

Les polymères dans la santé

Approches diagnostiques, thérapeutiques et théranostiques

Résumé Cet article présente un panorama de l'utilisation des polymères dans la santé, particulièrement dans les domaines du diagnostic, de la thérapie et du théranostic, et explicite comment les polymères y jouent des rôles variés, aussi bien de support, d'enveloppe protectrice, de vecteur ou de marqueur. Souvent, il ne suffit pas que le polymère soit biocompatible, voire dans certains cas biodégradable ; il doit aussi permettre l'amélioration des performances de l'application en termes d'efficacité et/ou de sensibilité, de spécificité, de reproductibilité, de robustesse. Enfin, les principaux défis à relever à l'avenir dans ces différents domaines sont présentés.

Mots-clés Nanomédecine, diagnostic *in vitro*, imagerie *in vivo*, théranostic, vectorisation, nanoparticules, polymères hydrosolubles, dendrimères.

Abstract **Polymers for healthcare: diagnostic, therapeutic and theranostic approaches**

This article presents an overview of the use of polymers in the field of healthcare, focusing on diagnostics, therapeutics and theranostics, and explains how polymers can play various roles, such as support, protective envelope, vector or label. Polymers should not only be biocompatible or, in some cases, biodegradable; they should also enable improvement of the application performance, in terms of efficiency and/or sensitivity, specificity, reproducibility, robustness. The main challenges for the future in these different areas are finally presented.

Keywords Nanomedicine, *in vitro* diagnostics, *in vivo* imaging, theranostics, vectorization, nanoparticles, water-soluble polymers, dendrimers.

L'actualité du printemps 2020, monopolisée par la crise de la COVID-19, a révélé entre autres des besoins en tests de diagnostic fiables ainsi qu'en stratégies thérapeutiques efficaces. Depuis plus de cinquante ans, de nombreux systèmes polymères ont été synthétisés/utilisés en vue d'applications dans le domaine de la santé. Dans cet article, nous présentons un panorama de l'utilisation des polymères pour des approches diagnostiques ou thérapeutiques, voire comme c'est désormais souvent le cas, des approches combinant les deux – ce que l'on appelle le théranostic. Nous essaierons de comprendre comment les enjeux d'aujourd'hui orientent les directions futures de la recherche dans ces différents domaines. Notons que des polymères sont développés dans bien d'autres domaines en lien avec le vivant, comme les biomatériaux pour la médecine régénérative ou la dermo-cosmétique, mais ceux-ci ne seront pas traités ici.

Notons aussi que de nombreuses familles de polymères sont utilisées pour des applications diagnostiques et/ou thérapeutiques, parmi lesquelles des polymères naturels comme les polysaccharides (ex : dextrane, acide hyaluronique, chitosane) et des polymères synthétiques comme les polyéthers (ex : PEG, PEO-PPO-PEO), les polyesters biodégradables (ex : PLA, PLGA, PCL), les polypeptides (ex : PLL, PGA), les polyimines (ex : PEI, PPI), les polyoxazolines ainsi que les poly(vinyl)iques dont le PVP, le PVA, les poly(méth)acrylates (ex : PHEMA) et les poly(méth)acrylamides (ex : PHPMA, PNIPAM). Le choix du polymère se fait en fonction du cahier des charges précis de l'application. Nous ne mentionnerons pas systématiquement les noms des polymères dans les exemples donnés, car cela risquerait d'être incomplet ou bien répétitif, néanmoins, les références indiquées permettront d'illustrer le propos.

Glossaire

PCL : poly(caprolactone)
PEG : poly(éthylène glycol)
PEI : poly(éthylène imine)
PEO-PPO-PEO : poly(oxyde d'éthylène)-*b*-poly(oxyde de propylène)-*b*-poly(oxyde d'éthylène)
PGA : acide poly(L-glutamique)
PHEMA : poly(hydroxyéthylméthacrylate)
PHPMA : poly(hydroxypropylméthacrylamide)
PLA : poly(acide lactique)
PLGA : poly(acide lactique-co-glycolique)
PLL : poly(L-lysine)
PNIPAM : poly(*N*-isopropylacrylamide)
PPI : poly(propylène imine)
PVA : poly(alcool de vinyle)
PVP : poly(*N*-vinyl pyrrolidone)

Approches diagnostiques, thérapeutiques et théranostiques : de quoi s'agit-il ?

La nanomédecine, telle qu'elle a été présentée dans un document de synthèse européen de 2006 [1], désigne l'utilisation de nanotechnologies (nano-objets, nanovecteurs, nanomatériaux) pour répondre aux besoins de différentes composantes de la médecine : le diagnostic (basé sur des analyses biologiques et/ou sur de l'imagerie), la thérapie et la médecine régénérative.

Approches diagnostiques

En France, sur l'année 2016, environ 1 275 millions d'analyses de biologie médicale (principalement des analyses de sang) et 70 millions d'examen d'imagerie médicale (principalement par radiographie/scanner, échographie, et dans une moindre mesure, par résonance magnétique (IRM) et scintigraphie/PET (tomographie par émission de positons)) ont été effectués [2].

