vie afin que je puisse, à mon tour, vous combler.

A mes frères, ma sœur et à ma famille,

Veuillez trouver ici l'expression de mes profonds sentiments de respect et reconnaissance pour le soutien, les encouragements et la motivation que vous n'avez cessé de me porter.

A mes ami(e)s,

A vous toutes/tous, et plus spécialement à Kassirath, à Jihane et à Sarah, comme signe de notre profonde amitié.

Remerciements

Dans un premier temps, je tiens à remercier **ma mère**, la femme qui m'a élevée, la femme qui a tout donné pour que je réussisse, parce que c'est à elle que je dois tout ce travail de plusieurs mois, voire plusieurs années.

Je tiens à remercier toute l'équipe pédagogique de l'ILIS, ainsi que tous les intervenants professionnels, qui m'ont permis d'acquérir des connaissances, et m'ont beaucoup appris au cours de ces années d'études, me permettant ainsi de réussir ce mémoire et mes études.

Ensuite, un spécial remerciement à **M. Alexandre WALLARD**, mon directeur de mémoire, qui m'a soutenu et conseillé tout au long de ces mois de recherche. Je tiens à exprimer ma gratitude aux membres du jury, **Mme Daphné SALERNO**, enseignante académique, et à **Mme Claire QUINTON**, Business Developer à Biofortis mais également ma responsable pendant les six mois de stage, pour ses conseils et ses encouragements, et sans oublier toute l'équipe de Biofortis (St-Herblain) qui m'ont accueilli chaleureusement au sein de l'entreprise.

Je tiens également à remercier vivement et témoigner toute ma reconnaissance à tous les auteurs, scientifiques, chercheurs…, hommes et femmes, qui m'ont permis, grâce à leurs livres, revues, rapports… de réussir ce travail d'étude et d'analyse, car sans eux, aucune information ne serait bibliographiée dans ce mémoire.

A la fin, je tiens à me féliciter, non seulement pour ce travail, mais également pour toutes ces années d'études réussies grâce à des efforts, à des encouragements et à ma grande Motivation.

Sommaire

Dédicaces *2*

Remerciements *3*

Sommaire *4*

Abréviations *5*

Glossaire *6*

Introduction *7*

Partie 1 : Nanomonde et généralités **9**

I. Les Nanoparticules, généralités 10

II. Applications des nanotechnologies et des nanomatériaux 14

Partie 2 : Le marché des nanoparticules dans le domaine de la médecine **18**

I. Un marché en pleine expansion ? 19

II. La situation du marché en France 26

Partie 3 : Enjeux, freins et évolution du marché en France **30**

I. Enjeux et défis du marché 30

II. Evolution de ce marché face aux différents enjeux et freins 36

III. Etude de cas 38

Conclusion *42*

Bibliographie *44*

Table des illustrations *50*

Table des matières *51*

Annexes *53*

Abréviations

Abréviation	Signification
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ICC	Insuffisance Cardiaque Congestive
LEEM	Les Entreprises du Médicament
nano	Nanoparticules
NPs	Nanoparticules
PME	Petite Moyenne Entreprise
R&D	Recherche & Développement
R&I	Recherche & Innovation
TCAC	Taux de Croissance Annuel Composé

Glossaire

- **Nanomètre :** unité de mesure, dont 1 nm = 10^{-9} m

- **Analyte :** Substance mesurée dans une procédure d'analyse (Internaute)

- **pARNi (siRNA) = Petits ARN Intérferents :** Des petits ARN qui ont le pouvoir de se lier à une séquence d'ARN messagers. Cela va donc empêcher l'expression des gènes. (Wikipédia)

- **TCAC :** Le *compound annual growth rate* (CGAR) ou taux de croissance annuel composé (TCAC) mesure le taux de croissance annuel moyen d'un placement sur une période de temps définie (Ooreka - Comptabilité).

Introduction

« Tout grand progrès scientifique est né d'une nouvelle audace de l'imagination.»

John Dewey, philosophe américain (1859-1952)

L'industrie de la santé est un domaine qui n'a jamais cessé de révolutionner le monde. Il y a de plus en plus d'évolutions dans ce domaine, que ce soit dans le secteur du bien-être, dans le secteur de la nutrition-santé, dans le secteur pharmaceutique ou encore dans le secteur médical...

Depuis la conférence présentée à l'American Physical Society (Caltech), le 29 décembre 1959 par le physicien Richard Feynman, son discours a caractérisé la fondation de la nouvelle ère du nanomonde et des nanosciences [1].

Son discours visionnaire et notamment son expression « *There is plenty of room at the bottom* » [1], qui a fait découvrir un nouveau domaine sans fond, a constitué et constitue encore aujourd'hui un débat sur le monde des nano et ses horizons.

Cet éloge était un début pour ouvrir les bases vers la miniaturisation qui nous fournit chaque année de nouvelles technologies et gadgets. Il a permis de se vectoriser vers de nouveaux mondes, notamment le monde de la médecine et de la santé.

Le monde des nano a connu et connaît plusieurs évolutions aujourd'hui dans différents domaines. Ce monde nous a accordé la possibilité de s'ouvrir vers de nouveaux horizons ; de l'industrie, à l'agroalimentaire ou encore à la santé. Quelques années avant, et plus encore aujourd'hui, on entend de plus en plus de mots tels que « la nanomédecine », « la nanosanté » ou plus précisément les « nanomédicaments » …

Pour mieux comprendre ces termes et ce monde des nano en médecine, J'ai posé la problématique suivante :

Les nanoparticules révolutionnent le monde de la santé d'aujourd'hui, et demain ? Où en est le marché de la nanomédecine en France ?

Afin de détailler cette problématique, nous essayerons de répondre en particulier aux questions suivantes :

Qu'entendons-nous par le nanomonde, les Nanoparticules, les nanotechnologies ? Quelles sont les révolutions de ce monde dans le domaine de la santé d'aujourd'hui et de demain ? Quels sont les enjeux et freins du marché des Nanoparticules dans le domaine de la médecine en France ? Jusqu'à où peut-on faire évoluer face aux différents enjeux, dangers et risques des nanoparticules ?

Les réponses à ces questions ont été développées en trois grandes parties. Dans une première partie, il y aura une présentation des généralités sur le nanomonde et les Nanoparticules. Ensuite dans une deuxième partie, on va faire un état des lieux du marché des Nanoparticules dans le domaine de la santé dans le monde et en France. La troisième partie va nous aborder les différents enjeux et freins liés à ce marché, mais également le futur de ce marché en France et de ses possibilités de développement face aux différents freins. Une quatrième partie va nous permettre de présenter quelques exemples d'entreprises en France et aux Etats-Unis.

Partie 1 : Nanomonde et généralités

Avant d'aborder le sujet des Nanoparticules ou des nanotechnologies, on va d'abord aborder la terminologie des nanosciences, un terme qui englobe beaucoup d'autres termes.

La Société Royale et l'Académie Royale d'Ingénierie définissent la nanoscience comme étant « *l'étude des phénomènes et de la manipulation des matériaux aux échelles atomique, moléculaire et macromoléculaire, où les propriétés diffèrent significativement de celles à plus grande échelle* » [2]

Or, le mot nanoscience combine deux mots, nano et science. Étymologiquement parlant, le mot nano est originaire du mot « Nanos» en grec ancien ou du mot « Nanus » en latin, qui signifie nain ou très petit. [3]

Outre cet aspect étymologique, en mathématiques ou encore en physique-chimie, le préfixe nano- fait référence à une unité de mesure et désigne une échelle de grandeur de l'ordre du milliardième de mètre, exprimée par 10^{-9}

En résumant cela, la nanoscience consiste en l'étude des atomes, des molécules et d'autres particules qui se mesurent à l'échelle nanométrique (1 - 100 nm).

La figure n°1 illustre l'échelle du nanomètre par rapport à des matières comme l'ADN, ou l'atome de Carbone…

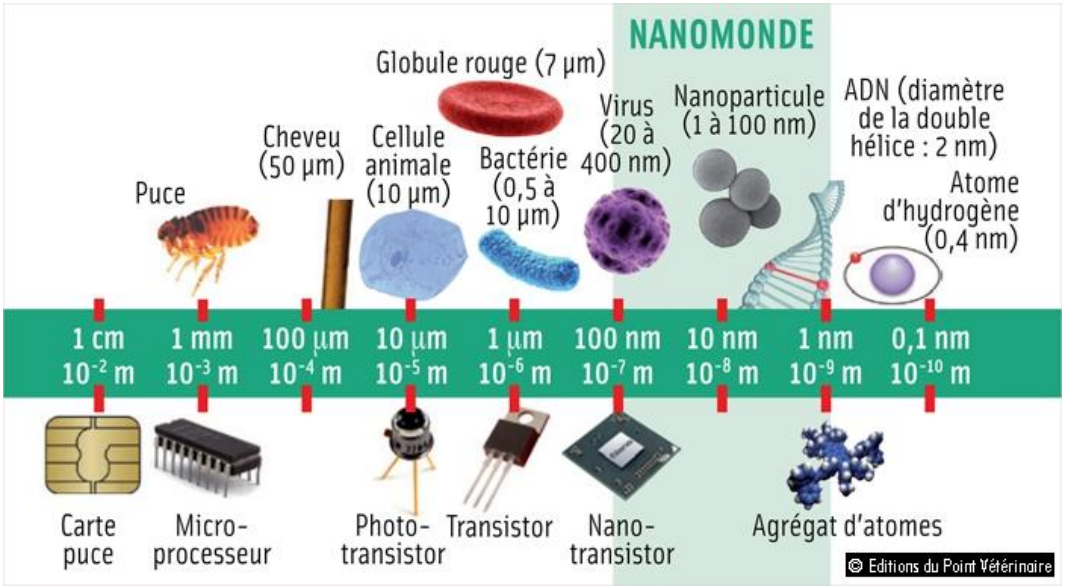


Figure 1 [4] : Les frontières du nanomonde

Quand on parle de particules (atomes, molécules…) de taille nanométrique, d'une manière générale, on les appelle des Nanoparticules.

I. Les Nanoparticules, généralités

Depuis longtemps, voire depuis toujours, les Nanoparticules existent et l'Homme a vécu et vit en contact avec tous les jours. Ces Nanoparticules nous entourent, nous développent, et se retrouvent partout ; dans l'air tel que dans les aérosols marins, sur terre dans les feux de forêt…Mais qu'appelle-t-on Nanoparticules ? Où les trouve-t-on ? Et dans quels domaines sont-elles utilisées ?

1. Définition

De nos jours, il n'existe aucun consensus sur la définition des Nanoparticules. En effet, il y a plusieurs variations de définitions, et cela constitue une problématique car l'absence d'une définition universelle partagée peut entraver la régulation des connaissances sur les Nanoparticules.

Avant de parler de Nanoparticules, on parle tout d'abord de nanomatériaux. Selon la recommandation de la Commission Européenne du 8 Octobre 2011, un nanomatériau est défini comme *« 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. »* [5].

Nous pouvons rajouter à cette définition tout autre matériau avec une surface spécifique en volume supérieure à $60m^2/cm^3$ [5].

La norme ISO TS 80004-1 : 2015, modifié (pour ISO 2017), définit un nanomatériau comme « *un matériau dont au moins une dimension externe est à l'échelle nanométrique ou qui possède une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique.* » [6].

Selon des études, plusieurs chercheurs et scientifiques se sont mis d'accord sur une première définition générale : « *Les Nanoparticules sont des particules ayant au moins une dimension inférieure à 100 nm.* » [7].

D'une manière générale, toute particule ayant une dimension à l'échelle nanométrique (1 - 100 nm), est appelée une Nanoparticule. Or, il existe plusieurs types de Nanoparticules.

Donc selon la définition des nanomatériaux, ces derniers sont constitués de Nanoparticules,

et sont divisés en deux grandes catégories :

- **Les nano-objets :**

On parle de nano-objets pour désigner « *une portion discrète de matériau dont une, deux ou les trois dimensions externes sont à l'échelle nanométrique* » [6].

Les trois types de nano-objets les plus élémentaires et que l'on retrouve dans l'ISO/TS 80004-1 sont représentés dans la figure suivante :

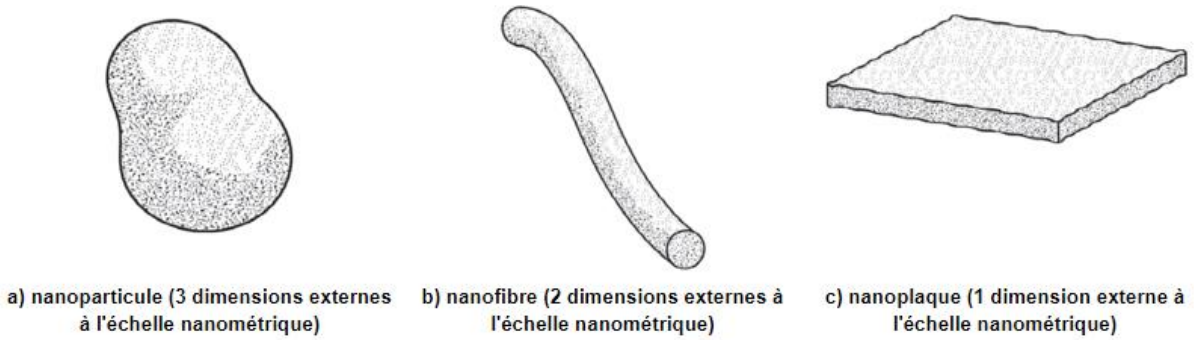


Figure 2 [8] : Les trois principales formes de nano-objets

Les nano-objets peuvent être utilisés soit sous forme de gel, soit sous forme de poudre ou encore sous forme de solution.

- **Les matériaux nanostructurés :**

Tout matériau constitué d'une structure interne ou d'une surface nanométrique est un matériau nanostructuré [5].

Les matériaux nanostructurés sont constitués, totalement ou partiellement, de nano-objets. Les principaux matériaux nanostructurés sont [5] :

- **Les agrégats et agglomérats** : des matériaux qui se sont formés à partir d'un ensemble de liaisons ou de fusion entre des nano-objets.
- **Les nanocomposites** : des matériaux qui sont composés de nano-objets afin de leur conférer des fonctionnalités ou des propriétés spécifiques nanométriques.
- **Les matériaux nanoporeux** : des matériaux qui sont constitués de pores d'une taille nanométrique.

2. Différentes sources des Nanoparticules

Les Nanoparticules sont présentes partout, dans notre corps, elles nous entourent… En effet, les sources de nanoparticules sont diverses, mais il existe trois grandes sources d'émission [7] :

- Il existe des Nanoparticules d'origine naturelle, qui sont émises par la nature lors des accidents et catastrophes naturels, tels que les fumées des volcans, ou les poussières émises lors de l'érosion des sols par le vent ou l'eau…
- Il existe un deuxième type de Nanoparticules, issues des activités humaines, mais pas de façon intentionnelle, telles que les particules émises des gaz d'échappement des transports et des industries, la fumée des cigarettes…

  Ces deux premiers types de Nanoparticules sont appelés des « Particules ultra fines » (UFP) [9].

- Un troisième type de Nanoparticules existe. Ce sont des particules fabriquées par l'Homme d'une façon intentionnelle pour des applications industrielles ou médicales…, telles que les nanotubes de carbone, les oxydes métalliques, etc.

  Ce troisième type de nanoparticules est appelé des « nanoparticules manufacturées » (NPs) [9].

3. Caractéristiques des Nanoparticules

Les Nanoparticules ont des caractéristiques très différentes de celles des atomes ou autres matériaux. Elles leurs sont spécifiques, et nous permettent de les classer.

Les principales caractéristiques des Nanoparticules sont :

- **La Taille :**

  Grâce à leur petite taille nanométrique, les Nanoparticules ont la particularité d'avoir 2 types de dispersion :

  - Monodispersion : une seule et même taille
  - Polydispersion : une gamme de plusieurs tailles plus ou moins importantes.

La taille joue un rôle très important dans la réactivité des particules. Par exemple, pour les atomes d'Arsenic avec les particules d'oxyde de fer ; plus le diamètre des particules est petit, plus leur capacité dans la rétention des atomes d'Arsenic sera forte [7].

- **La forme :**

Les Nanoparticules sont caractérisées par leurs diverses formes (sphériques, tubes, plaques…), tellement nombreuses qu'il est difficile de toutes les classer. La figure suivante illustre quelques types de Nanoparticules.

