

Les applications thérapeutiques et médicales

Dominique Masset
Pharmacien
toxicologue, chef
du Département
toxicologie de
l'Afssaps

Le Comité des médicaments à usage humain de l'European Medicines Agency (EMA), basé à Londres, a défini la nanotechnologie comme la production et l'application de structures, de dispositifs et de systèmes, caractérisée par la forme et la taille de matériaux à l'échelle nanométrique allant du niveau atomique (situé à environ 0.2 nm) jusqu'à environ 100 nm.

La nano médecine est définie comme étant une application des nanotechnologies dans le but de traiter ou de prévenir les maladies ou d'établir un diagnostic médical. Actuellement, les principales utilisations des nano-objets dans le domaine des soins sont essentiellement la vectorisation des médicaments, l'imagerie médicale, le transport des gènes (thérapie génique), la délivrance des vaccins et le traitement hyperthermique des tumeurs.

Les nanoparticules se développent également dans d'autres secteurs de produits de santé comme les dispositifs médicaux (prothèses, pansements...), l'ingénierie tissulaire, les réactifs de diagnostic *in vitro* et *in vivo* et les cosmétiques.

Les différentes classes de nanoparticules utilisées dans les soins en médecine

Les nano-objets biodégradables

Ils se caractérisent par leur propriété à pouvoir être métabolisés et/ou dégradés par l'organisme.

Les nano-émulsions et liposomes

Les émulsions sont constituées d'un mélange huile dans eau : elles se définissent par des substances qui stabilisent la taille et la forme des particules. Les liposomes sont des systèmes colloïdaux vésiculaires, biocompatibles et biodégradables, composés d'une ou plusieurs bicouches de phospholipides. Ils sont utilisés comme vecteurs permettant d'améliorer l'efficacité et la sécurité des principes actifs médicamenteux [31].

Les nanostructures à base de polymères

Les polymères sont de longues chaînes moléculaires obtenues par la répétition d'une molécule ou structure moléculaire appelée monomère. Ces polymères forment une matrice sur laquelle sont liées les molécules de principes actifs. Ainsi les molécules de principes actifs sont libérées au fur et à mesure de la dégradation du polymère dans l'organisme [31].

En fonction des différentes compositions et des différentes méthodes de préparation des chaînes de polymères, on distingue les micelles, les nanosphères, les nanocapsules et les polysomes, qui se caractérisent par leurs structures et des propriétés physico-chimiques différentes [29].

Les nanoparticules non biodégradables

Il s'agit principalement de nano-objets métalliques, dont l'échelle nanométrique va modifier les propriétés idoines du métal qui les compose, comme les nanoparticules d'oxydes de fer (15-60 nm) qui possèdent des propriétés super-paramagnétiques. L'or massif n'a pas de propriétés catalytiques particulières, mais sous forme de nanoparticules il possède des propriétés intéressantes utilisables dans les réactions d'oxydation du monoxyde de carbone (CO). Ce changement de propriétés électroniques des agrégats d'or est dû à la taille des particules [27]. Elles possèdent des propriétés optiques et chimiques intéressantes : elles sont utilisées en thérapeutique et en imagerie biomédicale.

Les nanoparticules de métal sont développées dans la réparation des tissus, la vectorisation des médicaments, dans l'imagerie en résonance magnétique et dans l'hyperthermie des tumeurs malignes. Leur taille, leur charge et leur surface chimique influencent fortement leur biodistribution.

Les nanoparticules d'or sont une nouvelle catégorie de nanoparticules sphériques constituées d'un noyau qui, du fait de sa taille, possède une polarité électrique, recouvert d'une fine coquille d'or. Elles peuvent être recouvertes de dextran (sucre de haut poids moléculaire) de phospholipides ou autres composants afin d'inhiber leur agrégation et d'améliorer leur stabilité. Ces particules peuvent être utilisées comme agents de ciblage actifs ou passifs

Le cas spécifique des puits quantiques : Ils sont constitués d'un noyau composé d'éléments semi-conducteurs. Ce noyau est recouvert d'une couche qui le protège de l'oxydation et augmente sa photoluminescence. Sa surface peut être recouverte de ligand où peuvent être inclus des substances médicamenteuses, des anticorps, des peptides. Cette partie représente l'élément de ciblage et va déterminer leur mode d'entrée cellulaire et leur localisation intracellulaire.