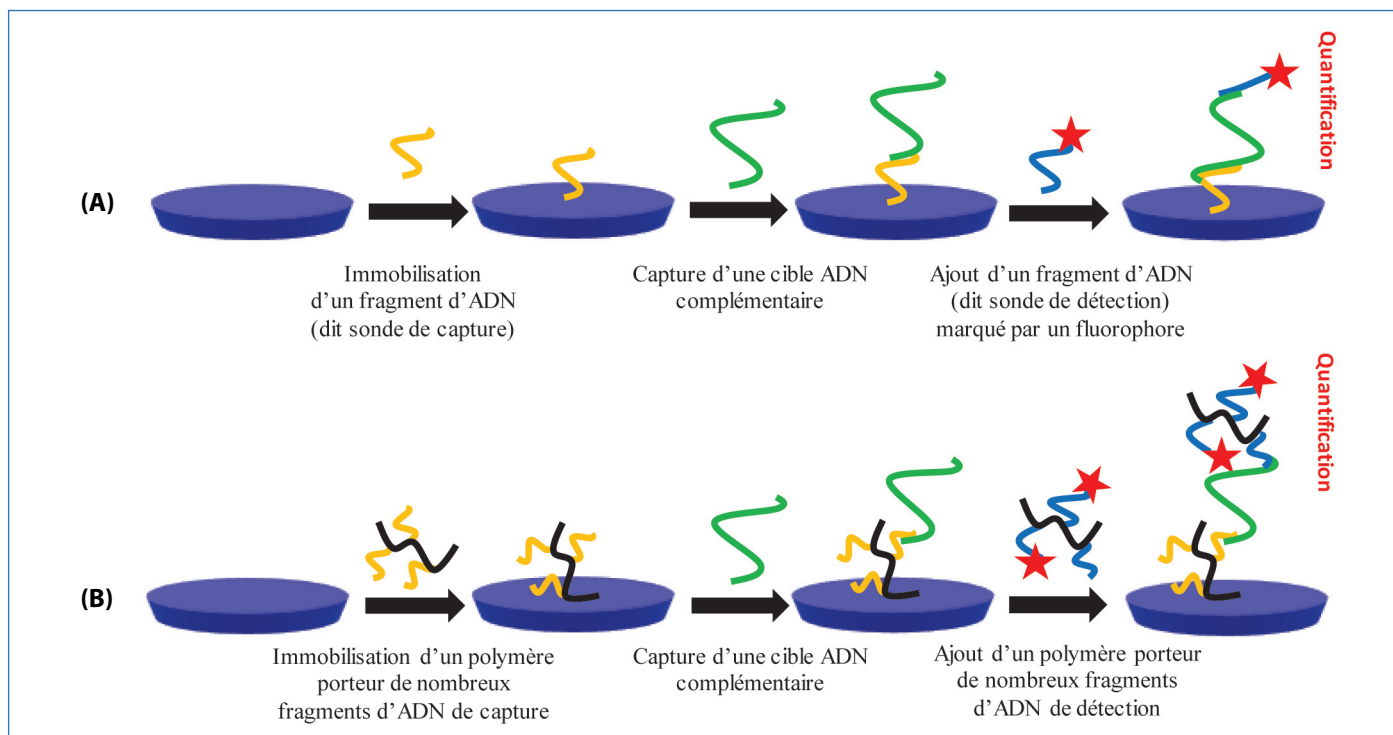


Figure 1 - Représentation schématique d'un test ELOSA classique (A), ou faisant intervenir des chaînes de polymère (B) qui permettent d'augmenter la probabilité de capture de la cible d'ADN ainsi que l'intensité du signal de détection (figure adaptée de [3]).

Les analyses de biologie médicale sont en général réalisées sur un prélèvement de sang/urine/salive ou une biopsie issu d'un patient (diagnostic *in vitro*) ; les examens d'imagerie médicale sont effectués directement sur le patient afin de visualiser telle partie du squelette ou tel organe (diagnostic *in vivo*). À cela, on peut ajouter l'imagerie cellulaire, très utilisée dans les laboratoires de recherche, qui a pour but d'aider à la compréhension des processus physiologiques/pathologiques et au développement de stratégies thérapeutiques adaptées.

Dans tous les cas (analyses biologiques, imagerie médicale), il s'agit de **détecter une anomalie** par rapport à un patient sain : présence d'un pathogène, d'un excès/d'une déficience en telle substance, d'une modification anatomique, d'un défaut de fonctionnement d'un organe. Et dans de nombreux tests de diagnostic et techniques d'imagerie anatomique/fonctionnelle, les polymères ont largement contribué aux avancées de ces dernières décennies, en répondant à un cahier des charges exigeant, différent pour chaque situation.