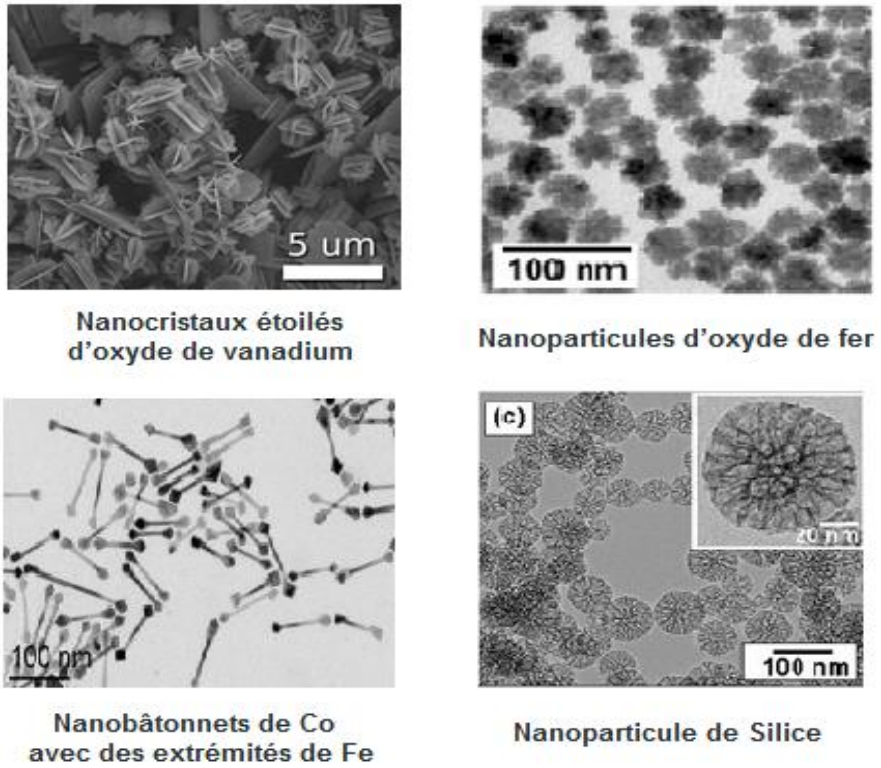


Figure 3 : Différentes formes de Nanoparticules

- **L'agrégation et l'agglomération :**

Grâce à leur surface particulière et selon le milieu dans lequel elles se trouvent, les Nanoparticules peuvent se présenter sous 3 formes :

- Nanoparticules primaires
- Agglomérats : ce sont des liaisons de Nanoparticules primaires par des liaisons très faibles telles que les liaisons de Van Der Waals.

- Agrégats : ce sont des liaisons des Nanoparticules primaires par des liaisons chimiques très fortes telles que les liaisons de covalence.

La figure suivante illustre ces trois différentes formes de regroupement

Figure 4 [10] : agglomérats et agrégats

- **La surface spécifique :**

On entend par « surface spécifique » la surface réelle totale d'une particule par unité de masse de produit par rapport à sa taille apparente.

La particularité de la surface d'une Nanoparticule réside dans le fait que la plupart de ces atomes se trouvent sur la surface ce qui va conférer à la Nanoparticule sa propriété de réactivité avec le milieu où elle se présente [11].

Grâce à cette caractéristique, plus la surface spécifique augmente, plus la taille des particules va diminuer, donc, plus leur réactivité chimique et biologique va augmenter.

Les propriétés physico-chimiques particulières résultant des Nanoparticules, ont permis l'essor de nouveaux produits, ce qui a révolutionné le monde qu'on connaissait avant, et cela dans plusieurs domaines d'activité.

II. Applications des nanotechnologies et des nanomatériaux

Aujourd'hui, les domaines d'utilisation des nanoparticules dans notre quotidien ou, occasionnellement, sont nombreux et extrêmement divers. On parle plutôt de nanotechnologies et nanomatériaux.

1. Différents domaines d'application

De nos jours, de plus en plus, les nanoparticules sont utilisées dans différents domaines, et cela grâce à leurs propriétés particulières.

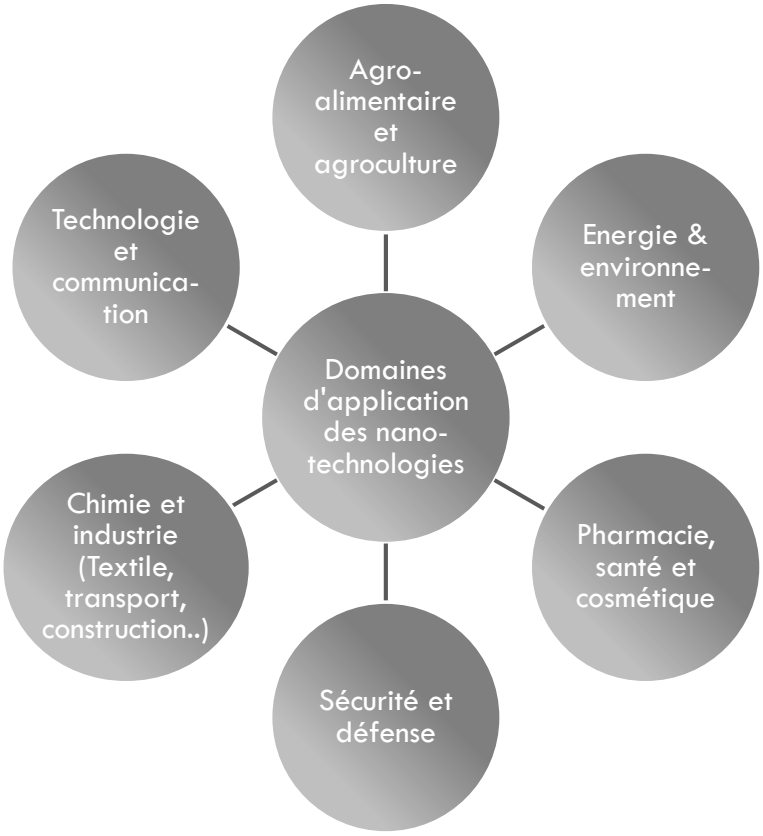


Figure 5 : Différents domaines d'application des nanomatériaux

Parmi les plus grands domaines, on a :

- **La cosmétologie** : De plus en plus des Nanoparticules sont exploitées en cosmétique. Aujourd'hui, on les trouve dans plusieurs produits ; des crèmes anti-âge aux crèmes antisolaires, en passant par le maquillage, etc. On utilise le plus souvent des nanoparticules lipophiles qui vont permettre la pénétration des principes actifs dans la peau pour tout ce qui est crème.
    - Par exemple dans les crèmes antisolaires minéraux, on utilise les Nanoparticules de Dioxyde de titane (TiO2-np) et d'Oxyde de zinc (ZnO-np) afin de limiter l'aspect blanchâtre de la peau, après utilisation [12].
    - Dans les rouges à lèvres, il y a des Nanoparticules d'Oxyde de fer (FeO-np) pour un effet « longue durée ».

- Egalement dans certains dentifrices, on trouve des Nanoparticules de Fluorure de calcium (CaF_2 –np).

- **Le textile** : Le secteur du textile a connu une grande avancée ces dernières années. En effet, les industries du textile utilisent de plus en plus de Nanoparticules dans les tissus et produits textiles pour leurs diverses propriétés, ce qui va leurs permettre une amélioration de leur fonction ou de nouvelles applications [13].
    - Le textile antimicrobien : il s'agit d'un textile où on a intégré des Nanoparticules d'argent afin de leur approprier des propriétés antifongiques, ou anti-odeurs ou encore antibactériennes.
    - Le textile résistant aux flammes : c'est un type de textile, contenant des Nanoparticules telles que les nano-argiles, et utilisé par les forces de l'ordre, les travailleurs industriels et les pompiers afin de leur offrir une protection contre les chaleurs intenses, les flammes et les incendies.

L'annexe n°1 représente les différents domaines d'activité [5] ainsi que quelques exemples d'applications des nanomatériaux et nanotechnologies dans ces domaines.

2. Dans le domaine de la santé

Les Nanoparticules n'ont pas seulement touché les secteurs industriels, agroalimentaires ou cosmétologiques, mais également le secteur de la santé.

Suite aux nouveaux challenges de la santé, la nanomédecine se développe depuis des années et plus aujourd'hui pour réussir à toucher les Nanoparticules.

L'utilisation des Nanoparticules dans le domaine de la santé a des perspectives qui semblent infinies. Les Nanoparticules sont de plus en plus utilisées en médecine, soit à des fins diagnostiques ou entres autres à des fins thérapeutiques.

Il existe différents secteurs de la médecine et la santé dans lesquels les Nanoparticules sont exploitées. Parmi les principaux secteurs, on trouve :

Médicaments, vaccins et thérapies [14] **:**

Il y a quelques années, l'utilisation des nano dans les médicaments a commencé. C'est ce qu'on appelle « les nanomédicaments ». Ils sont encore peu nombreux aujourd'hui mais leur efficacité est prouvée.

Grâce à la vectorisation, qui a permis de contrôler la distribution du médicament via les nanovecteurs, il y a eu l'invention des médicaments qui ont la capacité de protéger le principe actif et d'affranchir certaines barrières biologiques afin d'apporter le principe actif aux cellules cibles avec la plus grande précision. Cela permet également de diminuer la dose des médicaments qui peuvent être toxiques [15].

Prenons l'exemple des médicaments contre le cancer, qui ont une toxicité très élevée. Les nanomédicaments nous ont permis de mieux cibler les cellules malades et, donc, réduire la dose du principe actif. Ceci a permis la diminution des effets indésirables tout en préservant l'efficacité du traitement [16].

Les thérapies médicamenteuses ciblées ont connu une révolution ces dernières années. Le professeur François Berger, spécialiste en neuro-oncologie et en biologie cellulaire à Grenoble et spécialiste de la nanotechnologie en médecine, explique que les thérapies ciblées représentent une révolution dans le monde de la médecine et notamment en oncologie. Mais Il ne s'agit pas d'un traitement 100% fonctionnel, parce qu'en moyenne 30% des cancers malins se dispersent dans le cerveau pour créer d'autres métastases qui restent incurables [17].

Grâce aux Nanoparticules, de nouvelles révolutions sont en cours d'acheminement, notamment pour le traitement des cancers difficiles à atteindre, tels que les cancers du cerveau [18].

L'annexe n° 2 [19] représente quelques exemples de nanomatériaux et leurs utilisations dans les thérapies cliniques dans différentes maladies.

Dispositifs médicaux [20] :

Les Nanoparticules ne sont pas seulement utilisées dans les médicaments mais également dans les dispositifs médicaux, pour leurs propriétés particulières.

Aujourd'hui, on trouve des Nanoparticules dans la plupart des dispositifs médicaux tels que les pansements, les implants, les prothèses, etc.

Les pansements à base de Nanoparticules d'argent permettent une cicatrisation performante et sans infection. Or les chercheurs ne se sont pas arrêtés à ce stade car, jusqu'à aujourd'hui, les scientifiques ont amélioré les pansements afin qu'ils aient la

caractérisation de cicatrisation rapide, pour les organes, ou encore pour fermer les plaies rapidement afin d'éviter des complications hémorragiques…

De nos jours, les Nanoparticules sont de plus en plus utilisées dans les implants et les prothèses afin d'augmenter leurs performances. Par exemple, dans le ciment orthopédique est intégré des Nanoparticules d'hydroxyapatite dans le but de mieux accélérer l'intégration osseuse. On peut également utiliser les Nanoparticules dans le but de limiter la survenue d'événements indésirables, d'infections... comme c'est le cas des pansements contenant les Nanoparticules d'argent [20].

Dans le diagnostic :

L'évolution des nanotechnologies dans le domaine médical a permis d'envisager une révolution dans le domaine du diagnostic des maladies et des analyses, et notamment en imagerie médicale pour la détection des cancers.

Le tableau en annexe n° 3 [19] répertorie quelques exemples de nanomatériaux qui sont utilisés dans la biosensibilité des analytes pour la détection précoce de certaines maladies spécifiques.

L'annexe n° 4 [19] représente quelques exemples des applications de nanotechnologies à la médecine.

La nanomédecine a ouvert de nouvelles portes et perspectives, qu'elles soient thérapeutiques ou diagnostiques. Pour le moment, des nanoproduits ont connu le jour sur le marché de la santé, mais ils sont encore moins nombreux, et une centaine d'entre eux sont encore en phase d'essais cliniques.

Partie 2 : Le marché des nanoparticules dans le domaine de la médecine

Les Nanoparticules ont eu, depuis des années, la particularité de changer le cours de la médecine pour le diagnostic des maladies, leur traitement et en thérapeutique.

De nombreux produits, dont l'efficacité a été montrée et renforcée par leurs dimensions à l'échelle nanométrique, ont vu le jour et sont disponibles aujourd'hui sur le marché de la santé.

Grâce à eux, le marché de la santé a connu une évolution effervescente. Plusieurs produits à base de Nanoparticules sont en phase de recherche ou en cours de développement préclinique et clinique.

Comment se développe ce marché dans le monde ? Qui sont les principaux acteurs de ce marché ? Qu'elle est la situation de ce marché en France ?

I. Un marché en pleine expansion ?

VALEUR MONDIALE DE CE MARCHE

Depuis la découverte du domaine de la nanomédecine et des différentes solutions nanomédicales découvertes ou en cours de développement, la valeur du marché de la médecine n'arrête pas d'augmenter tous les ans

Selon une étude menée par Les Entreprises du Médicament (LEEM) fin 2013, 230 produits contenant des Nanoparticules [21] ont été identifiés sur le marché mondial de la nanomédecine et qui sont, soit déjà sur le marché, soit en cours de développement. Parmi ces 230 nanoproduits, on trouve 184 solutions thérapeutiques, dont la plus grande partie constitue des médicaments et des dispositifs médicaux, environ 11 vaccins prophylactiques, 18 nanobiomatériaux appartenant à la médecine régénérative, 8 produits d'imagerie médicale et 9 produits de diagnostic in vitro. [21]

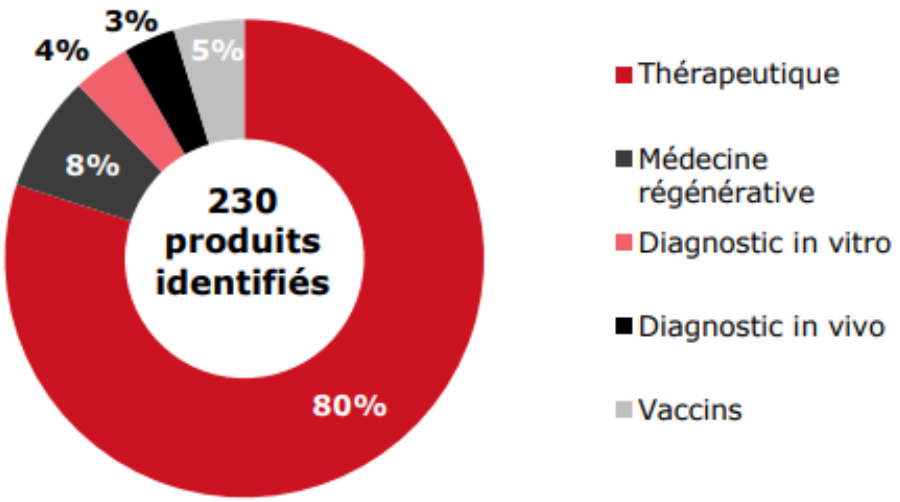


Figure 6 [22] : Produits de nanomédecine identifiés sur le marché mondial en 2013

Selon une analyse faite par le cabinet de conseil Bionest Partners, de 1990 à 2005, il y a eu une augmentation de demandes de brevets que de publications [23]. Et on estime que cette augmentation ne va pas s'arrêter là, car de jour en jour on découvre de nouvelles propriétés des Nanoparticules.

Entre 2008 et 2013, le marché mondial de la nanomédecine a connu une augmentation de 36% du nombre de produits mis sur le marché [22].

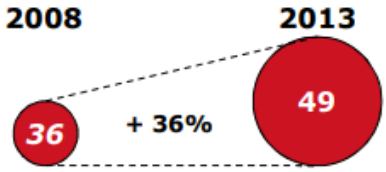


Figure 7 [22] : Evolution des produits du marché global de la nanomédecine

En effet, le marché mondial de la nanomédecine, tout segment compris, a été estimé en 2012 à environ 78 milliards de dollars américains [24], ce qui correspond à environ 68 milliards d'euros (1 dollar US = 0.86 euro [25]). En 2016, cette valeur a atteint 112 milliards de dollars américains [26], ce qui équivaut à environ 98 milliards d'euros. Grâce aux nouvelles nanotechnologies en cours de développement en santé, ou les nouveaux nanomatériaux découverts, ce marché est estimé à une valeur de 155 milliards d'euros (177 milliards de dollars US [24]) en 2019 et susceptible d'atteindre en 2023 une valeur de 228

milliards d'euros (261 milliards de dollars US [26]) avec un taux de croissance annuel composé (TCAC) de plus de 10%.

Le nombre des ventes mondiales des produits de la nanomédecine dans différentes aires thérapeutiques entre 2009 et 2016 a connu des hauts spectaculaires, et notamment en ce qui concerne les produits nanomédicaux dans les maladies neurodégénératives. Ceci est dû à la hausse de la population senior, ou encore l'utilisation des produits anti-infectieux, anti-inflammatoire ou plus encore les produits anti cancéreux pour la détection des cellules malignes ou le traitement des tumeurs [27].

La figure suivante représente l'évolution des ventes des différents segments de nanomédecine.

