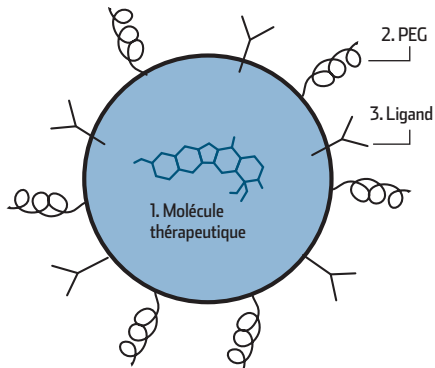


LES NOUVELLES ARMES ANTICANCER

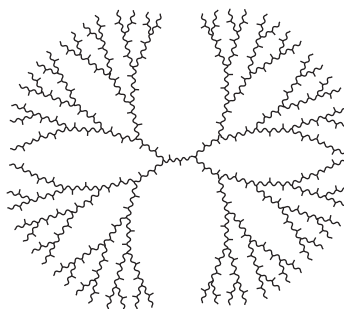


Le principe des nanoparticules

Pour véhiculer un médicament jusqu'aux cellules visées:

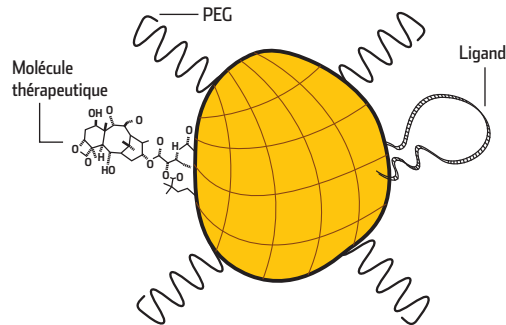
- 1. La molécule thérapeutique** est encapsulée dans une nanoparticule, qui peut faciliter son passage dans le sang (cas des molécules hydrophobes), et s'accumule plus facilement dans les tissus malades;
- 2. Un revêtement de PEG** (polyéthylène glycol) protège la nanoparticule du système immunitaire;
- 3. Des ligands** peuvent être greffés sur la nanoparticule, pour qu'elle se fixe spécifiquement sur les cellules malades.

Certaines formulations permettent de ne délivrer la molécule active qu'à l'intérieur de la cellule.



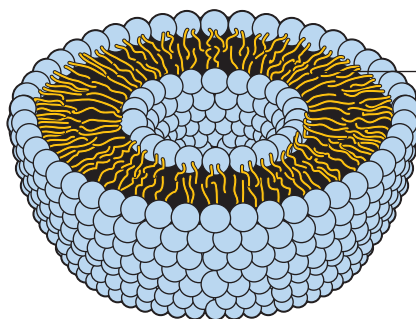
Dendrimère

Macromolécule ramifiée tridimensionnelle, qui peut accueillir et fixer une molécule de médicament.



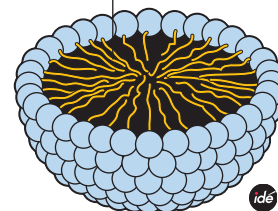
Nanoparticule d'or

Les particules submicroniques en suspension dans un liquide sont greffées avec du PEG et des ligands et transportent la molécule thérapeutique.



Liposome

Vésicule constituée d'un cœur aqueux dans une couronne lipidique.



Micelle

Structure polymère de forme sphérique dont le cœur est hydrophobe et la couronne hydrophile.

Nanotechnologies

FRAPPES MÉDICINALES

Encapsulées dans des nanoparticules, les molécules thérapeutiques peuvent viser sélectivement jusqu'à l'intérieur même des cellules malades. Les essais cliniques ont commencé, notamment pour le traitement des cancers. Le couplage avec des techniques d'imagerie est prometteur.

