

La nanomédecine prend corps

MÉDECINE | Utiliser des assemblages de particules minuscules comme vecteurs de médicaments ou comme outils d'imagerie se concrétise peu à peu. Une cinquantaine d'essais cliniques sont en cours dans le monde

FLORENCE ROSIER

Le préfixe nano engendre des macro-budgets de recherche !», observe Patrick Boisseau, responsable du programme « nanomédecine » au Commissariat à l'énergie atomique (CEA). En attestent les initiatives et les investissements massifs, notamment aux Etats-Unis, consacrés à ce fascinant domaine de recherche – à l'interface entre le monde de la physique, de la chimie et de la biologie.

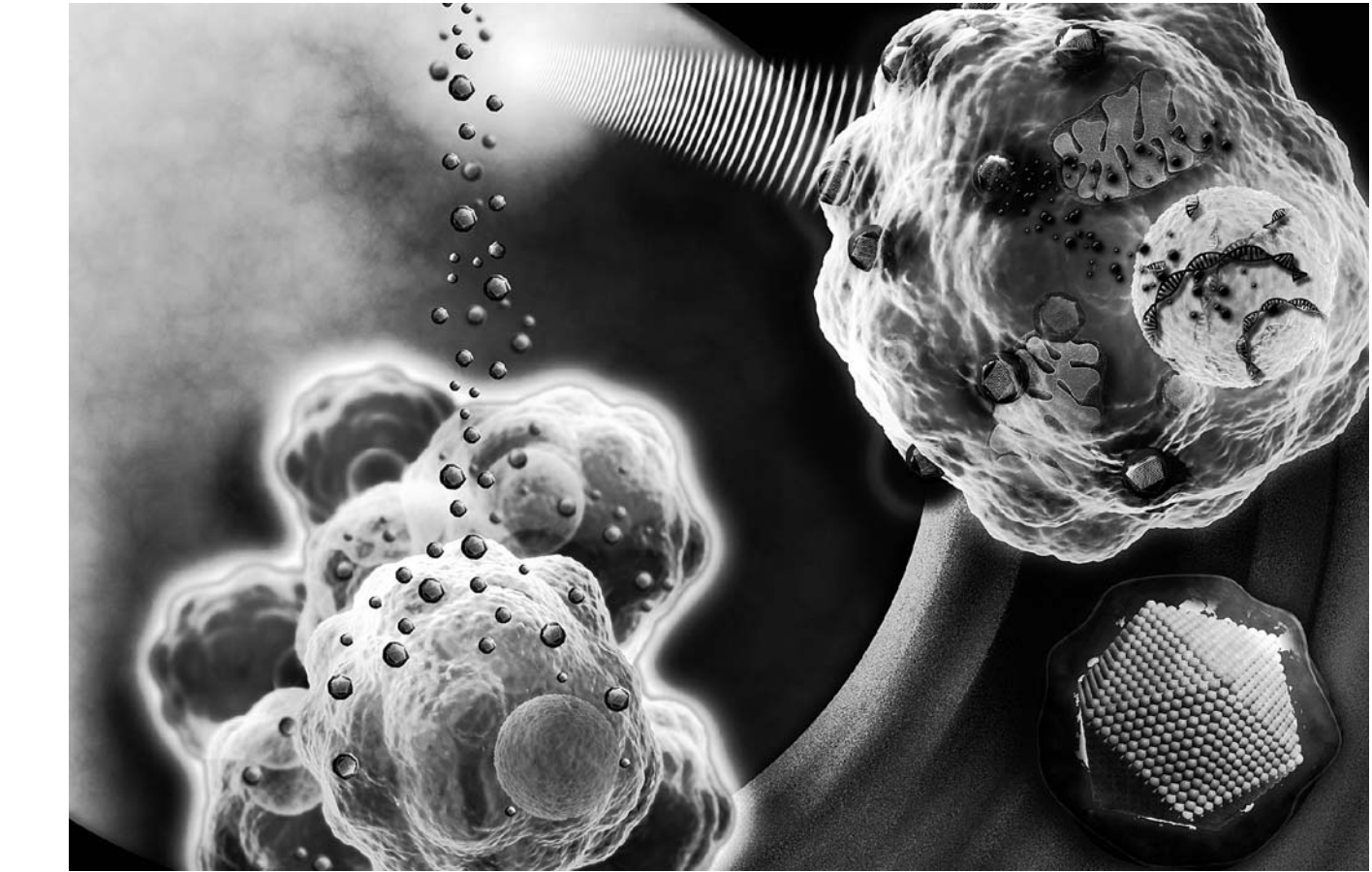
Depuis les années 2000, les nanotechnologies s'intéressent aux procédés de fabrication et aux applications potentielles des structures de taille nanométrique, c'est-à-dire de l'ordre du milliardième de mètre (10^{-9} m) – mille fois inférieur au diamètre d'un cheveu. Un domaine en plein essor dans le secteur de la santé, qui veut mettre à profit « les propriétés biologiques, optiques, électroniques et magnétiques uniques des nanoparticules, directement liées à leur taille, leur forme et leur chimie de surface », a expliqué le professeur Warren Chen, de l'université de Toronto, lors d'une Journée de la nanomédecine organisée à la faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, à Paris, le 25 novembre.