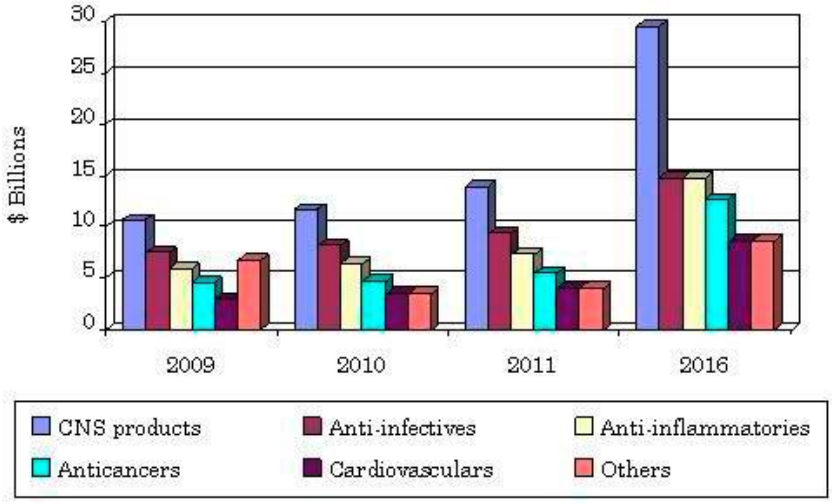


Figure 8 : Evolution des ventes par segment nanomédical

PRINCIPAUX DOMAINES D'APPLICATIONS

Cette évolution du marché est due en grande partie au développement des produits dans plusieurs segments de la médecine. La figure suivante représente les divers segments de ce marché identifiés à partir des 230 produits identifiés [22].

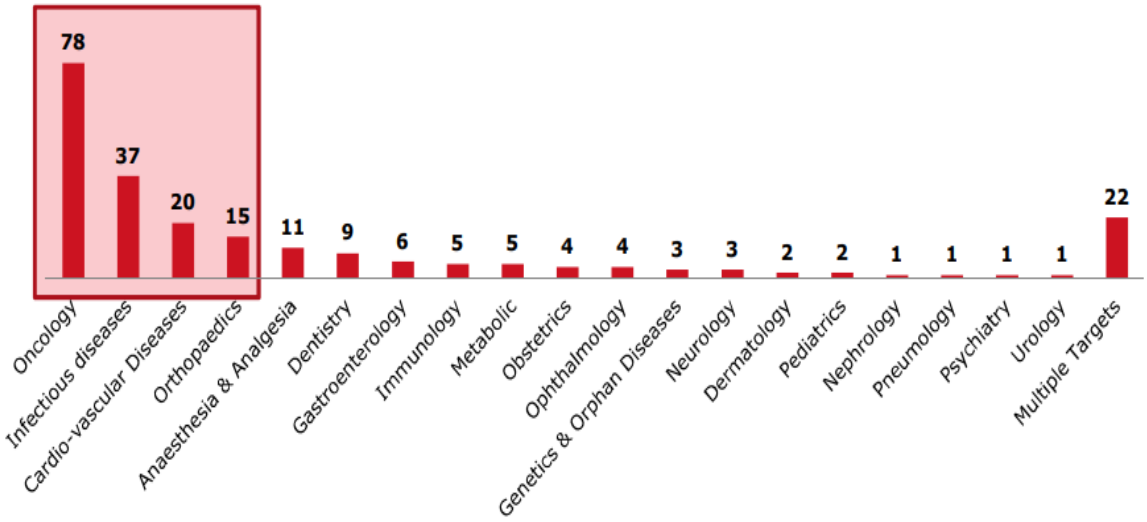


Figure 9 : Répartition des 230 produits selon les segments identifiés

Les segments d'oncologie, des maladies infectieuses, des maladies cardiovasculaires et d'orthopédie représentent environ 65% des produits identifiés.

L'oncologie est un segment en pleine évolution et qui représente aujourd'hui une part de marché de plus de 35% [28], permettant ainsi de stimuler le marché de la santé. En effet, le cancer constitue la deuxième cause de mortalité dans le monde, avec 8.8 millions de décès en 2015 [29]. Un chiffre qui va encore augmenter pour atteindre les 13.1 millions de décès en 2030 [30].

Depuis des années, les chercheurs et scientifiques recherchent un médicament « magique » permettant ainsi de combattre et d'éliminer le cancer. Avec le temps, on a découvert la chimiothérapie, mais cela ne suffisait pas car dans la plupart des cas, le cancer revenait, mais également à cause des effets secondaires douloureux de cette méthode. Plusieurs recherches ont été menées pour trouver une solution plus efficace permettant ainsi de pouvoir détecter les tumeurs en avance, de mieux cibler le cancer tout en diminuant les effets indésirables : les nanomédicaments et la vectorisation [31]. Grâce à ces découvertes nanotechnologiques dans ce domaine, le taux de mortalité a connu une diminution de 215,1 pour 100.000 en 2011 à 158,6 pour 100.000 en 2015, et une baisse de 26% depuis le pic de mortalité de 1991 [32].

Mais la nanomédecine n'a pas évolué uniquement grâce à ce segment, mais également grâce au segment des pathologies infectieuses, comme les agents anti-infectieux couplés à des vecteurs nanoparticulaires et les vaccins prophylactiques [22], ou encore au segment

des maladies cardiovasculaires pour le revêtement nanoparticulaire retrouvé dans les stents…

Or l'ère thérapeutique des maladies cardiovasculaires va, dans un futur proche, connaître une évolution croissante du fait de l'augmentation rapide des seniors et de la population gériatrique [33] due à l'effet « papy-boom » [34].

Plusieurs produits issus de la nano ont vu le jour dans la période 1990 - 2010, et notamment aux États-Unis. En effet, beaucoup d'entreprises se sont segmentées d'une petite ou grande partie, partiellement ou totalement, vers les nano, en voyant là-dessus un segment d'évolution effervescente.

En plus des entreprises qui ont, depuis des années, adopté l'utilisation des Nanoparticules, de plus en plus de nouvelles startups voient le jour avec de nouvelles découvertes nanotechnologiques.

L'annexe n°5 représente quelques exemples d'entreprises dont les produits médicaux utilisant des agents nano ont été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) dans la période 1990-2008 [35].

VALEUR DU MARCHE PAR PAYS

Or, tous les pays ne sont pas équitables sur ce marché. Selon le rapport du Centre Commun de la Recherche (CCR) de la Commission Européenne, concernant le développement du marché de la nanomédecine dans le domaine d'administration des médicaments à base de Nanoparticules, les Etats-Unis détiennent la plus grande part de ce marché avec 53% de demandes de brevets, suivis par l'Europe qui détient une part de marché de 25%, et en finale, l'Asie avec une part inférieure à 12%. En outre, les Etats-Unis sont le leader mondial de ce marché et sont les plus compétitifs [36].

Les Etats-Unis :

Grâce à sa puissance mondiale et à la présence accrue d'acteurs technologiques axés dans la recherche et le développement dans ce domaine mais également à sa part de marché de plus de la moitié [36], les Etats-Unis représentent le leader mondial du marché de la nanomédecine [28].

Le cancer constitue aux Etats-Unis l'une des principales causes de mortalité, et les médecins prévoient une augmentation de mortalité dans les années suivantes [37]. Afin d'enrayer ce taux d'incidence élevé, le gouvernement américain a décidé de financer les organisations médicales gouvernementales dans le développement de solutions nanorobotiques permettant ainsi de mieux cibler les cellules cancéreuses sans trop abimer les cellules saines [38].

Le marché américain de la nanomédecine va connaître une évolution mondiale substantielle au cours de la période de prévision 2013 - 2025 grâce aux progrès dans le domaine de l'oncologie, et notamment pour les produits thérapeutiques, qui représente et va représenter la part la plus importante de ce marché [38].

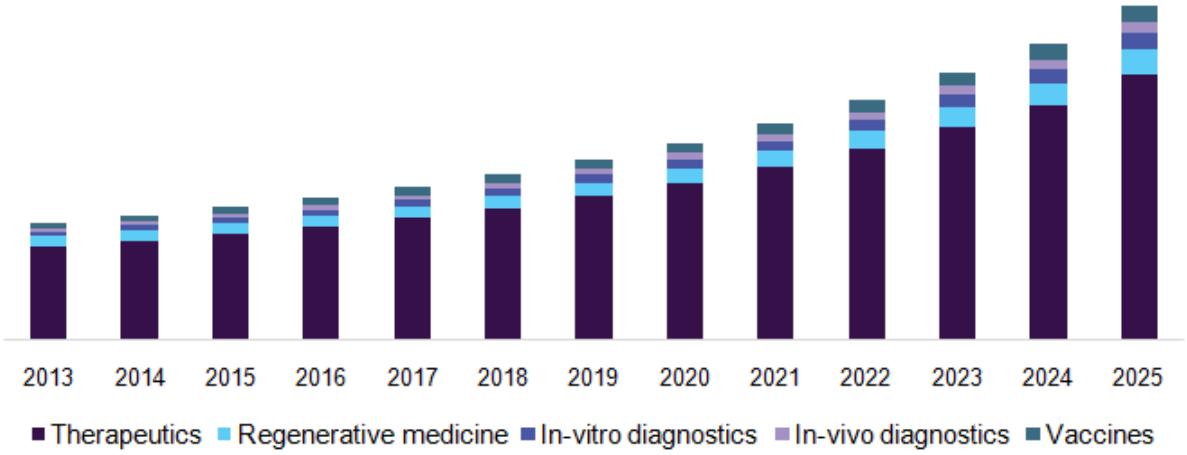


Figure 10 : Le marché américain de la nanomédecine par produits, 2013 - 2025

Le marché américain est le marché le plus représentatif des acteurs industriels dans le domaine de la nanomédecine avec plus de 150 acteurs éparpillés dans tout le pays [22]. L'annexe n°6 représente les principaux acteurs industriels en nanomédecine aux Etats-Unis [22].

Asie-Pacifique :

L'Asie-Pacifique a une part de marché de nanomédecine inférieure à 12%, et donc la part la plus faible. Mais en raison de son développement rapide dans le secteur de la santé concernant les organisations de soins et la sensibilisation à la santé, elle a un grand potentiel de croissance et d'émergence en tant que secteur rentable [26].

En raison des finances dans le domaine de la santé et dans la R&D, le marché de la nanomédecine en Asie-Pacifique dispose d'importantes opportunités pour la croissance de ce marché. Parmi ces pays, on trouve l'Inde et la Chine qui exploitent plus d'efforts et d'argent dans la sensibilisation des populations à la santé [39].

Considérant une population gériatrique élevée et une prévalence des maladies cardiovasculaires importantes, les principaux acteurs de ce marché ont concentré une grande partie de leurs recherches sur l'aire des maladies cardiovasculaires. Parmi ces leaders en Asie-Pacifique, il y a les Laboratoires Abbott, AstraZeneca, GlaxoSmithKline plc, General Electric Healthcare, etc. Ils se basent sur la stratégie de collaboration afin de développer de nouvelles technologies et applications nanomédicales [39].

Europe :

Alors que le marché américain a la part de marché la plus élevée et le marché d'Asie-Pacifique la moins élevée, le marché européen de la nanomédecine représentait fin 2017 une valeur de 31.64 milliards d'euros [25] (36,77 milliards USD). On estime que ce chiffre va augmenter avec un TCAC d'environ 11.7% [33] pour atteindre une valeur d'environ 54,02 milliards d'euros [25] (63 milliards USD) d'ici début 2023. Ce marché va être plus segmenté en Allemagne, au Royaume-Uni et en France [33].

L'Allemagne est l'un des pays les plus puissants en nanomédecine en Europe. C'est le leader de ce marché avec environ 100 entreprises identifiées en 2008, et cela grâce aux collaborations qui s'effectuent entre les industries du secteur privé, du secteur académique et des acteurs du secteur public dont l'Etat fédéral [22]. Les principaux acteurs de ce secteur en Allemagne sont représentés en annexe 7 [22].

Le Royaume-Uni joue également un rôle majeur dans le marché de la nanomédecine en Europe. En 2013, ce pays comptait environ 30 entreprises spécialisées, totalement ou en partie, dans le secteur de la nanomédecine, alors que ce nombre était seulement de 9 en 2008 [22]. L'annexe n° 8 représente les acteurs industriels de nanomédecine au Royaume-Uni (Source : Leem).

Afin que l'Europe reste dans la compétitivité mondiale de la R&D et de la recherche et innovation (R&I) et devienne un grand concurrent dans le marché de la nanomédecine, elle a décidé de mettre en place le programme « Horizon 2020 », qui est financé par les gouvernements de l'Union Européen et également par les investissements privés, dont les

fonds s'élèvent à 80 milliards d'euros [40]. Ce programme a pour objectif de financer des projets de recherche et d'innovation dans le domaine de la nanomédecine pour la période 2014 – 2020 [41], dans le but de stimuler la croissance économique de l'Europe, d'accroître les emplois [41]

II. La situation du marché en France

Valeur du marché :

Dans le nanomonde français, la nanomédecine compte parmi les principaux domaines en pleine évolution. Selon une étude réalisée en 2011 par D&Consultants, et parmi les 10 secteurs utilisateurs de nanomatériaux, la nanosanté est le troisième domaine avec un pourcentage de 13%, en nombre d'entreprises (Source : D&Consultants).

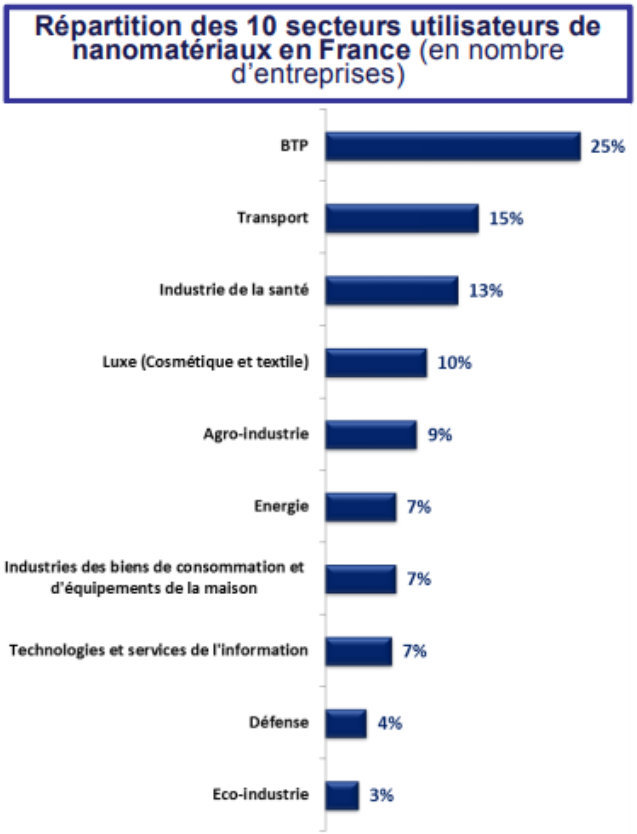


Figure 11 : Principaux secteurs utilisant les nanomatériaux en France en nombre d'acteurs

Sur le marché européen de la nanomédecine, la France a une part importante. En effet, elle constitue un acteur majeur dans l'innovation et notamment dans le secteur de l'oncologie. Elle veut se positionner encore plus dans le secteur des maladies cardiovasculaires et

neurodégénératives du fait qu'un tiers de la population française appartient à la génération des seniors.

Bien que la France constitue une clé importante dans ce domaine, elle n'est cependant pas aussi positionnée sur ce domaine que ses voisins européens dont l'Allemagne et la Grande Bretagne [42]. Pendant la période des années 2008 - 2013, alors que ces deux pays avançaient à grands pas, dont l'Allemagne est passée de 19 à 101 entreprises avec une augmentation de 432%, et que la Grande-Bretagne est passée de 9 à 28 entreprises avec une augmentation de 211% [43], la France, quant à elle, est passée de 12 à 30 entreprises avec une augmentation de 150% seulement [44]. Cette évolution, dans ces deux pays, est due au fait que l'Etat s'intéresse beaucoup à ce domaine et finance beaucoup des projets, mais également parce que les instituts publics et académiques sont en collaboration fluide avec les industriels privés.

La France est reconnue en nanomédecine par ses deux grands pôles de recherche académique, le Minatec à Grenoble (38) et l'Institut Galien à Châtenay-Malabry (92), qui sont de renommée mondiale et à la pointe de la recherche [43].

Dans ce domaine nanomédical, la France est plus active dans la recherche fondamentale, grâce aux instituts académiques, que dans la recherche appliquée, ce qui est tout le contraire de l'Allemagne. Alors que cette dernière bénéfice du soutien et des financements de l'Etat fédéral et d'une forte collaboration entre les industriels privés et les instituts publics, la France est malheureusement mal promue dans le domaine de la R&D du fait qu'il n'y a pas assez de financements et d'investissements dans ce secteur, mais, également du faible taux de partenariats existant entre le secteur privé et le secteur public [22], due à la culture du pays qui ne favoriserait pas assez ce type de partenariat.