PAR THIERRY LUCAS

LES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- Traitements ciblés des cellules tumorales
- Maladies infectieuses
- Cardiologie
- Théragnostic : couplage entre imagerie et thérapie

Cible, furtivité, vecteurs... Le vocabulaire des médecins et des chercheurs en pharmacie ressemble parfois étrangement à celui des militaires. Il est vrai que, dans l'objectif de mieux soigner, une nouvelle génération de médicaments tente de viser uniquement les tissus malades, afin d'éviter les « dommages collatéraux ». Pour délivrer la molécule active seulement à l'endroit du corps où elle est utile, les chimistes et biologistes s'appuient sur le développement des nanotechnologies. En embarquant la molécule dans une nanoparticule (un nanovecteur), le médicament est protégé des défenses naturelles du corps – il devient « furtif » – jusqu'au moment où il atteint les tissus visés, les cellules malades, voire l'intérieur même de la cellule. La recherche est foisonnante sur ces « nanovecteurs ». L'équipe de Robert Langer, l'un des chercheurs les plus prolifiques dans ce domaine, au MIT, a même récemment montré que l'on pouvait embarquer deux molécules différentes dans une seule

et même nanoparticule, pour une chimiothérapie combinant deux médicaments.

L'attente est forte : embarquer un médicament dans des nanoparticules permet de limiter les effets secondaires et d'augmenter les doses tout en réduisant la consommation de produits. Mais aussi d'élargir la palette de médicaments candidats. « La première génération, qui date des années 1990, a mis près de trente ans à sortir. Aujourd'hui, ça s'accélère : environ 80 médicaments utilisant des nanoparticules sont en essais cliniques », indique Jean-Marie Devoisselle, professeur à l'Institut Charles-Gerhardt de Montpellier, et expert en nanomédecine à l'Observatoire des micro et nanotechnologies (OMNT).

Reproduire la structure d'une protéine naturelle

Plusieurs types de nanovecteurs cohabitent. La première génération, pour le traitement de certains cancers, était faite de liposomes : des vésicules lipidiques de quelques dizaines ou centaines de nanomètres. Elles réalisent un ciblage dit « passif » : les nanoparticules s'accumulent préférentiellement dans les tissus malades (inflammation, tumeur...), dont le système vasculaire présente des porosités. Une dizaine de médicaments transportés par des nanovecteurs passifs existent aujourd'hui sur le marché. Les études se poursuivent pour accroître cet effet d'accumulation (effet EPR) en jouant sur la composition, la taille, la charge électrique et la furtivité des nanoparticules.

Par ailleurs, de nouvelles espèces de nanovecteurs progressent vers les applications médicales. La start-up japonaise NanoCarrier, qui exploite les travaux de l'équipe de Kazunori Kataoka, à l'université de Tokyo, utilise des micelles : des nanoparticules à base de polymères, d'une vingtaine de nanomètres, dont le cœur hydrophobe accueille une molécule thérapeutique. Plusieurs essais précliniques et cliniques sont en cours pour le traitement de cancers. Des nanocapsules à cœur lipidique, qui fonctionnent sur un principe analogue aux micelles, ont également été mises au point à l'université d'Angers, dans l'unité Inserm d'ingénierie de la vectorisation particulaire. Leur principale caractéristique est de reproduire la structure d'une protéine naturelle, avec des composants chimiques qui sont déjà acceptés par les agences du médicament. « Dans la jungle des nanovecteurs, il importe de sélectionner les composés chimiques qui ont une chance d'être approuvés en essais cliniques », souligne Jean-Pierre Benoît, le directeur du laboratoire. Deux projets d'utilisation des nanocapsules sont en cours, encore au stade préclinique. L'un vise le transport d'éléments radioactifs pour des radiothérapies précisément localisées. L'autre est focalisé sur le traitement du cancer du poumon par chimiothérapie.

Pour augmenter l'efficacité du traitement, de nombreux laboratoires cherchent à créer des méthodes de ciblage actif. L'idée est de greffer sur les nanoparticules des molécules - des ligands (fragments d'anticorps, peptides...) - qui se lient spécifiquement à des récepteurs sur les cellules malades. Bind Biosciences, entreprise fondée en 2006 par des pionniers au MIT, annonçait en janvier l'entrée en essais cliniques de phase I d'une nanoparticule en polymère chargée en docétaxel, substance anticancéreuse. La nanoparticule est conçue pour cibler spécifiquement la membrane de cellules cancéreuses de la prostate. Dans des études précliniques, les chercheurs

ILS ONT MISÉ SUR LES NANOS

NANOCARRIER (JAPON) PAR CIBLAGE



Fondée en 1996

La technologie. Des micelles de quelques dizaines de nanomètres, mis au point à l'université de Tokyo, véhiculent des molécules actives jusqu'aux cellules cancéreuses, et même dans la cellule.