En ce qui concerne le diagnostic *in vitro*, les principaux prérequis des analyses sont la fiabilité (somme de la spécificité, reproductibilité et robustesse d'un test) et la sensibilité. La spécificité de la capture d'une espèce biologique recherchée est apportée par la réaction biologique mise en œuvre : reconnaissance spécifique antigène/anticorps (comme dans un test ELISA, « enzyme-linked immuno sorbent assay ») ou hybridation spécifique sonde/cible d'ADN (comme dans un test ELOSA, « enzyme-linked oligo sorbent assay ») (figure 1A). L'espèce capturée est ensuite détectée via différentes techniques (optiques, électriques, biochimiques). L'utilisation de polymères dans ces tests (sous forme de nanoparticules ou de chaînes linéaires) peut intervenir dans les deux étapes : augmentation de la probabilité de capture, amplification du signal de détection. Cela a permis d'augmenter la sensibilité des tests de manière significative (jusqu'à un facteur 1 000) [3] (figure 1B), ainsi que d'élargir la gamme dynamique,

par exemple dans les tests d'agglutination au latex [4]. Au fil des années, ces tests ont évolué de multiples manières ; ils se sont notamment miniaturisés sous forme de puces à ADN (« DNA chips ») dans des automates d'analyse. Là aussi, des polymères (par exemple sous forme de copolymères à blocs amphiphiles) ont pu apporter des gains en sensibilité et en reproductibilité, du fait de leur structure contrôlée [5]. Un autre développement concerne l'utilisation de nanoparticules magnétiques qui ont facilité l'extraction et la concentration de la cible d'ADN (lorsqu'elle est présente en très faible quantité dans un milieu complexe) avant de pouvoir la quantifier [4].

Dans ces tests de diagnostic *in vitro*, le polymère est considéré comme un support, et doit vérifier le cahier des charges suivant :

- inertie vis-à-vis des réactions biologiques impliquées ;
- longueur suffisante (chaînes) ou grande surface développée (nanoparticules), pour immobiliser un grand nombre de biomolécules (comme des peptides, anticorps, sondes d'ADN) afin d'augmenter la probabilité de capture de la cible ;
- présence de fonctions réactives pour immobiliser ces biomolécules par couplage chimique (et non par simple adsorption sur la surface de la nanoparticule), afin de disposer d'un test plus robuste.

En ce qui concerne le diagnostic *in vivo* (imagerie sur un patient ou, en préclinique, sur petit animal), les principaux prérequis des examens sont la non-toxicité des formulations injectées et le contraste de l'image obtenue. En fait, les différentes techniques d'imagerie médicale (exceptée la radiographie) requièrent l'utilisation d'un agent de contraste (paramagnétique pour l'IRM, ultrasonore pour l'échographie) [6] ou d'un radioélément (pour l'imagerie nucléaire : scintigraphie/PET). Ces agents de contraste doivent être impérativement protégés, soit parce qu'ils présentent une toxicité avérée (gadolinium, oxydes de fer, dans le cas de l'IRM), soit parce qu'ils sont fragiles (microbulles de gaz dans le cas de

l'échographie). L'utilisation de polymères (nanoparticules) a permis d'encapsuler les agents de contraste paramagnétiques plus efficacement qu'avec de l'albumine par exemple. Par ailleurs, en échographie de contraste, des polymères amphiphiles ont pu améliorer la stabilité des microbulles de gaz en comparaison à des tensioactifs moléculaires [7].

Dans ces techniques d'imagerie in vivo, le polymère est avant tout considéré comme une enveloppe protectrice, et doit vérifier le cahier des charges suivant :

- absence totale de toxicité ;
- biorésorbabilité (éliminable par exemple dans les urines après filtration par le rein) ;
- furtivité, afin d'échapper à la vigilance des cellules du système immunitaire et de permettre ainsi à l'agent de contraste encapsulé de circuler plus longtemps et donc de s'accumuler localement dans la zone à imager (amélioration du contraste de l'image) ;
- et éventuellement, il doit permettre le couplage d'un agent de ciblage actif.

En ce qui concerne la recherche fondamentale en biologie/santé utilisant l'imagerie *in cellulo*, il s'agit principalement d'imagerie optique, en particulier différents modes de microscopie de fluorescence, dont la microscopie confocale, proche infrarouge, bi-photon. Ces techniques nécessitent l'utilisation de **sondes fluorescentes** pour marquer l'entité à imager (protéine, virus, bactérie, membrane ou cytoplasme ou noyau d'une cellule, cellule entière). Différents types de sondes ont été développés ces dernières décennies : protéines fluorescentes, fluorophores organiques moléculaires, nanostructures de semi-conducteurs (quantum dots) et polymères fluorescents (nanoparticules, chaînes polymères) [8]. Les prérequis principaux de l'imagerie cellulaire sont la non-toxicité de la sonde ainsi que l'intensité du marquage et sa stabilité dans le temps.