Mais la France a connu aussi des évolutions dans d'autres domaines. A la fin du premier semestre de l'année 2017, le monde des biotechnologies a connu un bouleversement inattendu. En effet, plusieurs sociétés de biotechnologie, dont Cellectis, Vivet Therapeutics ou encore AB Science entre autres, ont pu bénéficier de financements et d'investissements grâce aux fonds de « private equity » qui s'élèvent à 137 millions d'euros, dans le but de développer des thérapies et des produits qui ont été concluants pendant les premiers essais cliniques [45]. Des évolutions dans le domaine biotechnologique peuvent encore donner espoir et encourager les investisseurs à financer des recherches dans le domaine

de la nanomédecine permettant ainsi de fusionner la biotechnologie à la nanomédecine et d'avoir des résultats positifs et réussis.

Principaux acteurs :

La France ne compte pas uniquement des acteurs industriels en nanomédecine, mais également des startups, des acteurs académiques, des chercheurs, des acteurs publics, etc.

En effet, à la fin de l'année 2013, la France comptait plusieurs acteurs académiques français dans le domaine de la nanomédecine, dont la plupart sont spécialisés dans la recherche appliquée, et les autres plutôt dans la recherche fondamentale, avec comme chefs de file les deux pôles de recherche : l'Institut Galien et le MINATEC [22].

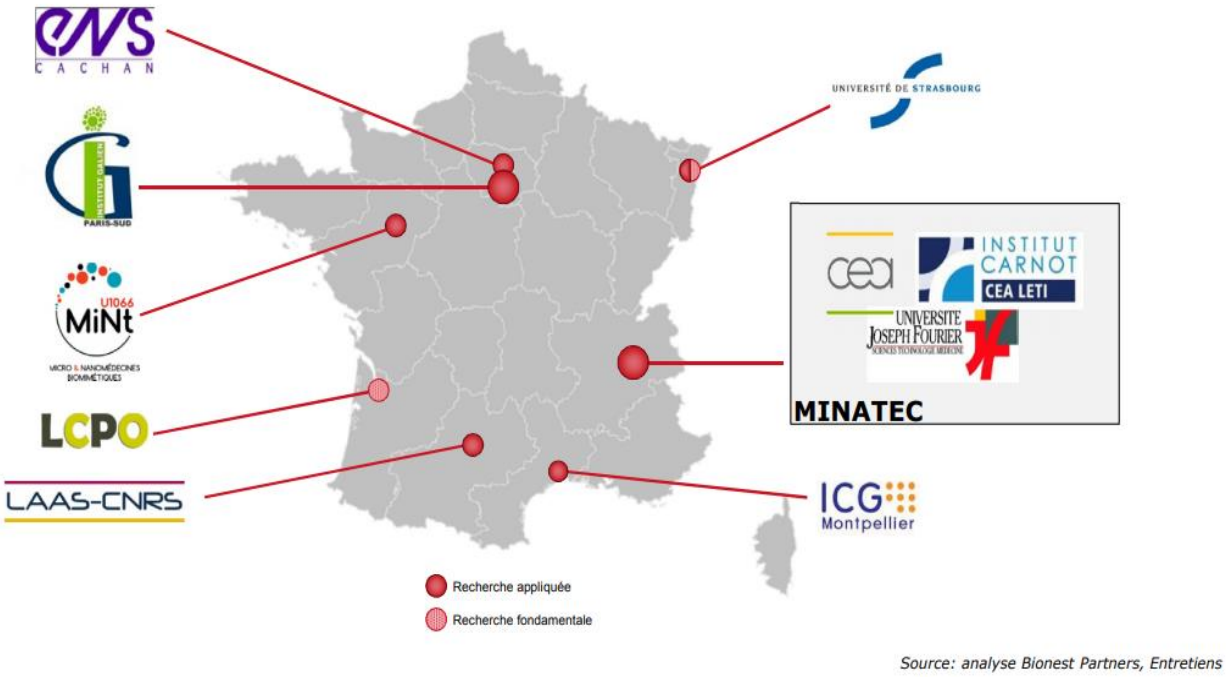


Figure 12 : Les principaux instituts académiques français en nanomédecine

En plus de ces instituts académiques, la France possédait, fin 2013, 30 entreprises spécialisées, totalement ou partiellement, dans le domaine de la Nanomédecine. La plupart étaient centrées autour des deux grands pôles de recherche qui jouent le rôle d'aimants pour ces acteurs industriels.

L'annexe 9 représente les différents acteurs industriels français en France et leur emplacement [22].

Projets de nanomédecine:

Dans le but de développer l'axe de la santé et des biotechnologies, en 2010 la France a créé un programme qui permet d'investir dans les grands projets de l'avenir [46].

Le programme Grand Emprunt, plus connu sous le nom des « Investissements d'Avenir », a pour principe de financer des investissements lourds qui vont apporter une grande évolution économique à la France [46].

L'axe de la « Recherche » de 2010 inclut plusieurs programmes, dans lequel l'action « la santé et la biotechnologie » s'inscrit dans le programme « Projets thématiques d'excellence » [47]. Cette action est opérée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et est financée à une hauteur d'environ 1.55 milliards d'euros [48].

Le financement du secteur de la nanotechnologie, qui s'élevait en 2010 à 15 millions d'euros, réunit plusieurs projets pour différentes missions [22].

Le tableau en annexe 10 regroupe les huit projets en nanomédecine qui ont été financés en 2010 et 2011 par le Grand Emprunt [22] [49].

Bien que plusieurs financements et investissements ont vu le jour en Europe, et plus particulièrement en France, cela ne suffit pas pour le développement du marché de la nanomédecine en France.

Contrairement à l'Allemagne ou à la Grande-Bretagne, la France se développe beaucoup dans le domaine de la recherche théorique mais pas assez dans la recherche appliquée. Quels sont les enjeux et les freins de ce marché en France ? Quelles sont les causes du développement constant de ce marché ? Comment et par quels moyens peut-on le faire évoluer face aux différents enjeux des nanoparticules ?

Partie 3 : Enjeux, freins et évolution du marché en France

I. Enjeux et défis du marché

Le marché de la nanomédecine est un marché en plein développement, mais il existe plusieurs enjeux et freins qui le ralentissent, que ça concerne les nanoparticules, le développement des nanomédicaments ou le marché lui-même.

Sur ce marché, plusieurs enjeux et défis sont présents, qu'ils soient médicaux, éthiques, économiques, législatifs, règlementaires…

1. Les enjeux médicaux

Bien que la médecine ait connu des évolutions depuis des années, les nano ont révolutionné le monde de la médecine.

Dans le segment de la prévention, du diagnostic ou encore du suivi, la nanomédecine a permis d'améliorer et de renforcer les outils de diagnostic, que ce soit en imagerie médicale ou en analyses de biologie médicales…

- En imagerie médicale, les nanoparticules utilisées en solutions de contraste injectables dans l'organisme ont permis d'avoir des images médicales avec une bonne spécificité et une meilleure résolution [50]. Par exemple, en imagerie par résonance magnétique (IRM), les agents de contraste à base de nanoparticules d'oxyde de fer d'une taille inférieure à 20nm, sont mieux tolérées par l'organisme [50]. Elles sont superparamagnétiques [51] et donc elles permettent d'augmenter la sensibilité pour repérer une cible précise tout en diminuant le temps de relaxation des protons dans un champ magnétique créé par elles [52].

  Egalement en imagerie fonctionnelle, les nanoparticules jouent un rôle important dans la détection des tissus organiques pathologiques des tissus sains [50]. Par exemple, les nanoparticules photolumineuses couplées à des protéines ou à d'autres molécules et utilisées en imagerie s'activent et deviennent lumineuses une fois qu'elles reconnaissent leur cible spécifique, permettant ainsi leur reconnaissance par imagerie médicale.

L'avenir de l'imagerie fonctionnelle est de pouvoir fabriquer un agent nanovecteur double-action permettant à la fois une action de diagnostic, afin de pouvoir cibler le tissu pathologique, et une action thérapeutique grâce à un principe actif dans le but de traiter ce tissu malade. Cette pratique est appelée la théragnostique [53].

- En ce qui concerne les analyses biologiques, depuis des années, les chercheurs ont essayé de développer des appareils nanométriques d'analyse ou de mesure permettant de détecter en temps réel, ou précocement, certaines pathologies. Aujourd'hui, cette idée a connu une révolution notamment avec les biopuces [50]. Ces dernières sont des petites plaques de matériau inerte sur lesquelles ont été greffé des brins d'ADN de cellules ou de micro-organismes permettant la détection de leur présence [54].
    - Les puces à ADN : ce sont des biopuces, permettant d'analyser le niveau d'expression des gènes d'un échantillon biologique et de le comparer à un échantillon de référence, grâce à l'ADN greffé dessus [50].
    - Des plaques permettant des analyses ultrasensibles d'échantillon biologique dans le but de faciliter le diagnostic de certaines pathologies précocement sont en plein développement. Ces tests sont basés sur l'utilisation d'anticorps spécifiques détectables par un courant électrique, ou de masse mesurée par des microdétecteurs lors la présence de la pathologie [50].

Dans le segment du thérapeutique, la nanomédecine nous a permis l'amélioration et la découverte de nouvelles solutions thérapeutiques avec moins de risque.

- Les nanomédicaments : Le concept qu'une petite balle peut guérir le tissu cible seulement, n'était au début qu'une théorie du scientifique Paul Ehrlich. Aujourd'hui, cette idée est devenue une réalité.

  Grâce aux Nanoparticules et au concept de la vectorisation, les chercheurs et les scientifiques ont pu développer des médicaments à base du principe actif, couplés à des nanovecteurs, et dirigés vers le tissu cible dans l'organisme, sans qu'ils soient distribués ailleurs [50].

  Ces nanomédicaments ont également la capacité de protéger le principe actif et d'affranchir certaines barrières biologiques afin d'apporter le principe actif aux tissus cibles avec la plus grande précision [15].

- Les Nanoparticules jouent un rôle important en médecine régénérative. En effet, grâce à leurs caractéristiques particulières, les nanobiomatériaux peuvent remplacer ou réparer les tissus organiques anormaux, dysfonctionnels ou pathologiques.
  Ces matériaux peuvent être structurés de manière à former une surface capable de jouer le rôle du tissu physiologique, ou une trame sur laquelle sera greffée in vivo les cellules du tissu anormal ou des cellules souches [50].

2. Les enjeux éthiques et sociétaux

Bien que les nanotechnologies jouent un rôle majeur dans le domaine de la santé et de la médecine, elles se représentent comme les filles du dieu Janus. Comme le dieu romain avec une tête et deux visages, les nanotechnologies ont également deux faces différentes. Si leurs propriétés particulières peuvent engendrer des solutions et produits médicaux extraordinaires (tissus du revêtement plus compatibles pour la médecine régénérative…) ce qui représente un grand espoir sur le plan médical [55]. Or, ces mêmes propriétés peuvent constituer des risques majeurs, une fois dans l'organisme, liés à leur toxicité (capacité de jouer le rôle du vecteur à travers les barrières hémato-encéphaliques pour des poisons...) [56].

Lors du développement des biotechnologies à base des nano, il faut s'assurer qu'il n'existe aucun risque de toxicité lié aux Nanoparticules ou juste un risque minime avec possibilité de guérison. Et pour cela, il faut apporter une preuve attestant de l'innocuité de la nanotechnologie ou du produit ainsi que sur sa métabolisation…, et plus particulièrement aux nanoproduits thérapeutiques, de diagnostic in vivo ou encore de médecine régénérative [22].

Or, évaluer la toxicité des nanoproduits constitue une grande difficulté et un vrai challenge pour les toxicologues [57] du fait que cela constitue un problème d'éthique [58]. De ce fait, il existe aujourd'hui une nouvelle discipline appelée la nanotoxicologie [59] qui permet d'étudier les effets indésirables et toxicologiques des nanoparticules sur l'organisme humain, également sur l'environnement et cela via des études documentaires, des tests in vitro sur des systèmes cellulaires humains et animaux mais aussi in vivo sur des modèles animaux comme les rongeurs… [59]

Encore plus pour les nanomatériaux utilisés dans les systèmes de délivrance, et dont les spécificités les caractérisant n'ont pas encore été toutes découvertes, et qui peuvent

entrainer des phases de recherches et d'analyse supplémentaires, ce qui va être plus couteux [22].

La toxicité des nanoproduits ne constitue pas le seul enjeu éthique, il y a également la recherche et les essais cliniques. Avant qu'un volontaire participe à des essais cliniques, il y a toute une procédure d'explication de la démarche des essais, d'éclairer le patient sur tous les points, les bénéfices, les risques et les complications des essais et des produits utilisés et puis l'étape du consentement.

En effet, les incertitudes toxicologiques liées aux nanoproduits compliquent la situation et rendent l'obtention du consentement éclairé du patient encore plus difficile. Le patient, étant incertain des différentes complications et risques liés à la toxicité des nanoproduits utilisés, a tout le droit, et en son plein gré, d'accepter ou de refuser ces essais cliniques ou de recherche [56].

Du côté éthique, concernant le vivant et l'environnement, la question qui se pose aujourd'hui sur la recherche biomédicale, les essais cliniques des nanoproduits et la bioéthique, que ce soit par les chercheurs, les sujets ou encore le comité du bioéthique, est : Comment peut-on évaluer les bénéfices d'un nanoproduit sachant qu'il existe aussi des risques, qu'ils sont peut-être non maîtrisables ? Comment peut-on obtenir un consentement bien éclairé des sujets selon les lois bioéthiques de la recherche nanomédicale sur des humains ? [60]

Du côté sociétal, la question concerne les limites des Nanoparticules face à l'humanité. L'utilisation quotidienne des Nanoparticules ne risque-t-elle pas de bouleverser la notion de « l'humain » face à une ère de l'homme « performant » ?

3. Les enjeux législatifs

L'Europe, ou plus précisément la France, reste le pays qui encourage de plus en plus la règlementation dans le domaine de la santé et de l'environnement.

Aujourd'hui en France, il n'existe pas de règlementations particulières majeures concernant la nanomédecine. En effet, il y a l'agence européenne des médicaments (EMA) dans laquelle sont réunis sept comités scientifiques et plusieurs groupes de recherche, chacun d'entre eux étant responsable d'une mission spécifique [61].

La plupart de ces comités sont plus concentrés sur le patient que sur les avancées technologiques en nanomédecine. Donc, ils font plusieurs rappels sur le fait que les nouveaux produits doivent apporter des solutions aux problèmes non résolus tout en mettant le patient et la balance bénéfice/risque au cœur de ces rappels [22].

Toutes les agences mondiales n'ont pas trouvé important d'avoir une règlementation spécifique aux nanoproduits de la santé de plus que celles spécifiques aux produits de santé classique avant leur autorisation de mise sur le marché. Donc, tous les nanoproduits de santé ont des contraintes, que ce soit pour les évaluations précliniques, cliniques, des effets indésirables… Mais les effets toxicologiques restent les plus importants et concernent la plupart des législations [62].

En France, il existe des lois et des règlementations sur l'importance de l'évaluation toxicologique des produits innovants de santé, notamment en ce qui concerne les nanoproduits. Ces derniers sont composés de nanoparticules dont les risques toxiques ne sont pas tous connus. Les incertitudes nanotoxicologiques constituent une difficulté et rendent les essais cliniques et les recherches envers les patients, encore plus compliqués.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public français responsable des évaluations et des autorisations des produits pharmaceutiques en France. Il est également responsable des évaluations et des autorisations des nanoproduits de santé en France [62].

À la suite de ces risques nanotoxicologiques, la nouvelle loi « Grenelle II », complémentaire de la loi « Grenelle I », est entrée en vigueur en France en 2013. Cette loi oblige la déclaration de tout produit contenant une substance à l'état nanoparticulaire, soit à l'utilisation ou à la fabrication, dépassant un seuil de 100g par an. Cette déclaration doit être faite auprès de l'autorité responsable de la sécurité sanitaire, qui est l'Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) [22] dans le but d'assurer la traçabilité de ces nanoproduits ainsi que de mieux informer le public sur ces substances.

Ces lois et ces règlementations constituent une lourdeur administrative pour la demande de brevets en France, ce qui valorise peu la recherche appliquée en France, contrairement aux autres pays. Donc ceux qui profitent le plus de cette valorisation sont les grandes

entreprises. Ce sont les PME et les startups qui en profitent le moins, car ces démarches administratives demandent beaucoup de temps et encore plus de fonds.

4. Les enjeux économiques

L'un des enjeux qui permet à l'Europe, et plus encore à la France, d'avancer sur le développement nanotechnologiques, en santé, est sa position concurrentielle de l'industrie de la santé face à ses concurrents [40].

La France est plus avancée sur la recherche fondamentale que sur la recherche appliquée. En effet, le développement de cette dernière entraine beaucoup de fonds et investissements, dont la France ne dispose pas.

Mais grâce au programme « Grand Emprunt » de 2010, la France a pu financer plusieurs projets de recherche en nanomédecine [46] à une hauteur d'environ 1,55 milliards d'euros [22].