Avancement. Plusieurs formulations sont en essais cliniques de phase I ou II.

MAGFORCE (ALLEMAGNE) PAR MAGNÉTISME

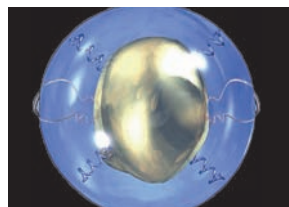


Fondée en 1997

La technologie. Des nanoparticules magnétiques sont injectées dans la tumeur. Quand le patient est placé dans un champ magnétique alternatif, l'échauffement des particules détruit les cellules tumorales.

Avancement. L'utilisation clinique du système, développé à l'origine à l'université de médecine de Berlin, doit démarrer à la fin du 1^{er} trimestre 2011.

CYTIMMUNE SCIENCES (ÉTATS-UNIS) PAR ACCUMULATION

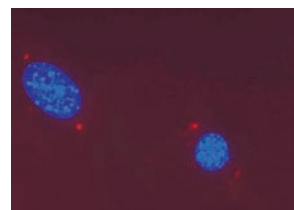


Fondée en 1988

La technologie. Des nanoparticules d'or, protégées pour échapper au système immunitaire, véhiculent un anticancéreux jusqu'aux cellules cibles.

Avancement. L'un des produits, Aurimune, a montré dans des essais cliniques de phase I, l'accumulation spécifique des nanoparticules dans les tissus tumoraux.

NANOBIOTIX (FRANCE) PAR RAYONNEMENT

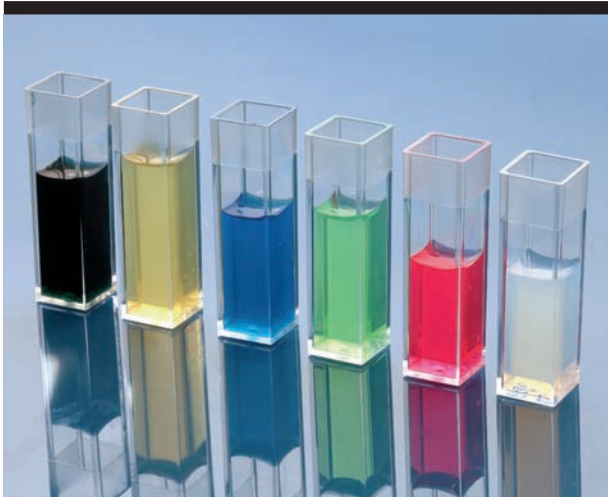


Fondée en 2003

La technologie. La nanoparticule nanoXray, activée après avoir été injectée dans la tumeur, permet d'augmenter localement l'effet des rayons X sans l'augmenter dans les tissus sains. Et donc d'améliorer l'efficacité d'une radiothérapie.

Avancement. La technologie devrait entrer en essais cliniques de dispositif médical (équivalent d'une phase III) fin mars 2011.

Les nanoparticules musclent le rayonnement



CÉRARD COTTET/CEA-LETI

Des nanogouttes organiques, un procédé inventé par le CEA-Leti.

Même sans véhiculer de médicaments, des nanoparticules peuvent améliorer l'efficacité du traitement de certains cancers. Ainsi, la thérapie photodynamique (PDT) est basée sur l'injection de photosensibilisateurs illuminés ensuite par un laser, pour détruire les cellules cancéreuses.

Des nanogouttes organiques, fabriquées par un procédé inventé au CEA-Leti, permettraient d'encapsuler les photosensibilisateurs et de les

délivrer sur les cellules malades. Le projet européen Target-PDT, piloté par le CEA-Leti, avec, entre autres, le fournisseur allemand de systèmes de PDT, Biolitec, vise à valider cette méthode qui doit permettre d'augmenter les doses tout en ménageant les tissus sains. Le même principe guide le français Nanobiotix, dont les nanoparticules démultiplient l'effet des rayons X d'une radiothérapie, dans les cellules cancéreuses où elles s'accumulent.