Outre les « polymères conjugués » intrinsèquement fluorescents, les polymères fluorescents sont en général synthétisés en combinant des fluorophores avec un polymère (par encapsulation de fluorophores organiques ou inorganiques dans une nanoparticule, par couplage covalent de fluorophores moléculaires en extrémité/le long d'une chaîne polymère ou en surface d'une nanoparticule), ou bien en introduisant le fluorophore lors de la polymérisation (sous forme de monomère, d'amorceur ou d'agent de transfert) [9]. Une attention particulière est apportée afin que l'association des fluorophores aux polymères ne provoque pas de phénomènes d'agrégation induisant une extinction de fluorescence ou « quenching ». En revanche, dans le cas de certains types de fluorophores, des polymères peuvent être utilisés pour promouvoir des phénomènes d'agrégation induisant une exaltation de fluorescence (AIE, « aggregation-induced emission ») [10].

Dans ces techniques d'imagerie in cellulo, le polymère fluorescent est considéré comme un marqueur, et doit vérifier le cahier des charges suivant :

- biocompatibilité, afin de préserver la viabilité des cellules ;
- hydrosolubilité, afin d'éviter l'introduction de solvants (même polaires) dans la culture cellulaire ;
- brillance, afin de conduire à un marquage intense de l'entité à imager ;
- photostabilité, afin de pouvoir suivre dans le temps par microscopie de fluorescence les déplacements/modifications de l'entité marquée ;

- il ne doit pas induire de fluorescence parasite qui viendrait perturber le signal principal.

Approches thérapeutiques et théranostiques

En France, la consommation annuelle de médicaments par habitant s'élevait à 502 \$ en 2013 (soit 33 milliards de dollars pour 65,5 millions d'habitants) [11].

Dans les approches thérapeutiques, il s'agit de **réparer/éliminer les anomalies détectées** lors du diagnostic afin de soigner le patient. Ceci est réalisé en introduisant un principe actif (molécule organique lipophile ou hydrophile, entité biologique tel un peptide, un anticorps, un acide nucléique : ADN plasmidique, ARN messager ou interférant) dans son organisme par différents modes d'administration : voie intraveineuse (perfusion), intramusculaire ou sous-cutanée (injection), aérienne (aérosol), orale (comprimé), dermique (pommade). Dans la majeure partie des cas, le principe actif ne peut pas être introduit directement, mais doit être inséré dans une formulation pharmaceutique (constituée de plusieurs composants dont des polymères) qui assure sa protection, sa conservation et son relargage. Les prérequis principaux des approches thérapeutiques sont l'efficacité et la biosécurité (sachant qu'en thérapie, c'est le rapport « bénéfice-risque » qui est prépondérant, c'est-à-dire la comparaison des risques d'un traitement à ses bénéfices).

Dans les approches thérapeutiques, le polymère est parfois considéré lui-même comme le principe actif [12-13], **mais le plus souvent comme un vecteur**, et doit vérifier *a minima* le cahier des charges suivant : biocompatibilité, biorésorbabilité ou biodégradabilité (avec innocuité des entités issues de la dégradation), capacité à transporter une quantité importante de principe actif, capacité à le relarguer.

Différentes générations de polymères vecteurs ont été élaborées au fil des années, sous forme de chaînes ou de nanoparticules. Par exemple, concernant les nanoparticules à application « anticancer », quatre générations ont été définies [14]. La première génération (dès les années 1980) vérifiait les critères ci-dessus. Dans la seconde (environ 1990-2005), **des polymères furtifs** ont été ajoutés en surface afin que les nanoparticules échappent à la vigilance du système immunitaire. Dans la 3^e génération (environ 2000-2015), la capacité de coupler **un agent de ciblage actif** a été introduite afin de relarguer le principe actif de manière sélective (et ainsi diminuer les doses de principe actif et donc ses effets secondaires indésirables). Enfin, dans la 4^e génération (depuis 2010), la capacité d'un relargage contrôlé (flash/progressif/différé) du principe actif est recherchée *via* l'utilisation de polymères sensibles à un stimulus. Par ailleurs, dans certains cas, le couplage **d'un agent d'imagerie** est également recherché afin de pouvoir suivre les effets de cette thérapie – ce que l'on appelle le théranostic.

De nombreux systèmes polymères ont été envisagés : nanoparticules organiques ou hybrides [15-16], assemblages de type polymersomes [17-18] (figure 2) ou LipoParticules [19], dendrimères [20-21], polymères linéaires [22], polymères cationiques [23].

On peut inclure les approches vaccinales dans les approches thérapeutiques au sens large, que ce soit la vaccination prophylactique (avant contact avec la maladie, en préventif) ou la vaccination thérapeutique (sur patients déjà malades, dans le but de stimuler leur système immunitaire). Dans ces approches également, le principe actif (virus inactivé, fragment antigénique issu du virus ou de la bactérie) est