Ceci a permis à la France d'accéder à un rang important parmi les pays les plus concurrentiels dans ce domaine.

Dans le but de stimuler sa croissance économique, la France, et plus particulièrement les PME françaises, ont pu profiter de plusieurs programmes européens, notamment « Technologies industrielles » et « Horizon 2020 ».

- Le programme « Technologies industrielles » a permis d'investir environ 265 millions d'euros dans la recherche nanomédicale, et plus précisément en nanodiagnostic, la médecine régénérative, les nano-implants et des nanomédicaments ciblés...
- Le programme « Horizon 2020 » a des fonds qui s'élèvent à 80 milliards d'euros pour la période 2014 – 2020 [40]. En 2017, la France est positionnée troisième pays bénéficiaire d'environ 10% des investissements de ce programme. Alors qu'en première position, il y a l'Allemagne avec 15,5% des fonds, suivie par la Grande-Bretagne avec 14,7% [63]. Ce programme permet de financer des projets en R&I dans le domaine de la nanomédecine [41].

Un autre frein ne favorise pas assez l'économie française ainsi que le développement de l'industrie de la nanomédecine en France, est le manque de relation entre les PME et les établissements de recherche. D'un côté, il y a le système français qui ne favorise pas assez

la recherche appliquée, et du coup la plupart des laboratoires académiques n'ont pas assez de fonds pour le financement. Et d'un autre côté, les PME ne connaissent pas assez le monde des laboratoires de recherche, ils doivent alors faire appel à des laboratoires via des contrats très coûteux [64]

II. Evolution de ce marché face aux différents enjeux et freins

Le marché de la nanomédecine est un domaine qui est en plein développement et l'industrie connait une évolution croissante, mais très lente, en France. Malheureusement, plusieurs enjeux et freins amortissent ce développement.

Dans le but de pouvoir accélérer l'évolution de ce marché, plusieurs propositions d'actions et des modèles de travail peuvent être mis en place pour permettre à la France d'évoluer dans ce domaine ainsi que dans le domaine économique.

Au niveau de la recherche, la France possède plusieurs opportunités de développement. Grâce à ces deux pôles de recherche : l'Institut Galien et le MINATEC, à son enseignement supérieur d'excellence et à ses programmes de financement, la France peut valoriser ses domaines de la R&D et de la R&I afin de connaitre une évolution effervescente en privilégiant la recherche appliquée. En effet, elle peut exploiter ces deux domaines de la recherche pour créer des projets de développement en passant des laboratoires de recherche aux applications de médecine [22] grâce aux startups et aux PME.

Avec les différents programmes européens de financements et d'investissements, au programme « Investissements de l'avenir » et grâce à la Banque Publique d'Investissement, les PME et les startups ont pu bénéficier des investissements de l'Etat afin de renforcer leurs projets de R&D. Aussi, la mise en place des Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT), qui jouent comme rôle de valoriser les résultats des recherches, a permis de transférer les recherches technologiques vers les industries de santé. Mais cela reste encore complexe [22]. En effet, il y a un taux faible de brevets déposés, qui ne sont pas assez valorisés par les industriels, ce qui a pour conséquence une relation très compliquée et une vision peu claire entre le monde de la recherche et le monde de l'industrie [64].

Afin de majorer cette pratique, il faut soutenir la recherche académique et la recherche appliquée pour le dépôt de plus de brevets. Il existe en France des écoles d'ingénierie qui favorisent la relation académique-professionnelle. Dans ce cadre, on peut mettre en place un modèle de relation chercheurs-jeunes ingénieurs-entreprises, permettant ainsi l'évolution de la recherche appliquée en nanomédecine, mais également la valorisation des relations entre les chercheurs et les industries telles que les startups et les PME spécialisées dans ce domaine [64].

Il faut également favoriser la relation entre les entreprises pharmaceutiques ; grandes, PME et startups, en créant des collaborations de fabrication ou de R&D, et donc par la suite favoriser la relation entre les enseignements académiques, les recherches académiques et les entreprises, que ce soient des grandes entreprises, des PME ou des startups [22].

La France peut capitaliser ses points forts présents, et plus particulièrement son expertise des systèmes de délivrance, notamment dans le secteur de l'oncologie, ou renforcer ses projets de recherche grâce à son pôle de compétitivité et au maintien de la source et fonds des investissements ; le programme « Grand emprunt » …[44]

Elle peut également s'inspirer des points forts du leader mondial, les Etats-Unis, et du leader européen, l'Allemagne, pour son évolution dans le domaine de la nanomédecine.

	USA	ALLEMAGNE	FRANCE
Expertise thématique	▪ Nanomédicaments ▪ Outils de séquençage	▪ Nanomatériaux	▪ Systèmes de délivrance ▪ Nano-électronique
Recherche académique	▪ Instituts spécifiques nombreux ▪ Recherche fondamentale et appliquée	▪ Réseaux d'instituts de recherche appliquée	▪ Recherche fondamentale et clinique
Implication des pouvoirs publics	▪ Structures d'accompagnement spécifiques au développement des produits (NCL)	▪ Investissements de l'état fédéral et des länders ▪ Réseaux de mutualisation	▪ Investissements d'Avenir et Pôles de compétitivité
Types d'acteurs industriels	▪ Très nombreuses PME ▪ Groupes pharmaceutiques leaders	▪ Très nombreuses PME ▪ Grands Groupes de l'équipement médical et du matériau	▪ Nombreuses PME ▪ Entreprises de taille intermédiaire d'envergure internationale
Implication des grands acteurs	▪ Plusieurs deals récents ▪ Développement en propre	▪ Développement de nanoproduits en propre	▪ Intérêt insuffisamment manifesté

Figure 13 [22]: Comparaison en nanomédecine entre les Etats-Unis, l'Allemagne et la France

Bien que la France soit un des principaux pays dont le développement de la nanomédecine est en pleine croissance, elle ne valorise pas encore aussi bien ce domaine que ses concurrents telles que l'Allemagne ou les Etats-Unis.

Pour montrer la différence d'évolution entre les entreprises nanomédicales des deux pays, une étude de cas entre les deux pays, la France et les Etats-Unis, on a pris deux exemples d'entreprises françaises et deux exemples d'entreprises américaines.

III. Etude de cas

Afin de montrer l'évolution des entreprises nanomédicales et des marchés des autres pays par rapport au marché nanomédicale français, on a effectué une étude de cas. Cette étude va nous permettre de comparer une société française à une société concurrente américaine.

On a pris l'exemple de deux entreprises spécialisées en thérapeutique : l'entreprise française « Nanobiotix » et sa concurrente américaine « Nanocor Therapeutics ».

1. NanoCor Therapeutics

NanoCor Therapeutics, Inc. est une entreprise américaine biotechnologique et ancienne filiale d'Asklepios BioPharmaceutical, Inc. Elle a été créée en 2005 par un groupe de scientifiques. Elle est basée à Chapel Hill en Caroline du nord [65].

Cette entreprise est spécialisée dans l'innovation. Elle développe des produits thérapeutiques moléculaires non invasifs pour le traitement des maladies cardiovasculaires, telles que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC).

Le domaine R&D de la société NanoCor a été financé par Medtronic en 2007, une grande entreprise spécialisée dans les dispositifs médicaux, avec une valeur d'environ 3,21 millions d'euros [25] (3,75 millions de dollars) pour le développement et la commercialisation de l'approche thérapeutique, à base de la thérapie génique, dans le traitement de l'ICC [66], en échange de quelques droits sur le traitement génique de l'ICC de NanoCor. Dans le cas où NanoCor aura atteint certains objectifs fixés concernant cette thérapie, Medtronic a accepté de réinvestir 3,21 millions d'euros supplémentaires [66].

Le principal produit, de traitement de l'ICC, de l'entreprise est le Carfostin®, une protéine intracellulaire. Cette dernière repose sur un gène inhibiteur de la protéine phosphatase-1 qui, administré par deux principales technologies de délivrance, agit sur sa cible [67]. NanoCor utilise ces deux technologies, les Nanoparticules Biologiques (BNP) et les Vecteurs Complémentaires (VC), car elle a une licence exclusif dessus.

Cette approche est très différente des traitements classiques, du fait que la Carfostin agit au niveau moléculaire, et cela apporte d'importants bénéfices aux patients. C'est un traitement unique durable et très peu invasif, qui permet l'arrêt de la progression de la maladie tout en augmentant la contractilité cardiaque [67].

Après avoir démontré une amélioration de 25% de ce traitement sur des animaux (porcs) souffrant d'insuffisance cardiaque, juste après un premier traitement, NanoCor a déposé une demande pour l'application de recherche de nouveaux médicaments (Investigational New Drug : IND) pour Carfostin. En 2016, elle a obtenu l'autorisation de Food and Drug Administration (FDA), pour commencer les essais cliniques humains [68] à partir de l'année 2018 [69].

2. Nanobiotix

Nanobiotix est une startup française, pionnière et l'un des leaders en nanobiotechnologie. Il s'agit d'une spin-off de l'université de recherche public de l'Etat de New York à Buffalo [70]. Créée en 2003, elle a été financée par des sociétés de capital-risque leaders en Europe, telles que Matignon Technologies, Cap Decisif, OTC Asset Management…[71]

Le siège social de Nanobiotix se trouve à Paris, depuis lequel elle exerce toutes ses activités. Elle a une filiale à Boston, aux Etats-Unis [70].

Le chiffre d'affaires de la startup s'élevait en 2017 à 251 968 € contre 1 558 101 € en 2016. Une diminution qui s'explique par les études cliniques mondiales menées dans les trois continents, les nouveaux recrutements effectués pour la structuration de l'entreprise et des deux nouvelles filiales ouvertes en Europe [72].

Spécialisée dans le domaine du thérapeutique et clinique, elle développe des approches innovantes pour le traitement local dans le secteur de l'oncologie [70]. Ces traitements révolutionnaires, sont dits « first in class » car ils apportent un maximum de bénéfice avec peu de différences par rapport aux traitements classiques, dans le but d'avoir presque les

mêmes coûts pour le système de santé [70]. Ces approches sont basées sur un ensemble de techniques physiques traitants les nanoparticules [73] appelée la nanophysique, et appliquées au sein de la cellule [70]. L'objectif de Nanobiotix est de développer des produits de radiothérapie, des cellules cancéreuses, dont l'efficacité a été améliorée [74].

Dans le domaine thérapeutique, la startup a actuellement un portefeuille de produits NBTXR3, à base de nanoparticules, NanoXray, dont le but de ces produits est d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie à traiter le cancer, grâce aux NanoXray, des nanoparticules d'oxyde d'hafnium (HfO2) d'une taille de 50nm environ. Cela va leurs permettre de pénétrer dans les cellules cancéreuses et d'absorber le plus d'énergie possible créée par les Rayons X envoyés [75].

Dans le portefeuille NanoXray, Nanobiotix a développé trois grands produits de la gamme NBTXR3 pour couvrir une application de la radiothérapie sur la majorité des cancers, qui se différencient par le type des Nanoparticules du revêtement et le mode d'administration [75].

Afin d'aboutir à des essais cliniques concluant dans le monde, la startup a créé des partenariats, notamment avec l'entreprise biopharmaceutique PharmaEngine pour le développement de NBTXR3 en Asie-Pacifique. Grâce à sa filiale Massachusetts Life Sciences Center, elle a pu mener des essais cliniques aux Etats-Unis.

Les résultats des essais cliniques en phase II/III, du produit NBTXR2 dans les STM, ont été concluantes et impressionnantes [76]. En aout 2016, l'entreprise a déposé un dossier de demande du marquage CE du produit NBTXR3, qui est en plein de développement, pour sa commercialisation en Europe.

3. Etude comparative

Après une étude sur ces deux entreprises, leurs produits, l'évolution sur le marché… On peut déduire qu'il y a une petite contradiction entre les cas et les recherches. Mais cela reste explicable.

La startup française a plus d'évolution que la startup américaine. En effet, alors que NanoCor, spécialisée dans le traitement des maladies cardiovasculaires, est encore dans le stade du début des essais cliniques sur les humains, Nanobiotix, spécialisée dans le traitement des maladies dans le secteur d'oncologie, a déjà démontré des résultats intéressants en phase II/III de ses essais cliniques.

Bien que le projet de NanoCor a été financé par une grande entreprise privée, ce qui montre une bonne relation de partenariat, mais cela ne suffisait pas. Le projet de Nanobiotix a été financé par des sociétés de capital-risque leaders en Europe, ce qui a permis le développement, non seulement de la recherche théorique, un point fort de la France, mais aussi de la recherche appliquée et du développement. La création de partenariats internationaux et nationaux a favorisé ce développement.

On peut conclure alors que, même si le marché français de la nanomédecine n'est pas assez développé et que sa culture ne favorise pas cela, mais la recherche théorique compte énormément comme son point le plus fort. Cela va permettre de créer des partenariats nationaux ou internationaux pour le développement clinique, et donc l'évolution sur le marché.

Conclusion

La nanoscience est une science qui n'est pas encore bien exploitée, et notamment dans le domaine de la médecine. On estime que ce qu'on a découvert, jusqu'à aujourd'hui, sur les nano ne soit que la partie émergée de l'iceberg.

Plusieurs secteurs ont pu exploiter les Nanoparticules dans le but d'innover et d'apporter une nouvelle vision aux produits. Les nano ont constitué un nouveau monde qui a permis l'entrée de l'humanité dans l'ère des technologies.

Le secteur de la santé est également, et depuis longtemps, entré dans l'ère des nano. En effet, plusieurs pays ont profité de cette opportunité pour évoluer l'économie du pays face aux concurrents. La concurrence entre les pays, dans le domaine de la nanomédecine, est, accrue.

Dans ce domaine, les Etats-Unis sont le leader mondial avec la plus grande part de marché. En Europe, le leader européen est l'Allemagne, suivie par la Grande-Bretagne et la France est en troisième position.

Plusieurs enjeux et freins amortissent l'évolution du marché français dans ce domaine. La France est un pays où la recherche appliquée n'est pas assez valorisée. De ce fait, les chercheurs ne s'investissent pas beaucoup dans ce domaine. De même, la France a un grand potentiel dans la R&D, or, la culture française ne favorise pas assez les relations entre les instituts académiques et les industriels… Bien que plusieurs programmes d'investissements aient été mis en place, dans le but de financer des projets de nanomédecine, cela reste insuffisant.

Plusieurs solutions ont été proposées afin de faire évoluer la position de la France, dans le marché de la nanomédecine, et d'augmenter sa part de marché.

Tout d'abord, elle doit améliorer ses points faibles concernant les relations chercheurs-industriels, en passant par des jeunes diplômés. Elle peut également améliorer sa partie de la recherche appliquée en créant des partenariats avec les industriels privés, permettant ainsi l'amélioration de la R&D en nanomédecine. Il faut qu'elle s'inspire des points forts du

marché de la nanomédecine de ses concurrents afin de proposer des solutions plus adaptées, selon le marché mondial.

Les Nanotechnologies jouent un rôle majeur dans le secteur de la médecine. Or, d'un point de vue éthique, l'association entre les sciences connues et la mise en place d'interface entre les nanotechnologies, la médecine et l'informatique, peut créer une nouvelle génération d'humanité.

Plus on découvre de nouvelles Nanoparticules, plus on évolue dans le domaine médical, que ce soit en thérapeutique (les nanomédicaments, les dispositifs médicaux, les prothèses) ou en diagnostic, avec de nouveaux nanoproduits à incorporer dans notre corps…

Plusieurs questions se posent aujourd'hui sur les limites des nanobiotechnologies. **D'un point de vue sociétal, cette évolution vers la découverte de la partie immergée de l'iceberg ne risque-t-elle pas de bouleverser la notion de l'humanité pour évoluer vers l'ère de l'humain transhumain ?**

D'un point de vue éthique, **où s'arrête le rôle des nanotechnologies en médecine, qui, en plus de son rôle de guérir, à un rôle d'optimiser ? Où se trouvent les limites de nanomédecine entre la guérison et l'amélioration ?**

On doit bien réfléchir sur ses points et sur l'avenir de l'humanité face aux nanobiotechnologies et leurs conséquences.

