

Nanomédicaments et Médecine Personnalisée

Patrick COUVREUR, Institut Galien, Université Paris-Saclay

L'application des nanotechnologies au domaine biomédical (la nanomédecine) a ouvert des perspectives nouvelles en thérapeutique (les nanomédicaments) ainsi que dans le domaine du diagnostique *in vitro* (lab on chips) ou *in vivo* (nanoimagerie). Dans le domaine thérapeutique, l'administration intraveineuse de nanomédicaments (principe actif délivré à l'aide d'un nanovecteur) aboutit généralement à une clearance plasmatique rapide due à l'opsonisation et à la capture des nanovecteurs par les macrophages du foie, de la rate et de la moëlle (Système des Phagocytes Mononucléés SPM). Même si la biodistribution hépatosplénique des nanomédicaments permet le traitement de pathologies hépatiques sévères comme le carcinome hépatocellulaire (le Livatag^R, nanoparticules polymères chargées en doxorubicine est actuellement en fin d'essai clinique de phase III), elle constitue néanmoins un handicap pour toutes les autres applications thérapeutiques. Une solution a été trouvée à ce problème grâce au recouvrement de la surface des nanoparticules à l'aide de polymères hydrophiles et flexibles qui, comme les polyéthylène glycols (PEG), inhibent le processus d'opsonisation par répulsion stérique et réduisent ainsi la clearance plasmatique et la capture par le SPM. Cette approche permet aux nanomédicaments de séjourner plus longtemps dans la circulation générale et de passer la barrière endothéliale par extravasation au niveau des tissus caractérisés par une réaction inflammatoire, résultant d'une pathologie infectieuse ou néoplasique ou même d'une maladie auto-immune. Cet effet de perméabilisation et de rétention tissulaire (appelé aussi effet EPR pour « Enhanced Permeability and Retention Effect ») des nanomédicaments a ouvert d'immenses espoirs, principalement dans le domaine de l'oncologie. Testés sur de nombreux modèles pré-cliniques, ces nanovecteurs dits « furtifs » (car non reconnus par le SPM) ou encore « PEGylés » (car recouverts de PEG) se sont avérés extrêmement efficaces avec une activité anticancéreuse décuplée par rapport aux médicaments administrés sous une forme libre. Cette stratégie a abouti notamment à la mise sur le marché du Doxil^R, liposomes PEGylés chargés en doxorubicine, possédant plusieurs indications en oncologie. Si les nanomédicaments PEGylés permettent, en général, de réduire significativement la toxicité des composés anticancéreux encapsulés, leur activité pharmacologique semble, en revanche, très variable en fonction des patients et l'effet EPR n'est pas observé systématiquement chez ceux-ci, comme il l'était sur les modèles murins précliniques. Il y a plusieurs raisons à cela : (i) la présence d'une pression interstitielle tumorale qui s'oppose à la diffusion des nanomédicaments dans les tumeurs, (ii) la production d'une matrice extracellulaire qui réduit l'imprégnation tumorale aux espaces perivasculaires, (iii) l'irrégularité de la néovascularisation en fonction des patients, ainsi que (iv) l'état de nécrose, d'hypoxie ou de croissance tumorale, autant de paramètres qui peuvent varier d'un patient à l'autre, voir pour un même patient, en fonction de l'évolution de la pathologie.

L'utilisation des nanomédicaments en thérapeutique requiert donc d'avoir recours à une médecine personnalisée afin de pouvoir vérifier, avant ou pendant traitement, la bonne accessibilité du nanomédicament vis-à-vis du tissu cible. Or, il est aujourd'hui possible de développer des systèmes nanométriques couplés à des agents de diagnostique, comme les sondes fluorescentes en proche infra-rouge, les agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (gadolinium ou nanoparticules à base d'oxydes de fer) ou par ultrasons (perfluorocarbones), les radionucléides (18-fluorodeoxyglucose, In-111 et Tc-99m) pour la tomographie par émission de positons, la tomodensitométrie ou la tomographie par émission monophotonique. Notons que certaines nanoparticules inorganiques possèdent également des capacités d'imagerie intrinsèque, comme les USPIO (« Ultra Small Particles of Iron Oxide »). Administrés avant le traitement par nanomédicaments, ces nanoimageurs permettront

d'évaluer patient par patient : (i) l'état physiopathologique du tissu cible, (ii) d'établir l'existence (ou pas) d'un effet EPR, (iii) de collecter ainsi une information prédictive concernant l'accessibilité (ou la non accessibilité) d'un nanomédicament vis-à-vis de la cellule ou du tissu pathologique et (iv) de décider si le patient est éligible (ou non) autrement envisagé.