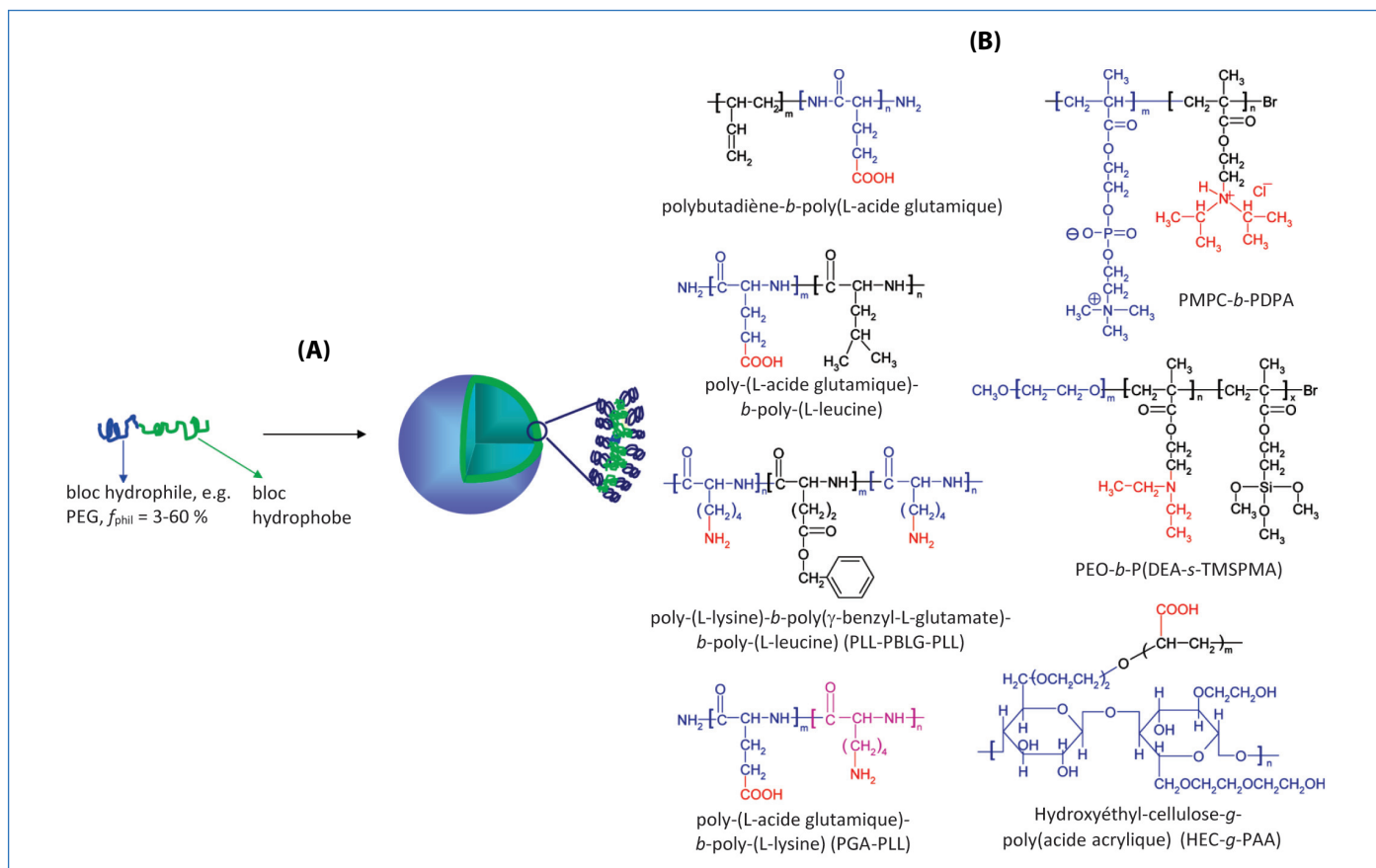


Figure 2 - (A) Représentation schématique d'un polymersome élaboré à partir d'un copolymère à blocs asymétrique. (B) Structures de polymères utilisés pour former des polymersomes sensibles au pH en vue d'applications de relargage contrôlé de médicaments (bleu : bloc hydrophile ; rouge : groupes ionisables ; violet : bloc zwitterionique). Figures adaptées de [17] avec autorisation de l'ACS.

inséré dans une formulation. Cette formulation peut inclure un polymère, avec un cahier des charges similaire aux approches thérapeutiques. Des nanoparticules polymères de différentes générations (obtenues par divers procédés de nanoprecipitation, émulsification, ou encore complexation de polyélectrolytes) ont été utilisées dans des approches vaccinales [24].

Quels sont les enjeux ?

Diagnostic *in vitro/in vivo*, thérapie, théranostic

Jusqu'à ces dernières années, diagnostic (*in vitro/in vivo*) et thérapie étaient distincts, que ce soit au niveau temporel ou spatial. Désormais, la durée entre diagnostic et thérapie tend à se réduire et ces différentes approches sont davantage combinées. Ainsi, l'imagerie médicale ne sert plus seulement à établir un diagnostic, mais aussi à accompagner un acte chirurgical (aide à la décision *in situ*) et/ou à suivre les effets d'un traitement thérapeutique afin de l'ajuster au fur et à mesure de l'évolution de la maladie (théranostic). Les enjeux actuels/futurs peuvent être listés ainsi :