Bibliographie

[1] Bernard Daniel, « La terminologie des nanotechnologies au cœur des processus normatifs », *Annales des Mines - Réalités industrielles* [En ligne]. Février 2010, n°1, p. 48-53. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-realites-industrielles1-2010-1-page-48.htm> [Consulté le : 20/07/2018]

[2] The Royal Society, *Nanoscience and nanotechnologies : opportunities and uncertainties* [En ligne]. Juillet 2004. Disponible au format PDF sur internet: <https://www.raeng.org.uk/publications/reports/nanoscience-and-nanotechnologies-opportunities>. [Consulté le : 20/07/2018]

[3] NanoSciences. Nano pour tous, *Origine de « Nano »* [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cnano-paca.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=62> [Consulté le : 20/07/2018]

[4] CHAMARD, Valentine. « Les nanomédicaments, alliés de la médecine de demain ? », *Le point vétérinaire* [En ligne]. 05 Avril 2013, n° 1534. Disponible sur : < https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/archives/n-1534/les-nanomedicaments-allies-de-la-medecine-de-demain.html>. **[Consulté le : 20/07/2018]**

[5] MINEM, Eva. INRS. Santé et sécurité au travail - *NANOMATÉRIAUX, NANOPARTICULES : Terminologie et définitions* [En ligne]. Disponible sur : <*http://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/terminologie-definition.html*> [Consulté le : 30/07/2018]

[6] SIS . *Nanotechnologies, plain language explanation of selected terms from ISO/ IEC 80004 series* [En ligne]. Juin 2017. Disponible au format PDF sur internet: < https://www.sis.se/api/document/preview/921922/>. [Consulté le : 25/07/2018]

[7] Ludivine CANIVET. *Les nanoparticules et les nanotechnologies* [Cours], 2015 – 2016

[8] ISO. Nanotechnologies — Vocabulaire — Partie 2 : Nano-objets, ISO/*TS 80004-2 :2015(fr)* [En ligne]. 2015. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:80004:-2:ed-1:v1:fr> [Consulté le : 28/07/2018]

[9] Giorgio, Marie-Thérèse. Atousanté. *Nanoparticule, nano-objet, nanomatériau, matériau nanostructuré : définitions* [En ligne]. 23 février 2018. Disponible sur : <

https://www.atousante.com/risques-professionnels/nanoparticule-nano-objet-nanomateriau/>. [Consulté le : 28/07/2018]

[10] LNE. *FAQ* [En ligne]. Février 2017. Disponible au format PDF sur internet: < http://webinars.lne.fr/webinars_faq/FAQ-webinar-nanomateriaux-aliments.pdf>. [Consulté le : 29/07/2018]

[11] COMITÉ DE LA PRÉVENTION ET DE LA PRÉCAUTION. *NANOTECHNOLOGIES NANOPARTICULES QUELS DANGERS, QUELS RISQUES ?* [En ligne]. Mai 2006. Disponible au format PDF sur internet : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000286.pdf>. [Consulté le : 29/07/2018]

[12] LE MAITRE, Michel. Les nanoparticules en cosmétologie. *Dermato Mag* [En ligne]. Janvier – Mars 2014, n°1. Disponible sur : < http://www.jle.com/download/dmg-299782-les_nanoparticules_en_cosmetologie--W2xqHX8AAQEAACSYYuMAAAAF-a.pdf>. [Consulté le : 02/08/2018]

[13] HAYDON, Brian. *Les nanomatériaux et leur utilisation dans les textiles – Normes*, [En ligne].2012. Disponible au format PDF sur internet: <https://www.ic.gc.ca/eic/site/textiles-textiles.nsf/vwapj/2012NanomateriauxTextiles_fra.pdf/$file/2012NanomateriauxTextiles_fra.pdf> [Consulté le : 09/08/2018]

[14] ANSM. *Nanotechnologies* [En ligne]. 2017. Disponible sur : < https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Nanotechnologies/Medicaments/(offset)/1> [Consulté le : 05/08/2018]

[15] Quoi dans mon assiette. *Nanotechnologies, nanomédecine et nanoparticules : danger sanitaire émergeant ou importants progrès technologiques ?* [En ligne]. 27 Aout 2017. Disponible sur : < https://quoidansmonassiette.fr/nanotechnologies-nanomedecine-nanoparticules-danger-sante-alimentation-emergeant-espoirs-dioxyde-titane-traitements-progres/> [Consulté le : 05/08/2018]

[16] Allo docteurs. *Nanotechnologies : le médicament au cœur de la tumeur* [En ligne]. 11 Juillet 2013. Disponible sur : < https://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-nanotechnologies-le-medicament-au-c-ur-de-la-tumeur_10759.html > [Consulté le : 05/08/2018]

[17] GAUBERT, Camille. « Délivrer, vibrer, amplifier : les nanotechnologies s'attaquent au cancer », Sciences et Santé [En ligne]. 31 Janvier 2018. Disponible sur : < https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/delivrer-vibrer-amplifier-les-nanotechnologies-s-attaquent-au-cancer_120321> [Consulté le : 08/08/2018]

[18] Anne-Laure, LEBRUN. *Les nanotechnologies : la nouvelle arme contre le cancer du cerveau*, Le Figaro [En ligne]. 04Février 2018. Disponible sur : < http://sante.lefigaro.fr/article/les-nanotechnologies-la-nouvelle-arme-contre-le-cancer-du-cerveau/> [Consulté le : 08/08/2018]

[19] PATEL Suprava, NANDA Rachita and SAHOO Sibasish. Nanotechnology in Healthcare: Applications and Challenges, *Medicinal Chemistry*. [En ligne]. Mai 2015. Disponible au format PDF sur internet : <https://www.omicsonline.org/open-access/nanotechnology-in-healthcare-applications-and-challenges-2161-0444-1000312.pdf >. [Consulté le : 09/08/2018]

[20] ANSM. *Nanotechnologies* [En ligne]. 2017. Disponible sur : < https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Nanotechnologies/Dispositifs-medicaux/(offset)/2> [Consulté le : 05/08/2018]

[21] [22] [42] [43] [44] LEEM-Bionest Partner. *Applications des nanotechnologies à la médecine - Compétitivité et Attractivité de la France Horizon 2025 Actualisation de l'étude 2008* En ligne]. Décembre 2013. Disponible au format PDF sur internet : <https://www.etp-nanomedicine.eu/public/press-documents/publications/public-documents/bionest-partners-2014-nanomedicine-study-leem/Rapport%20final%20version%20definitive.pdf >. [Consulté le : 09/08/2018]

[23] Leem-Bionest Partners. *Étude Applications des nanotechnologies à la médecine* [En ligne] Mars 2009. Disponible au format PDF sur internet : < http://www.leem.org/sites/default/files/1425.pdf >. [Consulté le : 09/08/2018] [24] Transparency market research. *Global Nanomedicine Market to Rise with Increasing Incidence of Chronic Diseases* [En ligne]. Juin 2018. Disponible sur : < https://www.transparencymarketresearch.com/pressrelease/nanomedicine-market.htm> [Consulté le : 14/08/2018] [25] Boursorama. 1usd = 0.86e <https://www.boursorama.com/bourse/devises/convertisseur-devises/dollar-euro> [Consulté le : 20/08/2018]

[26] [28] Report Buyer. Nanomedicine Market - Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2017-2023 [En ligne]. Novembre 2017. Disponible sur : < https://www.prnewswire.com/news-releases/nanomedicine-market---global-opportunity-analysis-and-industry-forecast-2017-2023-300549084.htm> [Consulté le : 15/08/2018]

[29] [30] WHO, *Cancer* [En ligne]. Septembre 2018. Disponible sur : < http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Consulté le : 12/09/2018]

[31] EPO. Lutter contre le cancer grâce aux nanotechnologies En ligne]. 2013. Disponible sur : < https://www.epo.org/learning-events/european-inventor/finalists/2013/couvreur/feature_fr.html > [Consulté le : 12/09/2018]

[32] GAUBERT, Camille. **« Etats**-Unis : la mortalité par cancer baisse d'un quart en 24 ans

», Sciences et Santé [En ligne]. 08 Janvier 2018. Disponible sur : < https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/etats-unis-la-mortalite-par-cancer-baisse-de-26-en-24-ans_119619> [Consulté le : 08/08/2018]

[33] Market data forecast. Europe Nanomedicine Market […] [En ligne]. Avril 2018. Disponible sur : < https://www.marketdataforecast.com/market-reports/europe-nanomedicine-market-6471/> [Consulté le : 25/08/2018] [34] Bien Etre Réunion. *Le Bien être …marché du 21ème siècle!* [En ligne]. Disponible sur : <http://bienetrereunion.org/le-marche-du-21eme-siecle/ [Consulté le : 08/09/2018] (PW)

[35] VENTOLA, C. Lee . *The Nanomedicine Revolution - Part 2: Current and Future Clinical Applications*. [En ligne]. Octobre 2012. Disponible sur : < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474440/> [Consulté le : 05/09/2018]

[36] CCR. Nanomedicine: Drivers for development and possible impacts [En ligne]. 2008. Disponible au format PDF sur internet : <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC46744/jrc46744.pdf> [Consulté le : 17/08/2018]

[37] [38] iCrowdNewswire. *Marché global Healthcare nanotechnologie […] à l'horizon 2023* [En ligne]. Mars 2018. Disponible sur : <http://www.icrowdfr.com/2018/03/26/marche-global-healthcare-nanotechnologie-nanomedecine-2018-segmente-par-type-de-produit-application-type-de-marqueur-et-geographie-croissance-tendances-et-previsions-a-lhorizon/> [Consulté le : 05/09/2018]

[39] llied market research , *Asia Pacific Nanomedicine Market - Opportunities and Forecasts, 2017-2023* [En ligne]. Novembre 2018. Disponible sur : <https://www.alliedmarketresearch.com/asia-pacific-nanomedicine-market [Consulté le : 04/09/2018]

[40] Cordis Europa. *Nanomédecine : des solutions innovantes pour traiter les maladies complexes* [En ligne]. Mai 2018. Disponible sur : <https://cordis.europa.eu/article/id/400909-nanomedicine-innovative-ways-of-treating-challenging-conditions_fr.html> [Consulté le : 04/09/2018]

[41] [63] Commission européenne. Horizon 2020 [En ligne]. Disponible au format PDF sur internet : <http://www.nanomed-project.eu/sites/default/files/HORIZON2020.pdf> [Consulté le : 05/09/2018]

[45] LULA Xavier, *Les biotechnologies françaises ont dynamisé le marché au premier semestre 2017* [En ligne]. 14 Février 2018. Disponible sur :

https://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/articles/biotechnologies-france-marche-semestre-2017-52123/ [Consulté le 07/08/2018]

[46] [47] CHEVALIER, Gilbert. *Expliquez-nous ... le grand emprunt* [En ligne]. 13 Mars 2015. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/replay-radio/expliquez-nous/expliquez-nous-le-grand-emprunt_1774011.html / [Consulté le 07/08/2018]

[49] ANR. *Projets financés par action* [En ligne].Disponible sur : <http://www.agence-nationale-recherche.fr/investissements-d-avenir/projets-finances/> [Consulté le 07/09/2018]

[50] [51] [52] [53] INSERM. *Nanotechnologies, un nouveau pan de la médecine* [En ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/nanotechnologies

[54] https://www.larousse.fr

[55] In Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Ed.). *Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement* [En ligne]. 2010, Saisine n°2008/005. Disponible en format PDF sur : <http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/460552230101468097041324565478/10_03_ED_Les_nanomateria ux_Rapport_compresse.pdf> [Consulté le : 11/09/2018]

[56] COTE, Philippe-Aubert. *ENJEUX ÉTHIQUES ET SOCIAUX DE LA NANOMÉDECINE : LE POINT SUR LA QUESTION* [En ligne]. 2012, Lex Electronica, vol. 17.2. Disponible en format PDF sur : < https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/9489/articles_316.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Consulté le : 11/09/2018]

[57] [58] [59] E. Klein, A. Grinbaum et V. Bontems. Le débat sur les nanosciences : enjeux pour le CEA [En ligne]. Juin 2007, S07/093. Disponible en format PDF sur : < http://bugin.free.fr/teleduplicable/RapportLARSIM-2007.pdf > [Consulté le : 11/09/2018]

[60] Malsch et K.H. Nielsen. *Nanobioethics: 2nd Annual Report on Ethical and Societal Aspects of Nanotechnology* [En ligne]. Avril 2012. Disponible en format PDF sur : http://www.observatorynano.eu/project/filesystem/files/NanobioethicsApril2010.pdf [Consulté le : 12/09/2018]

[62] Europa. *Agence européenne des médicaments* [En ligne]. Disponible sur : https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr [Consulté le : 12/09/2018]

[63] [64] CEA. AVANCEES RECENTES EN NANOMEDECINE [En ligne]. Octobre 2013. Disponible en format PDF sur : http://www.cea.fr/presse/Documents/DP/2013/Dossier-presse_Nanomedecine_8%20octobre%202013_fr.pdf [Consulté le : 11/09/2018]

[65] [66] [68] [69] Biospace. *NanoCor Therapeutics Announces New Data On Congestive Heart Failure Gene Therapy* [En ligne]. Septembre 2017. Disponible sur : <https://www.biospace.com/article/releases/nanocor-therapeutics-announces-new-data-on-congestive-heart-failure-gene-therapy-/> [Consulté le : 12/09/2018]

[70] [71] [72] [74] [75] Nanobiotix. Disponible sur : http://www.nanobiotix.com [Consulté le 12/09/2018]

[73] www.universalis.fr

[76] Investir. *Le NBTXR3 de Nanobiotix, traitement miracle des sarcomes des tissus mous* [En ligne]. Juin 2018. Disponible sur : <https://investir.lesechos.fr/actions/actualites/le-nbtxr3-de-nanobiotix-traitement-miracle-des-sarcomes-des-tissus-mous-1774037.php> [Consulté le : 11/09/2018]

Table des illustrations

Figure 1 [4] : Les frontières du nanomonde 9

Figure 2 [8] : Les trois principales formes de nano-objets 11

Figure 3 : Différentes formes de Nanoparticules 13

Figure 4 [10] : agglomérats et agrégats 14

Figure 5 : Différents domaines d'application des nanomatériaux 15

Figure 6 [22] : Produits de nanomédecine identifiés sur le marché mondial en 2013 20

Figure 7 [22] : Evolution des produits du marché global de la nanomédecine 20

Figure 8 : Evolution des ventes par segment nanomédical 21

Figure 9 : Répartition des 230 produits selon les segments identifiés 22

Figure 10 : Le marché américain de la nanomédecine par produits, 2013 - 2025 24

Figure 11 : Principaux secteurs utilisant les nanomatériaux en France en nombre d'acteurs 26

Figure 12 : Les principaux instituts académiques français en nanomédecine 28

Figure 13 [22]: Comparaison en nanomédecine entre les Etats-Unis, l'Allemagne et la France 37

Table des matières

Dédicaces 2

Remerciements 3

Sommaire 4

Abréviations 5

Glossaire 6

Introduction 7

Partie 1 : Nanomonde et généralités 9

I. Les Nanoparticules, généralités 10

1. Définition 10

2. Différentes sources des Nanoparticules 12

3. Caractéristiques des Nanoparticules 12

II. Applications des nanotechnologies et des nanomatériaux 14

1. Différents domaines d'application 15

2. Dans le domaine de la santé 16

Partie 2 : Le marché des nanoparticules dans le domaine de la médecine 18

I. Un marché en pleine expansion ? 19

II. La situation du marché en France 26

Partie 3 : Enjeux, freins et évolution du marché en France 30

I. Enjeux et défis du marché 30

1. Les enjeux médicaux 30

2. Les enjeux éthiques et sociétaux 32

3. Les enjeux législatifs 33

4. Les enjeux économiques 35

II. Evolution de ce marché face aux différents enjeux et freins 36

III. Etude de cas 38

1. NanoCor Therapeutics 38

2. Nanobiotix 39

3. Etude comparative 40

Conclusion 42

Bibliographie 44

Table des illustrations 50

Table des matières 51

Annexes 53

Annexes

Annexe 1 : Quelques exemples d'applications des nanomatériaux et nanotechnologies dans différents domaines

Annexe 2 : Exemples d'applications des Nanoparticules dans les différents secteurs de la médecine

Annexe 3 : Quelques exemples de nanomatériaux utilisés dans la biosensibilité des analytes pour la détection précoce de certaines maladies spécifiques.

Annexe 4 : Exemples de Nanomatériaux utilisés en médecine.