Très récemment, dans le but d'améliorer la sensibilité et la précision du diagnostique ainsi que l'efficacité du traitement, l'idée a émergé qu'il devrait être possible de combiner au sein d'un même nano-objet, un élément à visée thérapeutique avec un autre à visée d'imagerie. Le terme « nanotheragnostique » a donc été proposé pour décrire une classe de nanomédicaments qui intègre simultanément une fonctionnalité d'imagerie et de thérapeutique. Ces nouveaux nanomédicaments permettent le suivi non invasif et en temps réel de la biodistribution du nanomédicament, de la libération du principe actif au niveau de la cible biologique et de l'évolution de la maladie, ce qui permet d'avoir une information utile concernant l'efficacité du traitement. Le suivi longitudinal de chaque patient va donc permettre de décider de l'arrêt ou de la poursuite du traitement en fonction de l'évolution observée. Un tri pourra donc être fait entre les patients susceptibles de continuer à bénéficier d'un traitement par nanomédicaments et les autres qui relèveront plutôt d'un traitement conventionnel par radio- ou chimiothérapie. De plus, la visualisation de la biodistribution et l'accumulation potentielle dans des tissus/organes sains permettront de prévenir des risques toxicologiques éventuels, en adaptant le traitement, les doses et le schéma d'administration afin d'obtenir la meilleure balance bénéfices/risques. Grâce aux progrès considérables dans le domaine de la chimie des matériaux associée à la conception de nouvelles nanotechnologies multifonctionnelles, de très nombreux nanotheragnostiques innovants, astucieux mais parfois très sophistiqués ont été proposés. Malheureusement, beaucoup d'entre eux n'ont que peu de chances d'atteindre le stade clinique en raison de leur profil toxicologique et de l'absence de données détaillées concernant leurs biocompatibilité et biodégradabilité. L'utilisation des quantum dots, particules d'or colloïdal, nanodiamants et même particules d'oxyde de fer pour des administrations répétées font, en effet, encore débat.

La construction de nanovecteurs équipés de ligands (peptides, anticorps, petites molécules), choisis pour interagir avec des antigènes identifiés comme des marqueurs spécifiques des cellules à traiter, est un autre aspect de la médecine personnalisée. La reconnaissance de la cellule cible par le nanomédicament se fait alors selon le modèle de reconnaissance bien connu de type « clé-serrure », bien que dans la réalité, la capture cellulaire d'un nanovecteur obéisse aussi à des processus stochastiques où interviennent, à la fois, les phénomènes de diffusion dans des milieux complexes et la probabilité statistique pour un ligand immobilisé à la surface d'une nanoparticule de rencontrer son récepteur. Par ailleurs, il est important de rappeler que les modifications apportées à la surface des outils de vectorisation sont souvent délicates et subtiles. L'utilisation de la chimie « click » ou des interactions avidine biotine permettent, toutefois, à partir d'un nanotemplate de décorer les nanovecteurs avec le ligand correspondant au marqueur tumoral, exprimé dans telle ou telle pathologie et pour tel ou tel autre patient. Mais la nécessité d'adapter la surface du nanovecteur devient encore plus compliquée lorsque chez un même patient la nature de la cible biologique change en raison de l'hétérogénéité génétique des cellules au sein d'une même tumeur ou lorsqu'un traitement fait évoluer la nature des marqueurs tumoraux. Développer des plate-formes nanoparticulaires adaptables et versatiles utilisant une chimie de conjugaison facile, rapide et robuste permettra, sans doute, de relever le défi de nanomédicaments plus efficaces car personnalisés.

D'une manière générale, les concepts et les outils pour le développement de nanomédicaments personnalisés existent et beaucoup d'entre eux ont été validés au niveau préclinique. Aucun d'entre eux ne fait, en revanche, encore l'objet d'essais cliniques avancés car la complexité physico-chimique des agents nanothérapeutiques et les protocoles requis pour leur synthèse rendent souvent leur préparation à grande échelle difficile, dans un environnement réglementaire particulièrement contraint. Les aspects toxicologiques devront également être approfondis avant de pouvoir envisager une application à large échelle en médecine humaine.