- Le diagnostic *in vitro* et *in vivo* précoce (dépistage au plus tôt de la pathologie) ;
- Le multiplexage (détections/dosages simultanés de plusieurs espèces biologiques en un seul test) ;
- La recherche de biomarqueurs rares (dans le sang, l'air expiré, les selles) ;
- La miniaturisation des dispositifs de tests : dispositifs de diagnostic portatifs (« point-of-care-tests ») : tests au chevet

du patient), puces implantables (suivi du diabète pour relargage d'insuline) ;

- Le développement de tests de diagnostic « low-tech » ou « high-tech/low-tech » à très bas coûts : tests de premier secours, déployables partout, en grand nombre et rapidement ; tests utilisant la caméra du téléphone portable du patient (ex. : tests dermatologiques rapides) [25] ;
- L'imagerie pronostique (prédiction de l'évolution de la pathologie) ;
- La multimodalité de l'imagerie médicale (par exemple scanner et IRM, IRM et PET, échographie et IRM) afin de bénéficier de la complémentarité des différentes techniques d'imagerie, d'où un diagnostic plus fiable ;
- Le diagnostic automatisé par analyse d'images, incluant l'intelligence artificielle (machine/« deep learning ») ;
- La téléimagerie et la télémédecine ;
- La médecine personnalisée (adaptée au patient) ;
- Une meilleure maîtrise de la production des outils diagnostiques et thérapeutiques et de leur cycle de vie (biosécurité, relèvement des normes réglementaires, résistance aux antibiotiques) ;
- Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques : thérapies géniques, thérapies anticancéreuses alternatives aux chimio/radiothérapies comme la photothérapie dynamique [26-27] et l'immunothérapie.

Enjeux en imagerie cellulaire pour la recherche fondamentale en biologie/santé

- La multimodalité de l'imagerie cellulaire : par exemple, combinaison de l'imagerie confocale/imagerie bi-photon/cytométrie de flux.

- La microscopie de super-résolution, permettant d'atteindre une résolution dix fois meilleure que la microscopie confocale (20 nm au lieu de 200 nm environ).
- La microscopie corrélative (CLEM), combinant des techniques de microscopie optique et de microscopie électronique.

Quelles sont les directions futures ?

Pour répondre aux enjeux mentionnés ci-dessus, la recherche sur les polymères pour des applications diagnostiques/théranostiques s'oriente dans plusieurs directions :

- Augmentation du niveau de contrôle de la structure des chaînes polymères (longueur, extrémités de chaînes, architecture : blocs, gradient, hyperbranché) et des nanoparticules (hybrides organique/inorganique, hybrides organique/métallique, hybrides organique/organique, à surface/chevelure contrôlée et/ou « stimuli-sensible ») [28]. Ceci conduit à une meilleure maîtrise de leurs propriétés de biodégradabilité, de leur réactivité à un stimulus externe, de la reproductibilité des applications biomédicales, de leur conformité avec les exigences réglementaires, et de leur multifonctionnalité pour des applications combinées de thérapie/imagerie (figure 3).
- Diversification et combinaison des réponses possibles des polymères « stimuli-sensibles » (pH, force ionique, température, potentiel redox, effet magnétique, électrique, optique, ultrasonique, hadron), donnant la possibilité de relarguer un principe actif de manière localisée et/ou différée, par l'action d'un déclencheur externe/interne. Dans de nombreux cas, le polymère stimulant joue un rôle de système barrière/porte, par exemple en surface de nanoparticules [29].
- Diversification des types de systèmes polymères : citons par exemple les polymères à empreinte moléculaire

(« molecularly imprinted polymers », MIP) [30-31], qui peuvent être envisagés pour la capture sélective de marqueurs biologiques (biosenseurs, diagnostic) ou pour des applications d'imagerie.

- Utilisation de synthons biosourcés ou biodégradables pour une meilleure tolérance et élimination des résidus post-application.
- Augmentation du nombre d'entités différentes portées par un système polymère, permettant la vectorisation simultanée de plusieurs agents d'imagerie et/ou principes actifs à actions thérapeutiques complémentaires, voire synergiques.
- Nouvelles stratégies de conjugaison entre biomolécules et polymères [32-34], notamment afin d'améliorer la spécificité de la reconnaissance biologique ou bien d'améliorer la durée de présence dans la circulation sanguine pour des applications concernant des protéines thérapeutiques.

En conclusion, ces cinquante dernières années ont vu une augmentation exponentielle de la recherche sur les polymères pour des applications biomédicales au sens large, et diagnostiques/théranostiques en particulier. La diversité des systèmes polymères élaborés s'est considérablement accrue pour répondre aux critères exigeants des interactions avec le vivant. Dans le même temps, on est passé de l'utilisation de polymères pour des applications *in vitro* (milieux biologiques « modèles », simplifiés/purifiés) à des applications *in cellulo* (milieux biologiques complexes) et *in vivo* (milieux biologiques très complexes), d'où la nécessité d'une intensification des recherches pluri- et transdisciplinaires associant au quotidien les expertises des polyméristes à celles de spécialistes en chimie, biochimie, biophysique, traitement d'images, biologie et médecine.