Annexe 5 : Exemples d'entreprises en nanomédecine dont les produits médicaux utilisant des agents nano ont été approuvé par la FDA entre 1990-2008

Annexe 6 : Les principaux acteurs industriels en nan nanomédecine aux Etats-Unis

Annexe 7 : Les principaux industriels en nanomédecine en Allemagne

Annexe 8 : Les principaux industriels en nanomédecine en Grande-Bretagne

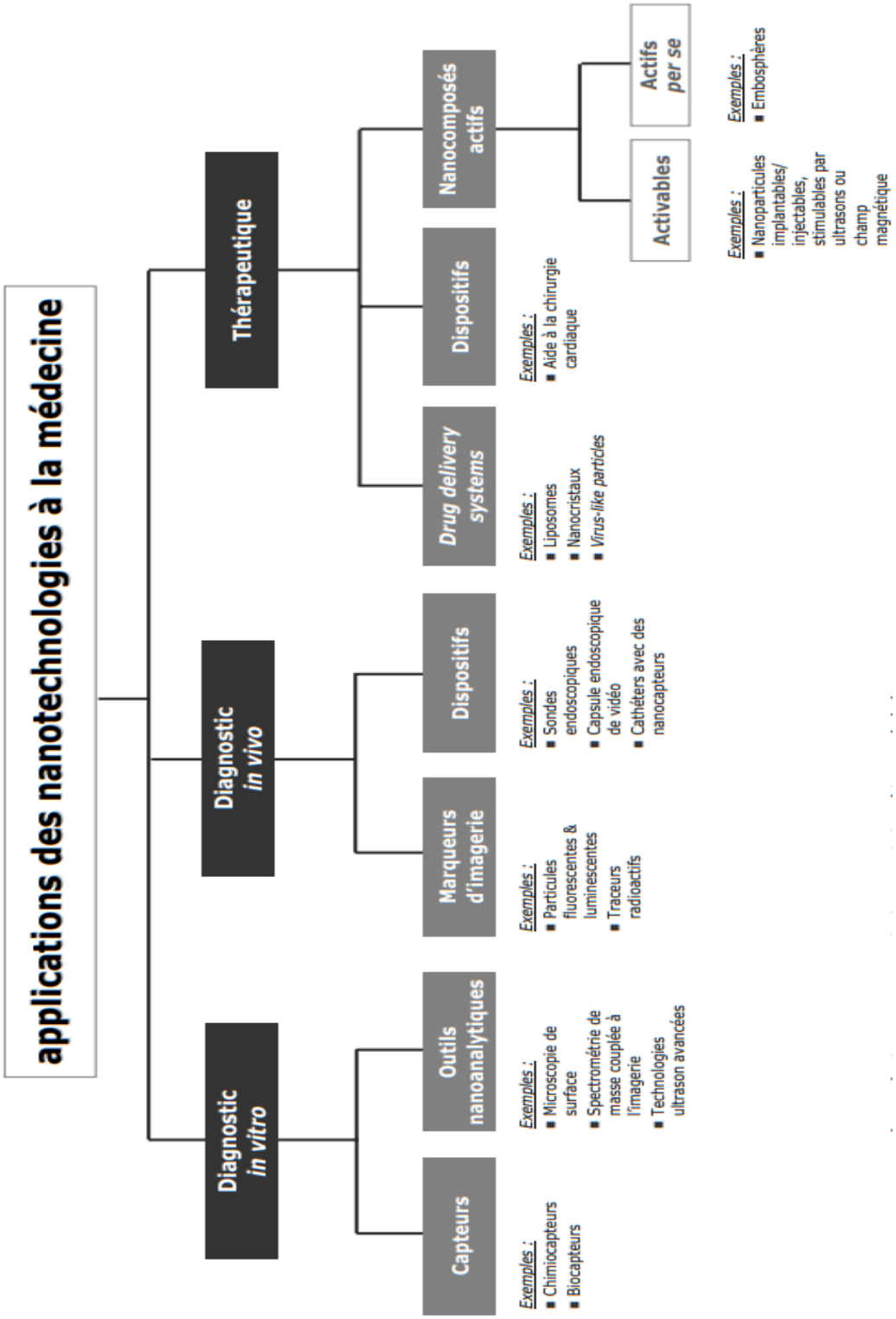
Annexe 9 : les différents acteurs industriels français en France

Annexe 10 : Les projets en nanomédecine financés en 2010 et 2011 par le programme Grand Emprunt

<u>Annexe 1 :</u> Quelques exemples d'applications des nanomatériaux et nanotechnologies dans différents domaines

SECTEURS D'ACTIVITÉ	EXEMPLES D'APPLICATIONS ACTUELLES ET POTENTIELLES
Automobile, aéronautique et aérospatial	Matériaux renforcés et plus légers ; peintures extérieures avec effets de couleur, plus brillantes, anti-rayures, anti-corrosion et anti-salissures ; capteurs optimisant les performances des moteurs ; détecteurs de glace sur les ailes d'avion ; additifs pour diesel permettant une meilleure combustion ; pneumatiques plus durables et recyclables…
Electronique et communications	Mémoires à haute densité et processeurs miniaturisés ; cellules solaires ; bibliothèques électroniques de poche ; ordinateurs et jeux électroniques ultra-rapides ; technologies sans fil ; écrans plats…
Agroalimentaire	Emballages actifs ; additifs : colorants, antiagglomérants, émulsifiants...
Chimie et matériaux	Pigments ; charges ; poudres céramiques ; inhibiteurs de corrosion ; catalyseurs multifonctionnels ; textiles et revêtements antibactériens et ultrarésistants…
Construction	Ciments autonettoyants et anti-pollutions, vitrages autonettoyants et anti-salissures ; peintures ; vernis ; colles ; mastics…
Pharmacie et santé	Médicaments et agents actifs ; surfaces adhésives médicales anti-allergènes ; médicaments sur mesure délivrés uniquement à des organes précis ; surfaces biocompatibles pour implants ; vaccins oraux ; imagerie médicale…
Cosmétique	Crèmes solaires transparentes ; pâtes à dentifrice abrasives ; maquillage avec une meilleure tenue…
Énergie	Cellules photovoltaïques nouvelle génération ; nouveaux types de batteries ; fenêtres intelligentes ; matériaux isolants plus efficaces ; entreposage d'hydrogène combustible…
Environnement et écologie	Diminution des émissions de dioxyde de carbone ; production d'eau ultra pure à partir d'eau de mer ; pesticides et fertilisants plus efficaces et moins dommageables ; analyseurs chimiques spécifiques…
Défense	Détecteurs d'agents chimiques et biologiques ; systèmes de surveillance miniaturisés ; systèmes de guidage plus précis ; textiles légers et qui se réparent d'eux-mêmes…

<u>Annexe 2 :</u> Exemples d'applications des Nanoparticules dans les différents secteurs de la médecine



<u>Annexe 3 :</u> Quelques exemples de nanomatériaux utilisés dans la biosensibilité des analytes pour la détection précoce de certaines maladies spécifiques.

Nanomatériaux	Utilisation et principe
Nanosponge biomimétique	Pour le traitement de désintoxication
Film nanocomposite de nanotubes de carbone (NTC)	Pour thérapie par ultrasons non invasive. Il convertit la lumière en son et génère des ondes sonores à haute pression pour perturber les cellules. Il est également appelé «couteau invisible pour le traitement non invasif.
Nanoparticules à base d'or / bismuth	Concentrer les rayonnements utilisés en radiothérapie pour traiter les tumeurs cancéreuses.
Poly nanotubes de carbone à paroi simple	Maintient la circulation sanguine du cerveau.
Nanoparticules de Fullerene	Réduire les réactions allergiques
nanotube de carbone à base d'échafaudage nanofibres	l'ingénierie tissulaire cardiaque
pARNi (siRNA) encapsulé dans une nanoparticule à base de cyclodextrine	Pour inhiber la production d'enzymes clés dans les cellules cancéreuses
Nanoparticules de gélatine porteuses d'ostéopontine (OPN)	Administré par voie intranasale pour le traitement de l'AVC ischémique
Nanoparticules Polymère à base de poly (D, L-lactitide-co-glycolide) - (PLGA)	Porteur pour l'administration d'insuline chez les patients diabétiques
Argent nanocristallin	Agent antimicrobien pour le traitement des plaies

Annexe 4 : Exemples de Nanomatériaux utilisés en médecine.

Nanomateriaux	Utilisation et principe
Oxyde de graphène	Détecter un très faible taux de cellules cancéreuses (3-5 cellules cancéreuses / ml de sang)
Nanotubes de carbone à paroi simple (NCPS)	Surveiller le taux d'oxyde nitrique dans le sang dans les maladies inflammatoires. Il utilise le principe du signal fluorescent
Nanoflares (1ère approche basée sur la génétique pour détecter les cellules cancéreuses dans le sang)	Activer la détection de cellules vivantes d'ARNm intracellulaire. Il est basé sur le principe de la fluorescence.
Particules de nanoforme d'oxyde de fer recouvertes de protéases pour la détection précoce du cancer	Il peut héberger une tumeur et interagir avec les protéines cancéreuses pour produire des milliers de biomarqueurs qui peuvent être détectés dans l'urine des patients par spectrométrie de masse.
Substrat à matrice d'argent	Séparation sur puce et détection d'agents biologiques tels que les bactéries et les virus dans le sang, l'urine, la salive et les aliments. Il utilise le principe de la spectroscopie Raman à surface améliorée (SERS).
Des nanoparticules d'or enrobées d'anticorps spécifiques contre la grippe A.	Détecter le virus de la grippe dans l'échantillon. Il est basé sur le principe de la diffusion dynamique de la lumière (DLS).
Nanoparticules d'or modifiées avec un anticorps monoclonal anti-hémagglutinine (mAb)	Pour la détection du virus grippal A dans le sang. Il utilise le principe de l'immunosensibilité colorimétrique.
Points quantiques de silicium et nanodiamants fluorescents	Ce sont des nanosondes luminescentes ultra-stables, biocompatibles et non toxiques. Il peut constituer un outil de diagnostic idéal pour la bio imagerie à long terme et également un vecteur non toxique pour l'administration de médicaments
Nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer revêtues de peptide (poly-dopamine)	Pour localiser les grappes de cellules cancéreuses au cours de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de la thérapie du cancer photothermique par irradiation laser dans le proche infrarouge.
[^{18}F]-FAC d'agents d'imagerie par tomographie par émission de positons	Les tumeurs sensibles aux médicaments chimiothérapeutiques apparaissent comme des images lumineuses dans les scanners TEP.
Plateforme de diagnostic moléculaire à base de nanoparticules d'or	Dans le cadre du nanocapteur approuvé par la FDA pour le test génétique de la sensibilité à la warfarine. Il permet de tester d'autres cibles génétiques

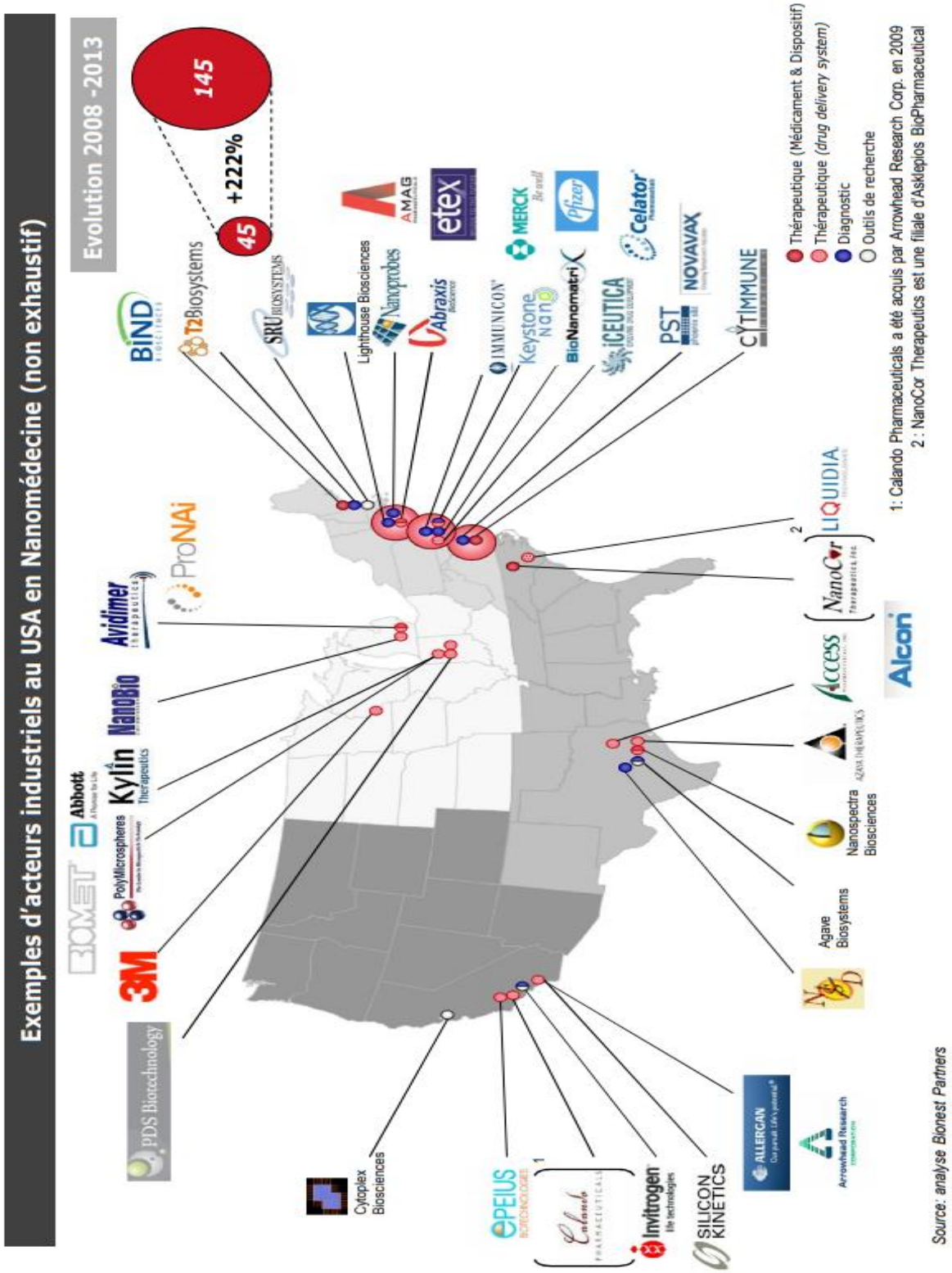
<u>Annexe 5 :</u> Exemples d'entreprises en nanomédecine dont les produits médicaux utilisant des agents nano ont été approuvé par la FDA entre 1990-2008

Fabricant	Nom commercial	Ingrédient actif	Indication	Approbation
Abbott	Tricor	Fénofibrate	Hypercholestérolémie, dyslipidémie mixte, hypertriglycéridémie	2004
Alkopharma	Amphotec	Amphotéricine B liposomale	Aspergillose invasive	1996
Amgen	Neulasta	Pegfilgrastim	Neutropénie associée à la chimiothérapie	2002
Celgene	Abraxane	Paclitaxel lié à la protéine d'albumine	Cancer du sein métastatique	2005
Galen	DaunoXome	Citrate de daunorubicine liposomique	Sarcome de Kaposi associé au VIH	1996
Genentech	Pegasys	Peginterferon alpha-2a	Hépatite B et C	2002
Genzyme	Renagel	Polymère chargé en amine	Contrôle du phosphore sérique chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse	2000
Hoffman La Roche	Mircera	Methoxy PEG**-epoetin beta	Anémie symptomatique associée à la maladie rénale chronique	2007
Janssen	Doxil	Doxorubicine liposomale stabilisée par Pegylated	Sarcome de Kaposi lié au SIDA, cancer de l'ovaire réfractaire, myélome multiple	1995
Lilly	Alimta	Pemetrexed	CBNPC* non squameux, mésothéliome pleural malin	2004
Merck	PegIntron	Peginterféron alfa-2b	Hépatite C	2001
Pacira	Depocyt (e)	Cytosine arabinoside liposomale	Méningite lymphomateuse	1999
Pfizer	Somavert	Antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance humaine pégylé	Acromégalie	2003
Sanofi	Eligard	Formulation à l'acétate de leuprolide et au polymère PLGH	Cancer avancé de la prostate	2002

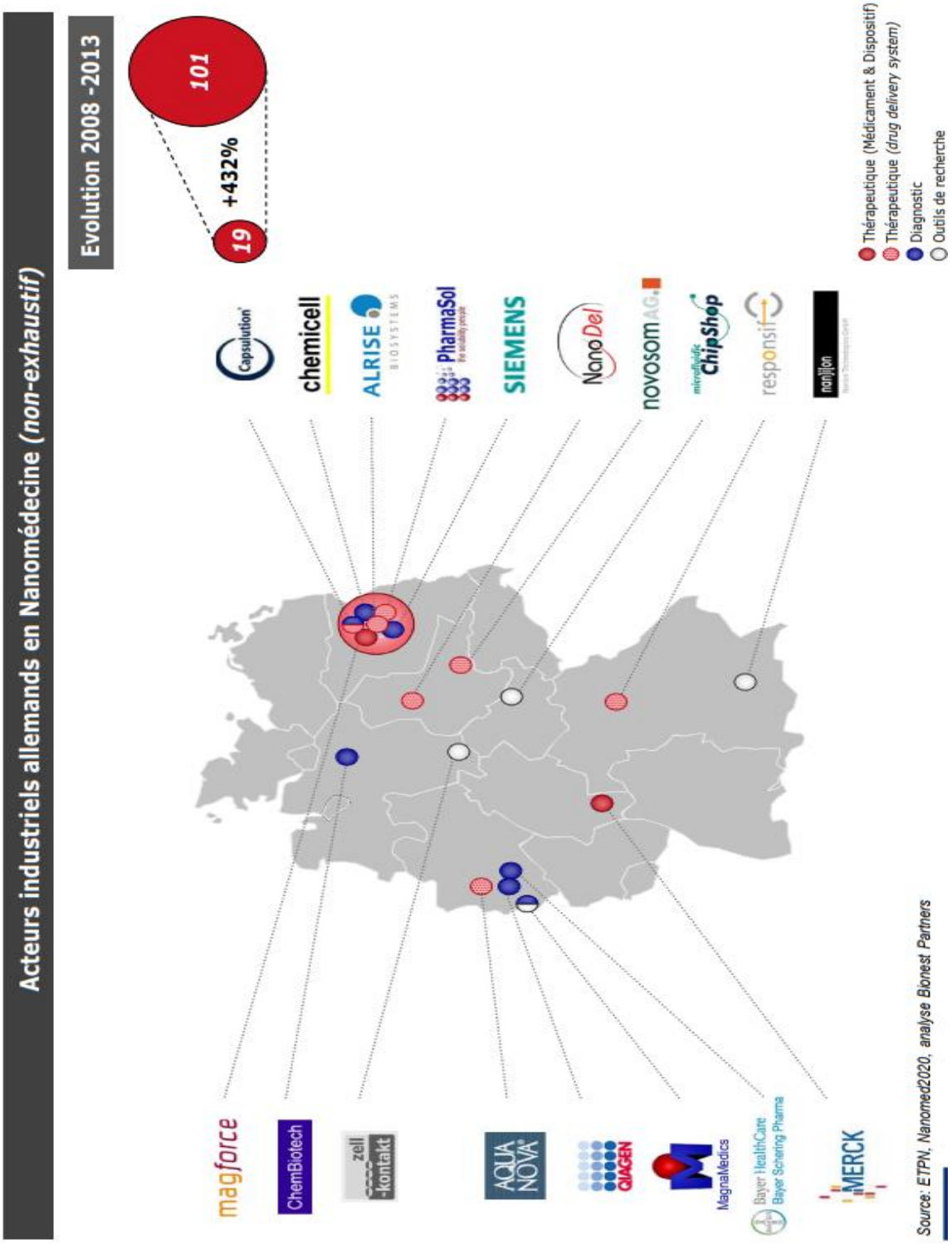
* CBNPC = cancer du poumon non à petites cellules