La vectorisation de médicaments : stratégie vectorielle d'approche thérapeutique

Le principe de vectorisation permet de transporter une substance pharmacologiquement active vers sa cible tout en diminuant les effets délétères que peut avoir cette substance sur le reste de l'organisme ; ainsi cette vectorisation permet simultanément une amélioration de l'efficacité du traitement tout en en diminuant la toxicité. Parmi ces différents types de vectorisation, des médicaments sont déjà commercialisés ou font l'objet d'essais cliniques. Ce sont essentiellement des anticancéreux vectorisés et conçus pour cibler les cellules cancéreuses. De nombreux médicaments vectorisés sont en cours de développement ou de recherche : les

Les références
entre crochets renvoient
à la bibliographie p. 77.

principes actifs sont conjugués à des grandes chaînes moléculaires pour former des réservoirs de taille nanométriques (indométacine, 5 FU), ou conjugués à des nanoparticules magnétiques pour orienter leur transport vers l'organe cible sous l'action d'un champ magnétique externe [24, 17].

Les principaux objectifs de la vectorisation des médicaments sont de :

- permettre la distribution de molécules actives uniquement au site d'action sans affecter les tissus sains comme les spécialités Ambisome® ou Daunoxone®, utilisées dans le traitement des tumeurs cancéreuses ;
- faciliter le franchissement de certaines barrières physiologiques comme la barrière hémato-encéphalique, et de certains types de cellules ;
- administrer des médicaments par d'autres voies que la voie traditionnelle, par exemple l'administration de l'insuline par voie orale au lieu de la voie sous-cutanée ;
- améliorer la cinétique des principes actifs dans l'organisme pour qu'ils ne soient pas trop vite éliminés ;
- permettre l'éviction d'excipients entraînant des effets secondaires graves et obligeant l'administration d'un traitement préventif afin de les atténuer, comme le Crémophor, excipient utilisé pour solubiliser des principes actifs difficilement solubles et en améliorer l'absorption [31, 24].

Il existe trois générations de ce type de vecteurs.

Les vecteurs de 1^{re} génération

Ces vecteurs de 1^{re} génération (dits à tropisme hépatosplénique) ont la particularité d'interagir fortement avec les protéines plasmatiques de la circulation sanguine. Ainsi, la fixation de ces protéines à la surface du vecteur favorise une captation rapide par les cellules du système immunitaire. Il en résulte une distribution et accumulation restreintes du principe actif, au niveau du foie et de la rate. Cette distribution des liposomes de 1^{re} génération a été mise à profit pour vectoriser des molécules d'intérêt thérapeutique au niveau de ces sites biologiques, notamment dans le traitement des métastases hépatiques [4].

Les vecteurs de 2^e génération

Il s'agit de vecteurs de 1^{re} génération recouverts de longs polymères hydrophiles et flexibles comme les polyéthylènes glycols (PEG), les polysaccharides, les poloxamères et les polyxamines qui confèrent aux liposomes un caractère furtif, en empêchant les protéines plasmatiques de s'adsorber à leur surface en les repoussant comme une goutte d'eau sur une feuille de lotus.

Ces vecteurs se caractérisent de ce fait par un temps de demi-vie plasmatique prolongé et une capture hépatique réduite. L'absence de reconnaissance par les macrophages du foie, de la rate et de la moelle est d'autant plus prononcée que les liposomes sont de faible taille. Le temps de résidence dépend de la longueur

des chaînes de PEG. Des approches similaires ont été appliquées à d'autres classes de nano-objets comme les puits quantiques. Ces vecteurs de 2^e génération, encore appelés vecteurs furtifs, ont une probabilité importante de traverser des vaisseaux de perméabilité accrue comme ceux localisés au niveau des tumeurs ou des foyers infectieux. Cela permet donc le ciblage de tumeurs hors du territoire hépatique ou de la rate. Par ailleurs, les nanoparticules préparées à partir des chaînes moléculaires spécifiques sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique [4].

Les vecteurs de 3^e génération

Ces systèmes sont constitués par des vecteurs de 2^e génération sur lesquels ont été greffés des ligands spécifiques (anticorps monoclonal, acide folique...) capables de leur conférer une spécificité vis-à-vis d'une cible cellulaire (récepteurs) [4].

L'imagerie diagnostique et thérapeutique

Différentes nanoparticules peuvent être employées en imagerie, en résonance magnétique, en ultra-son, en tomographie à émission de positron, etc. [31]. Elles sont représentées par plusieurs types d'objets que sont les vésicules de lipides (liposomes), les puits quantiques qui sont des nanocristaux de composés semi-conducteurs, les nanoparticules magnétiques constituées d'oxyde de fer sous forme colloïdale qui sont utilisées comme agents de contraste en imagerie à résonance magnétique.

Le choix du type d'objet va dépendre de la technologie d'imagerie que l'on souhaite mettre en œuvre et du type de pathologie que l'on veut visualiser (tableau 1).