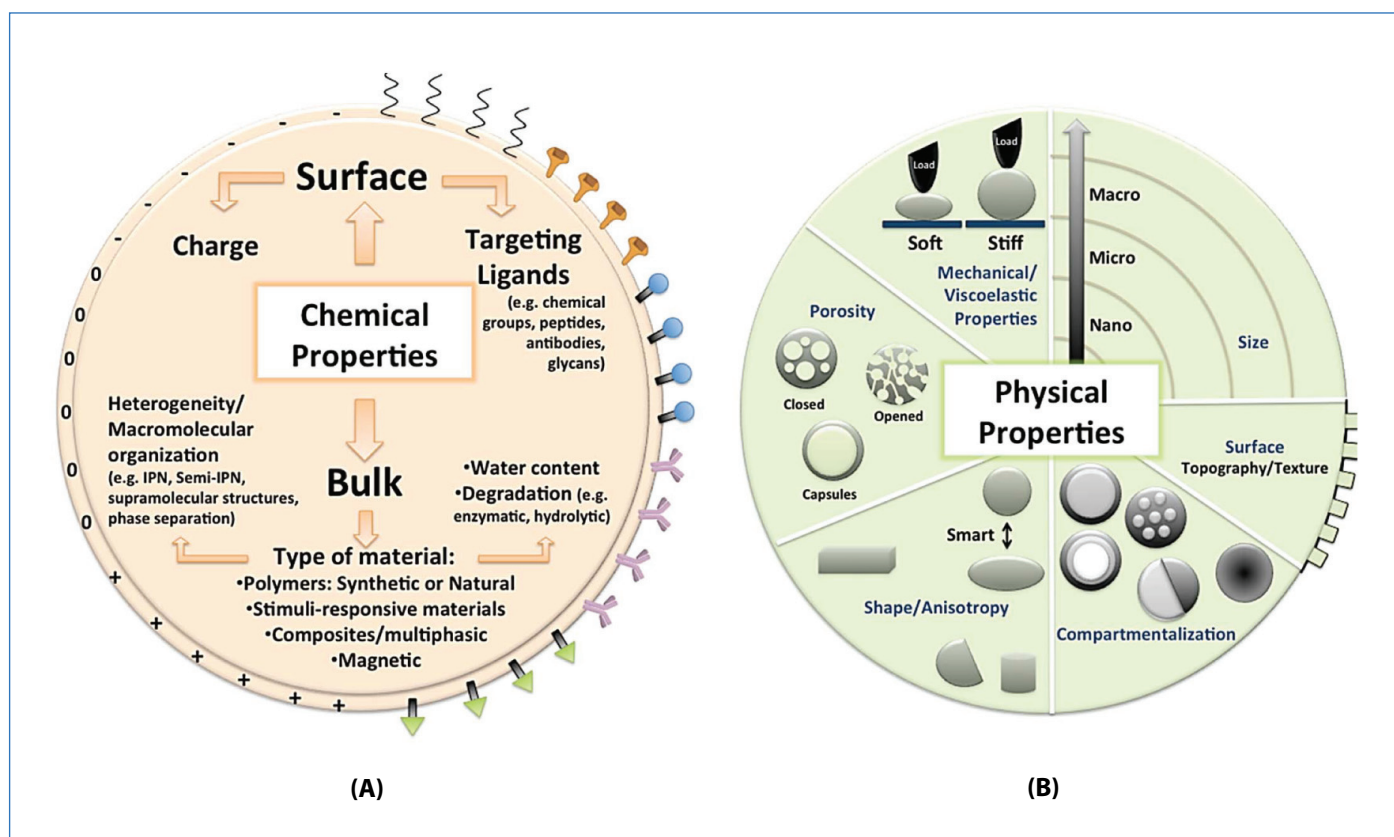


Figure 3 - Représentation des propriétés chimiques et physiques à prendre en compte lors du design de nanoparticules pour des applications d'imagerie/thérapie. Figure reproduite de [15] avec autorisation de Wiley.

Quelques questions éthiques à l'heure de l'Anthropocène

De la même manière que des questions éthiques se posent en médecine régénérative – prolonger le fonctionnement du corps humain, jusqu'à quelles limites ? De l'homme réparé au surhomme du courant transhumaniste, où s'arrêter ? [a-b] –, des questions éthiques se posent également dans les approches diagnostiques/thérapeutiques.

Jusqu'où aller dans les tests de diagnostic/d'imagerie précoces ? Lorsque les nanotechnologies rendent possible la détection d'une maladie dix ans avant l'apparition des premiers signes cliniques, ce « possible » est-il pour autant « souhaitable » ? L'anxiété générée chez le patient ne risque-t-elle pas d'amplifier/de hâter les débuts de la maladie ? De plus, cela ne risque-t-il pas de conduire à des pratiques d'assurances où le principe d'égalité des citoyens ne serait plus respecté ?