** PEG = polyéthylène glycol

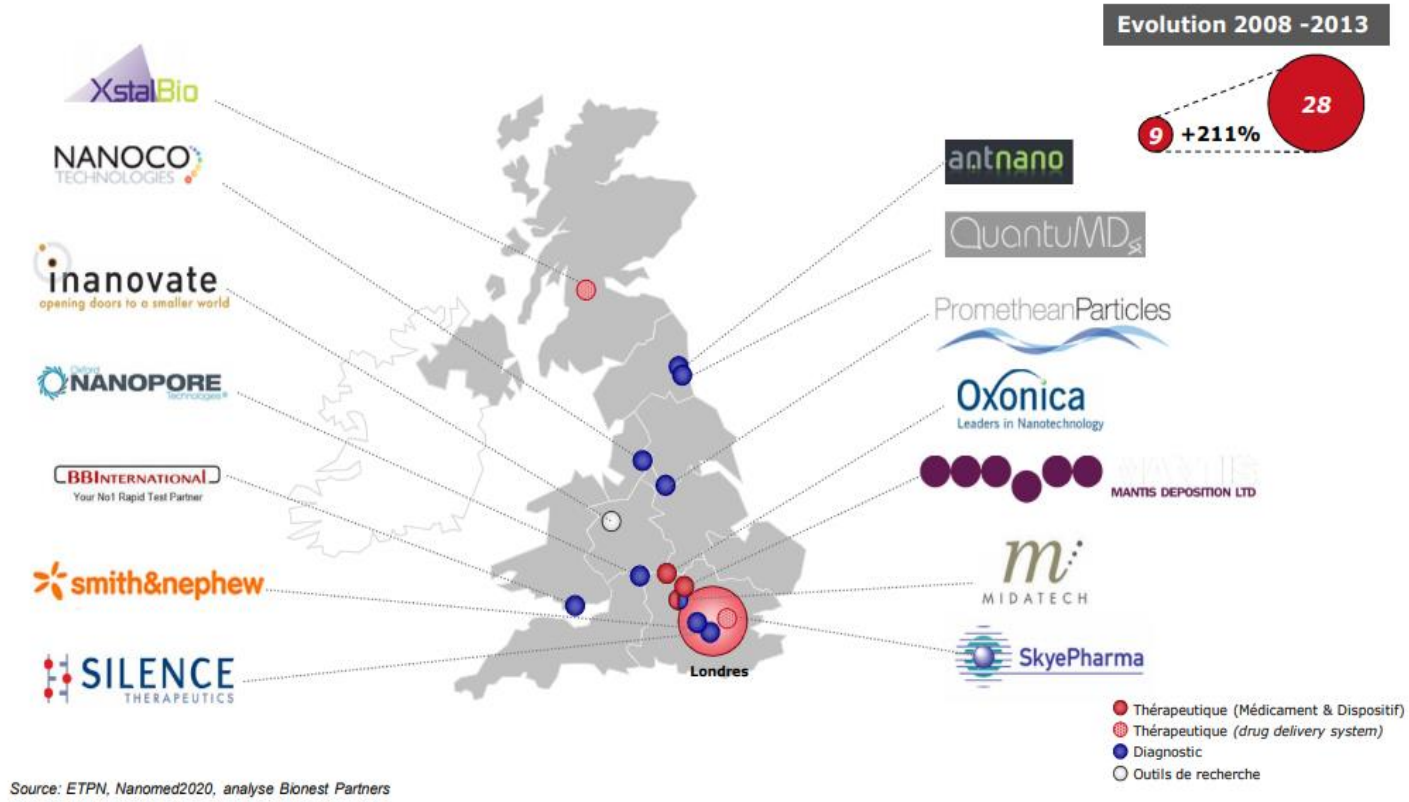
<u>Annexe 6 :</u> Les principaux acteurs industriels en nan nanomédecine aux Etats-Unis



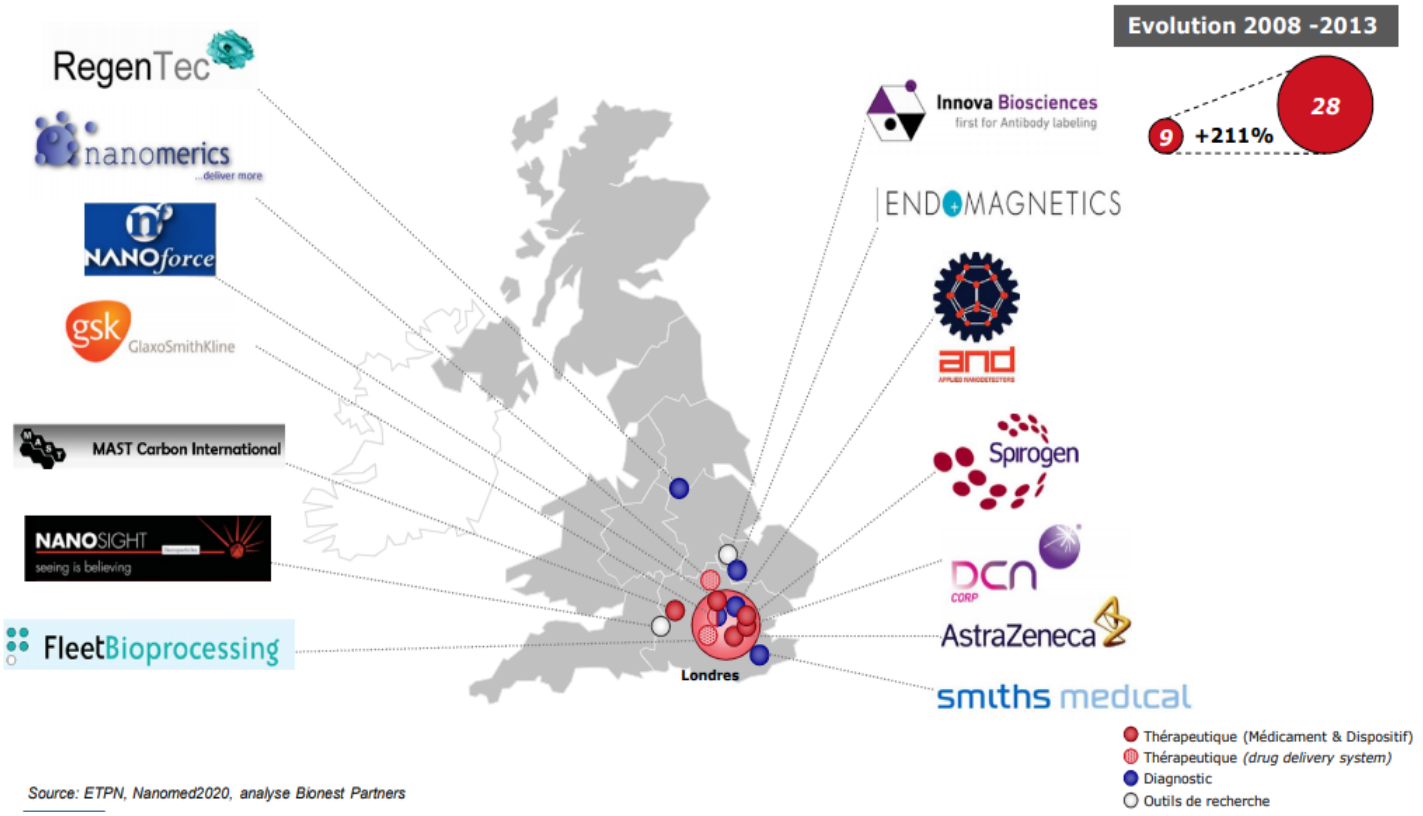
<u>Annexe 7 :</u> Les principaux industriels en nanomédecine en Allemagne



Annexe 8 : Les principaux industriels en nanomédecine en Grande-Bretagne

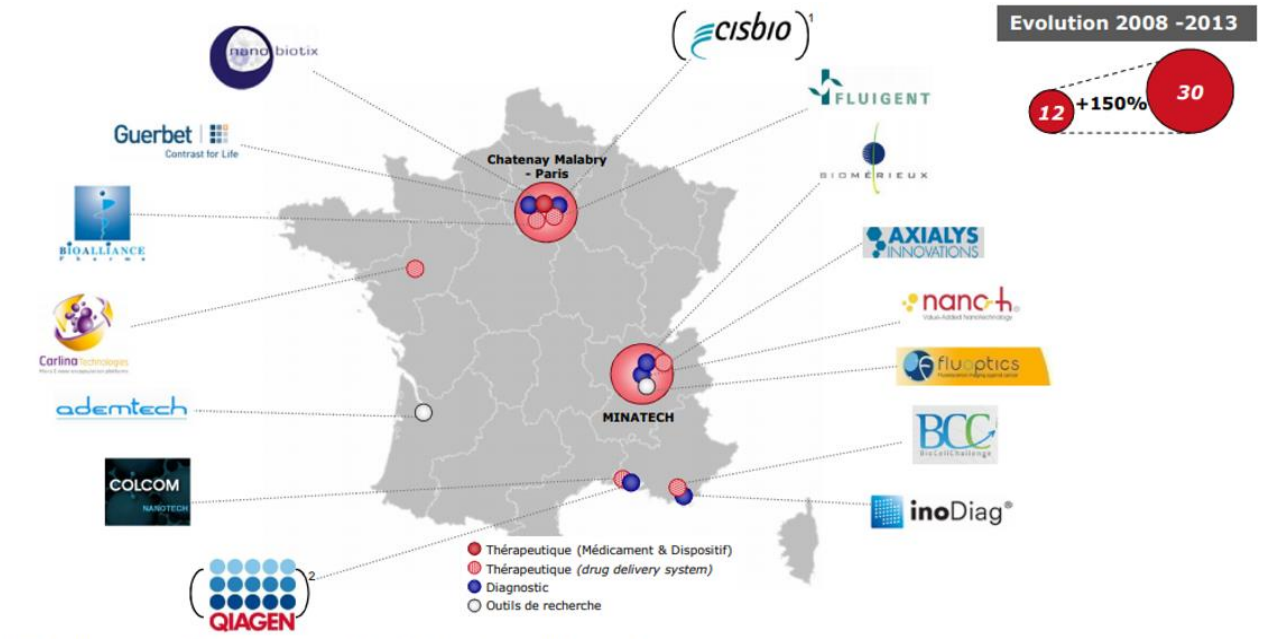


Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

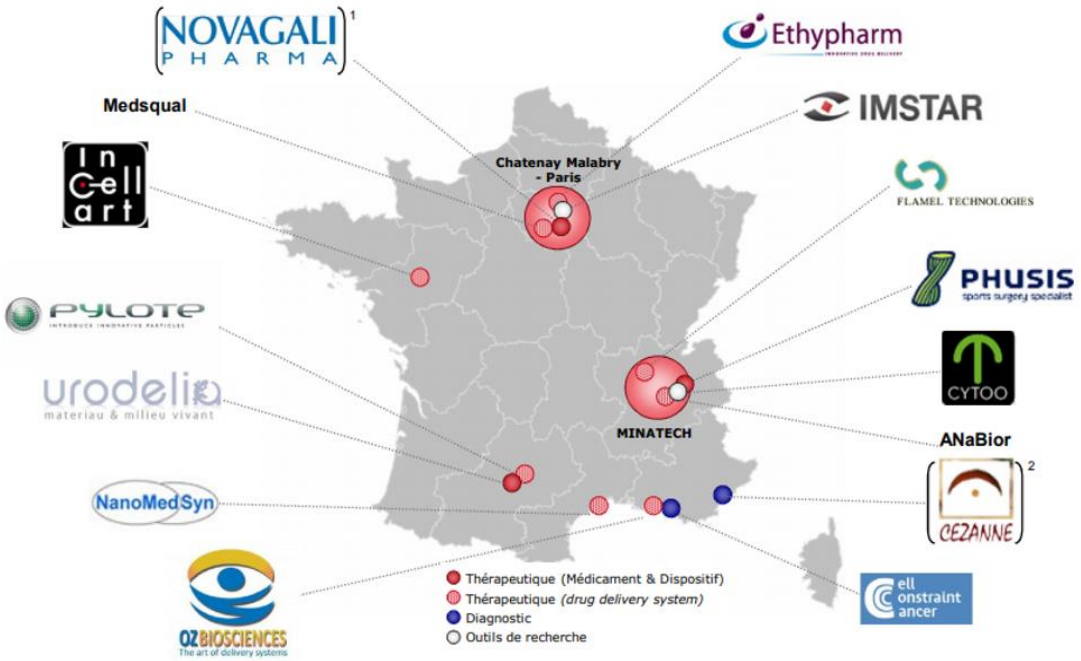


Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

Annexe 9 : les différents acteurs industriels français en France



1: Cisbio a été acquise en avril 2006 par Radiopharma Partners, S.A., et est détenue par IBA depuis mai 2008
2: Ipsogen a été racheté par le groupe Qiagen en 2011 et est devenu Qiagen Marseille en 2013



1: Novagali Pharma a été acquise par Santen Pharmaceuticals en 2011
2: Cezanne a été acquise en 2009 par le groupe ThermoFisher

Source: ETPN, Nanomed2020, analyse Bionest Partners

<u>Annexe 10 :</u> Les projets en nanomédecine financés en 2010 et 2011 par le programme Grand Emprunt

Projet	Région	Etablissement coordinateur	Budget alloué	Date de début	Date de fin	Objectifs
DigiDiag	Alsace	Université de Strasbourg	7,30 M€	01/06/2012	28/02/2018	Développement des laboratoires, sur puces nano/ microfluidiques, miniaturisées et dédiées à une prise en charge de proximité des patients
DIRAN	Auvergne-Rhône-Alpes	CEA Grenoble	2,60 M€	01/09/2012	30/06/2014	Développement d'un prototype fournissant (en moins de 2h) des informations cliniques d'identification et de phénotype de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans un échantillon.
IBFC (Biopiles à Carburant implantables)	Auvergne-Rhône-Alpes	Université Grenoble Alpes	2,20 M€	01/04/2012	31/03/2016	Développement de biopiles fournissant une source d'énergie pour des dispositifs médicaux implantables autonomes.
VIBBnano	Nouvelle Aquitaine	CNRS Aquitaine Limousin (Talence)	2,03 M€	20/03/2012	20/03/2016	Développement d'une imagerie vidéo de nanosystèmes biologiques et bioinspirés.
NanoCTC	Île-de-France	Ecole Normale Supérieure de Cachan	1,50 M€	01/10/2011	30/12/2014	Caractérisation phénotypique et moléculaire de cellules tumorales. Utilisation de nanoparticules photoluminescentes pour la quantification des protéines et acides nucléiques d'intérêt.

BiTum	Auvergne-Rhône-Alpes	CEA Grenoble	1,35 M€	01/11/2011	31/10/2016	Diagnostic précoce du cancer de la prostate par biopsie guidée par imagerie bimodale.
FACSBIOMARKER	Auvergne-Rhône-Alpes	CEA Fontenay-aux-Roses	1,12 M€	01/09/2012	31/08/2017	Identification et validation de biomarqueurs du cancer de la prostate par ARN interférence à haut débit couplée au Tri cellulaire activé par fluorescence
nUCA	Île-de-France	CNRS Paris B	0,73 M€	01/01/2012	31/12/2016	Agents de contraste ultrasonore, nanométriques pour l'imagerie et le traitement médical.