Ces produits peuvent être utilisés à la fois dans le diagnostic et la thérapie. Ainsi, dans la neutronthérapie, les nanoparticules à base de gadolinium ne ciblent et ne s'incorporent que dans les cellules cancéreuses qui peuvent être ensuite détruites par l'application d'un faisceau de neutrons. Cette technique va donc épargner la destruction des cellules saines. Elle est en cours de développement aux États-Unis et au Japon.

La délivrance de gènes : la thérapie génique

La thérapie génique repose sur l'introduction de matériel génétique dans le but de réduire ou d'éliminer une maladie. La principale difficulté à l'heure actuelle réside dans le transport du gène d'intérêt dans les cellules cibles. En effet, l'ADN est une macromolécule anionique et hydrophile, incapable de franchir les membranes cellulaires hydrophobes : il est donc nécessaire de la vectoriser.

Les vecteurs peuvent être viraux ou chimiques. Les vecteurs chimiques sont essentiellement constitués de nanoparticules. Le but de ces vecteurs est de mimer le mécanisme d'action des virus. Ils devront présenter les avantages de :

- offrir une bonne tolérance vis-à-vis du système immunitaire,

tableau 1

| Exemples d'agents de contraste nanométriques | | |
|--|--|--|
| Type de nanoparticule | Agent de contraste | Développement |
| Liposomes | 99mTC | Essai clinique |
| | Gadolinium | Artirem - dotarem |
| | [2-18F]FDG | Essai clinique |
| Puits quantiques | Puits quantiques | Essai clinique |
| | Puits quantiques-micelles | Essai clinique |
| | Puits quantiques-conjugués | Essai clinique |
| Nanoparticules magnétiques | Oxyde de fer-dextran | Endorem – cliavist – sinerem – lumirem |
| | Oxyde de fer-polyacrylamide | Essai clinique |
| | Oxyde de fer-SLN | Essai clinique |
| | Oxyde de fer-insuline | <i>In vitro</i> |
| Nanoparticules pour échographie | Hexafluorure de soufre (sous de microbulles) | Sonovue |
| Dendrimères | Gadolinium | Prohance |

Source : [24].

- transporter du matériel génétique sans limitation de taille,
- possibilité d'administrations répétées, car il n'existe pas de réponse immunitaire spécifique,
- peu d'intégration dans le génome, donc absence de risque de recombinaison virale.

La délivrance de vaccins

Les nanoparticules sont utilisées dans l'élaboration d'un vaccin afin :

- d'administrer les antigènes par la muqueuse : la voie parentérale induit principalement une immunité cellulaire et humorale alors que la voie muqueuse (voie orale, voie nasale) est plus appropriée à une immunité mucosale efficace,
- de développer une réponse immune après injection unique de vaccin,
- d'améliorer l'efficacité des vaccins en associant aux antigènes vaccinaux des nanoparticules pour leur conférer des capacités soit de stimuler la réponse immunitaire ou au contraire de modérer le système immunitaire pour obtenir un effet thérapeutique optimal sans effets indésirables [18, 10, 8, 50]. Ces systèmes permettent donc d'augmenter le temps d'exposition des antigènes vis-à-vis des cellules réceptrices et d'en optimiser et contrôler la réponse [18] en favorisant les interactions antigènes-anticorps-cellules immunitaires sur un même site que constitue la nanoparticule.

L'hyperthermie médicale

Les nanoparticules font l'objet de recherches dans le domaine de l'hyperthermie médicale.

Le principe de l'hyperthermie médicale est de détruire des cellules humaines notamment tumorales en leur appliquant une élévation de température pendant quelques heures. Ainsi, en Allemagne, le Pr Maier-Hauff a soigné un glioblastome (tumeur cérébrale) après avoir injecté

des nanoparticules magnétiques à base de fer dans le cerveau. Sous anesthésie générale, ces nanoparticules, absorbées plus rapidement par les cellules tumorales que par les cellules saines, ont été chauffées grâce à un champ magnétique extérieur. Les cellules tumorales soumises à un tel traitement ont été détruites [4].

Les particules d'or ont la particularité de chauffer lorsqu'on les éclaire. Elles peuvent être fonctionnalisées pour dépister une tumeur cancéreuse par la greffe d'une sonde spécifique constituée par un agent de contraste à base de gadolinium. Il suffit ensuite de détecter la tumeur et de l'irradier avec un faisceau de lumière : les particules d'or ainsi chauffées détruisent les cellules tumorales.

Dans cette optique, l'équipe du professeur West, de la Rice University, a mis au point un système de nanoballes en or capables de détruire certains cancers inopérables. Ces nanoballes constituées de particules de silice de 110 nm de diamètre recouvertes d'une couche d'or s'échauffent quand des rayons infrarouges sont envoyés [4]. ❖