Vingt-deux nanomédicaments sont approuvés aux Etats-Unis. En France, un premier essai clinique va démarrer en cancérologie

« Au total, une cinquantaine d'essais cliniques utilisant des nanoparticules sont en cours à travers le monde », recense le professeur Boisseau. Vingt-deux nanomédicaments sont approuvés aux Etats-Unis. En France, un premier essai clinique va commencer en cancérologie. « La qualité des recherches académiques françaises, en termes de publications et de brevets, est de niveau international. Mais en termes de valorisation, la France accuse un retard important par rapport aux Etats-Unis », analyse-t-il.

« Les nanoparticules sont des architectures sophistiquées de l'infiniment petit, explique Elias Fattal, professeur de pharmacotechnie à la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry (Hauts-de-Seine), qui dirige un laboratoire du CNRS pionnier dans ce domaine, avec plus de vingt brevets obtenus sur des nanoparticules au cours des trois dernières années. Leur cœur est constitué de polymères organiques ou de lipides autoassemblés et biodégradables. » Ce cœur sert souvent de « réservoir » pour des médicaments. Les nanoparticules sont alors des « nanovéhicules » qui transportent ces molécules actives jusqu'à leur cible d'action, par exemple une tumeur. En sus, elles peuvent aussi porter à leur surface des marqueurs qui reconnaissent les cibles visées.

« Au CEA, les nanoparticules que nous développons ne contiennent que des molécules organiques connues, déjà autorisées par la Food and Drug Administration (FDA) américaine : en 24 à 48 heures, elles sont digérées et éliminées par le petit animal », explique le professeur Boisseau. Une condition sine qua non selon lui pour des nanoparticules destinées à des administrations répétées, à l'heure où les nanotechnologies font débat en raison de leurs risques mal connus pour la santé. Les nanomédicaments sont soumis aux mêmes contraintes et contrôles que les médica-



Cette vue d'artiste présente des nanoparticules mises au point par la société Nanobiotix, renfermant des cristaux d'oxyde d'hafnium qui renforcent l'efficacité de la radiothérapie contre les cellules tumorales (en haut à droite) chez la souris.

NANOBIOTIX

ments classiques, en termes de toxicologie. Mais l'Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé a émis, en septembre 2008, des recommandations particulières pour les nanomédicaments. « La question de l'élimination des particules métalliques doit être suivie de près lors d'un traitement chronique, par exemple en cancérologie », insiste le professeur Fattal.

« En 2005 nous partions de pas grand-chose dans ce domaine, se souvient le P^r Boisseau. Aujourd'hui, le CEA détient douze brevets autour des nanoparticules, les Lipidots, pour des applications en chimio-, radio- ou photothérapie et en vaccinologie, mais aussi en imagerie médicale. »

Les principales applications concernent la cancérologie et les maladies infectieuses. Les promesses des quelques nanomédicaments déjà sur le marché en cancérologie ont-elles été tenues ? Pour le professeur Laurent Zelek, oncologue au CHU Avicenne, à Bobigny (Seine-Saint-Denis), le bilan est contrasté. Selon lui, seuls les plus récents, comme le nab-paclitaxel, apportent une efficacité supérieure et une tolérance nettement meilleure par rapport aux cytotoxiques classiques. Mais en France ce médicament n'est pas disponible pour des raisons réglementaires liées à son remboursement. Ce qui pose aussi la question du modèle économique de ces

médicaments innovants, souvent très coûteux.

Les nanoparticules ouvrent aussi le vaste champ de l'imagerie moléculaire en cancérologie. Leur cœur est alors rempli d'agents de contraste, tandis que leur surface porte des marqueurs spécifiques de récepteurs tumoraux. Il est aussi possible de combiner approches diagnostique et thérapeutique. Ce concept très novateur de « théranostique » ouvre des « horizons fantastiques », selon le professeur Fattal, notamment pour le suivi thérapeutique ou pour l'activation de la libération d'un médicament par une élévation légère de la température ». Un cheval de Troie à l'échelle nanométrique. ■

« Renforcer la puissance de la radiothérapie »

LE PROFESSEUR Eric Deutsch exerce au département de radiothérapie oncologique et à l'unité des essais précoces de l'Institut Gustave-Roussy (IGR), à Villejuif (Val-de-Marne). Entretien.

Quelles sont les applications thérapeutiques de la nanomédecine en cancérologie ?

La nanomédecine fait appel à une « constellation » de nanoparticules de compositions chimiques et de fonctions variées. La plupart sont des « nanovecteurs » chargés en médicaments, qu'elles transportent jusqu'au cœur de leur cible : la cellule tumorale. Pour les guider, on peut incorporer à leur surface des molécules capables de se lier à un « récepteur » porté par les cellules tumorales.

Mais on peut aussi utiliser la capacité spontanée de certaines nanoparticules à s'accumuler dans les foyers tumoraux. En concentrant les molécules thérapeutiques au cœur des foyers tumoraux, ces nanoparticules augmentent leur efficacité, en diminuant leur toxicité à l'égard des tissus sains. « Boosté », un anticancéreux classique peut ainsi connaître une « nouvelle vie ».