➔ avaient montré que leur système délivrait 20 fois plus de produit actif sur le site visé que par un traitement traditionnel.

La société américaine CytImmune Sciences, elle, développe des vecteurs à base de nanoparticules d'or. Greffées avec des molécules, elles leur permettent d'échapper au système immunitaire et de cibler les cellules tumorales. L'un de ses produits a terminé les essais de phase 1, qui ont montré l'accumulation des particules dans les sites tumoraux, et leur quasi-absence dans les tissus sains. Toutefois, les essais cliniques sur des ciblage actifs se comptent encore sur les doigts d'une main.

En effet, la stratégie de greffage des nanoparticules a ses limites. D'abord, parce que le nombre de ligands susceptibles de se fixer sélectivement sur des cellules malades est limité. «Il faut identifier de nouvelles cibles, avec les biologistes. Nous y travaillons en particulier pour des tissus cardiaques», indique Elias Fattal, directeur d'un laboratoire de l'université Paris Sud/CNRS (UMR 8612), axé sur la délivrance contrôlée

des médicaments. Par ailleurs, l'élimination des nanoparticules par le corps, sans compter leur éventuelle toxicité, est une question clé... qu'il vaut mieux se poser dès le départ. Enfin, la capacité des nanovecteurs à se fixer uniquement sur les cellules visées n'est pas garantie. «Lorsque l'on passe en phase d'essais cliniques, l'efficacité du ciblage n'est plus très claire!», reconnaît Jean-Luc Coll, chercheur à l'Inserm/université Joseph-Fourier (Grenoble).

Délivrer le médicament par un stimulus extérieur

Malgré tout, le ciblage actif peut se révéler nécessaire, notamment quand il faut délivrer le médicament à l'intérieur de la cellule. L'équipe du professeur Kataoka a ainsi montré tout récemment sur la souris que des micelles pouvaient véhiculer un anticancéreux jusqu'à proximité du noyau de la cellule (sa cible), évitant ainsi la destruction prématurée du médicament. Le ciblage intracellulaire est indispensable pour transporter des petits fragments d'acides nucléiques (siARN), molécules fragiles, qui agissent en bloquant l'expression d'un gène. À partir d'une technologie mise au point au Caltech, l'américain Calando Pharmaceuticals mène des essais en phase 1 avec des nanovecteurs polymères chargés de siARN pour le traitement de tumeurs.

Pour mieux contrôler la délivrance du médicament, une autre stratégie consiste à la déclencher par un stimulus extérieur. Ces chercheurs de l'université de Washington ont inventé une méthode en deux temps. La molécule active est encapsulée dans un liposome, lui-même recouvert d'une couche d'or. Le nanovecteur, hermétique, protège le médicament jusqu'au moment où, sous l'action d'un rayonnement infrarouge, il libère son contenu sur commande. Reste à transposer la procédure in vivo... L'équipe MIT/Harvard Medical School en est au même point avec sa technique, testée in vitro, de contrôle de la délivrance du médicament, activée par un rayonnement UV.

«La libération contrôlée du médicament peut être une solution, si elle est couplée avec une technique d'imagerie médicale», estime Stéphane Roux, professeur à l'université de Franche-Comté, qui travaille sur la synthèse de nanoparticules multifonctionnelles. Par exemple, des particules simultanément agents de contraste pour IRM et nanovecteurs d'un médicament. L'imagerie permet de suivre le trajet des nanoparticules après injection et la libération de la molécule thérapeutique est déclenchée (par rayonnement, chaleur...) quand l'accumulation est optimale dans les cellules visées. Dans le laboratoire d'Elias Fattal (université Paris-Sud), on étudie le suivi des nanovecteurs par échographie, le déclenchement pouvant être commandé par les ultrasons. Ce ne sont donc pas les idées qui manquent, au moins au stade des études préliminaires. Mais pour le passage aux essais cliniques, la sélection est sévère. Car bien des dispositifs chimiques complexes et sophistiqués perdent de leur efficacité lors des tests sur l'homme. ■



usinenouvelle.com

Faites le point sur le marché français des nanomédicaments.