Où en est le développement de cette approche thérapeutique ?

Une poignée de nanomédicaments sont déjà sur le marché en cancérologie. Ce sont des nanoparticules organiques, constituées de liposomes, qui transportent passivement jusqu'à la tumeur un anticancéreux classique : paclitaxel, doxorubicine... Les nanomédicaments récents de ce type ont une toxicité réduite et une efficacité légèrement accrue par rapport à la chimiothérapie classique.

L'autre approche, l'utilisation de nanoparticules chargées en anticancéreux guidées vers la tumeur par un marqueur de surface, est développée par un grand nombre de laboratoires à travers le monde. Elle est en cours de validation expérimentale chez l'animal.

Les nanoparticules peuvent-elles constituer le principe actif du médicament ?

Oui. Leurs propriétés physiques sont alors mises à profit pour un effet thérapeutique. C'est l'approche de la société allemande Magforce, qui a développé une nanoparticule chargée en particules magnétiques (oxyde de fer).

Une fois injectée dans la tumeur, elle vibre sous l'effet d'un champ magnétique : cette vibration dégage de la chaleur, qui brûle les cellules tumorales. Les autorités sanitaires européennes ont approuvé ce dispositif, qui donne de bons résultats dans certains glioblastomes.

Une autre approche est développée par la société française Nanobiotix : l'enjeu est de renforcer la puissance destructrice de la radiothérapie dans les cellules tumorales, tout en diminuant sa toxicité pour les tissus sains.

Ces nanoparticules renferment des cristaux d'oxyde d'hafnium, qui majorent le dépôt d'énergie des rayons X. D'où la formation de radicaux libres dans les cellules tumorales, et leur destruction. Avec Nanobiotix, notre laboratoire Inserm à l'IGR a démontré la validité de cette approche chez des souris greffées avec des tumeurs humaines : ce traitement induit une régression complète de la masse tumorale, tout en augmentant la survie. Un essai clinique, que nous coordonnons avec le docteur Sylvie Bonvalet, va permettre d'évaluer cette approche chez l'homme. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR F. R.

Le sort de la sonde russe Phobos-Grunt reste incertain

Le satellite, qui devait prélever un échantillon sur une lune de Mars, n'a pas quitté l'orbite terrestre. Le contact est intermittent

C'est un feuilleton à rebondissements dont les autorités spatiales russes ne goûtent pas le suspense : la sonde Phobos-Grunt, lancée le 9 novembre depuis Baïkonour et qui devait théoriquement rejoindre une des deux lunes de Mars, Phobos, n'a toujours pas quitté la banlieue terrestre. Elle joue à cache-cache avec les antennes russes et européennes, qui tentent de reprendre le contact. Chaque orbite, parcourue à la vitesse sidérante de 8 km par seconde, la rapproche de la haute atmosphère, dans

laquelle elle finira par se disloquer à brève échéance (quelques semaines) si rien ne vient modifier sa course.

Alors que l'avis de décès était presque prononcé à Moscou par l'agence spatiale Roskosmos, mardi 22 novembre, l'espoir a resurgi à Perth, en Australie, où une antenne de l'Agence spatiale européenne (ESA), modifiée pour l'occasion, était parvenue à échanger avec la sonde un bref message informatique concocté par la firme russe NPO Lavotchkine, responsable de la mission. Las, le temps de passage au-dessus de

Perth (moins de dix minutes) a été trop court pour que les signaux envoyés aient eu vraiment le temps de reprendre en main le destin de Phobos-Grunt.

Le centre russe de Baïkonour a, de son côté, réussi à récupérer des données de télémétrie renvoyées par la sonde. Ce qui rassure les ingénieurs russes, c'est que, si son pointeur d'étoiles semble défaillant, elle continue à s'orienter correctement par rapport au Soleil pour récupérer de l'énergie. Ce qui les inquiète, c'est que le temps est compté. « C'est une course

contre la montre », commente Jean-Pierre Bibring (Institut d'astrophysique spatiale d'Orsay), responsable d'une des expériences embarquées sur Phobos-Grunt. Le Français regrette le temps où la Russie avait encore les moyens de ses ambitions spatiales. « Il y avait jusqu'à huit navires disposés sur les océans, avec des antennes sur pivot pour garder par tous les temps le contact avec les sondes, se souvient-il. Ils n'ont plus rien de tout cela. »

L'ESA a aussi mobilisé ses antennes de Maspalomas, aux Canaries, pour deman-

der à la sonde de rehausser son orbite. Pour l'instant sans succès, dit-on à l'ESOC, le centre de contrôle des satellites européens basé à Darmstadt, en Allemagne.

De son côté, la mission américaine Mars Science Laboratory, qui doit poser sur Mars un gros rover, Curiosity, a démarré sous les meilleurs auspices : la fusée Atlas a parfaitement lancé son passager, samedi 26 novembre. Mais le plus délicat est à venir : l'atterrissage sur la Planète rouge, prévu entre les 6 et 7 août 2012... ■

HERVÉ MORIN