Par ailleurs, doit-on uniquement se baser sur les nano(bio)technologies en vue de thérapies « high-tech » de plus en plus sophistiquées (et onéreuses) pour remédier aux pathologies chroniques et notamment aux cancers [c] ? On peut s'interroger sur des alternatives et notamment sur des approches de prévention primaire, très peu développées en France.

À l'heure de l'Anthropocène, ces questions se posent avec encore plus d'acuité. En effet, dans un monde en contraction économique, qui subit déjà de nombreux changements climatiques avec les turbulences sociales associées, qui vit un effondrement de la biodiversité et donc des multiples services rendus aux humains (par exemple en termes de ressources thérapeutiques), ne serait-il pas souhaitable qu'une partie au moins de la recherche se réoriente vers des solutions préventives et/ou thérapeutiques « low-tech », sobres et accessibles à l'ensemble des populations, particulièrement en cas de crises majeures ?

Le chercheur du XXI^e siècle ne peut ignorer ces questionnements éthiques, qui l'interrogent aussi sur le sens de ses recherches au regard des défis de l'Anthropocène.

Marie-Thérèse Charreyre

marie-therese.charreyre@univ-lyon1.fr

[a] P.-M. Lledo, *Le Cerveau, la Machine et l'Humain*, Odile Jacob, 2017.

[b] T. Magnin, *Penser l'humain au temps de l'homme augmenté*, Albin Michel, 2017.

[c] 480 000 nouveaux cas de cancers en France en 2018 (donnée du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), Lyon).

Les auteurs remercient Thierry Delair pour la relecture attentive de cet article.

[1] Nanomedicine – Nanotechnology for health, The European Technology Platform on Nanomedicine, 2006.

[2] J.-M. Blanchoz, A. Bouchet, Le secteur de la biologie médicale en 2016, *L'Assurance Maladie, Points de repère*, 2018, 51, p. 1-11.

[3] M.-N. Erout, A. Troesch, C. Pichot, P. Cros, Preparation of conjugates between oligonucleotides and *N*-vinylpyrrolidone/*N*-acryloylsuccinimide copolymers and applications in nucleic acid assays to improve sensitivity, *Bioconjugate Chem.*, 1996, 7, p. 568-575.

[4] J.-C. Daniel, C. Pichot, Les latex synthétiques : des outils pour les nanotechnologies, *Matériaux et Techniques*, 2007, 3, p. 150-158.

[5] B. De Lambert, C. Chaix, M.-T. Charreyre, A. Laurent, A. Aigoui, A. Perrin-Rubens, C. Pichot, Polymer-oligonucleotide conjugate synthesis from an amphiphilic block copolymer: application to DNA detection on microarray, *Bioconjugate Chem.*, 2005, 16, p. 265-274.

[6] N. Tsapis, Agents de contraste pour l'imagerie médicale : les exemples de l'IRM et de l'ultrasonographie, *Med. Sci. (Paris)*, 2017, 33, p. 18-24.

[7] J.-H. Kim *et al.*, Polymers for bioimaging, *Progress Polym. Sci.*, 2007, 32, p. 1031-1053.

[8] M. Chen, M. Yin, Design and development of fluorescent nanostructures for bioimaging, *Progress Polym. Sci.*, 2014, 39, p. 365-395.

[9] M. Beija, M.-T. Charreyre, J.M.G. Martinho, Dye-labelled polymer chains at specific sites: synthesis by living/controlled polymerization, *Progress Polym. Sci.*, 2011, 36, p. 568-602.

[10] Z. Qiu, X. Liu, J.W.Y. Lam, B.Z. Tang, The marriage of aggregation-induced emission with polymer science, *Macromol. Rapid Commun.*, 2019, 40, 1800568.

[11] https://fr.wikipedia.org/wiki/Liste_des_pays_par_consommation_de_médicaments (consulté le 28 sept. 2020).

[12] E.F. Connor, I. Lees, D. Madean, Polymers as drugs: advances in therapeutic applications of polymer binding agents, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2017, 55, p. 3146-3157.

[13] X. Yan *et al.*, Glycopolymers as antiadhesives of *E. coli* strains inducing inflammatory bowel diseases, *Biomacromolecules*, 2015, 16, p. 1827-1836.

[14] J. Nicolas, P. Couvreur, Les nanoparticules polymères pour la délivrance de principes actifs anticancéreux, *Med. Sci. (Paris)*, 2017, 33, p. 11-17.

[15] A.C. Lima, C. Alvarez-Lorenzo, J.F. Mano, Design advances in particulate systems for biomedical applications, *Adv. Healthcare Mater.*, 2016, 5, p. 1687-1723.

[16] G. De Crozals, R. Bonnet, C. Farre, C. Chaix, Nanoparticles with multiple properties for biomedical applications: a strategic guide, *Nano Today*, 2016, 11, p. 435-463.

[17] F. Meng, Z. Zhong, J. Feijen, Stimuli-responsive polymersomes for programmed drug delivery, *Biomacromolecules*, 2009, 10, p. 197-209.

[18] M. Marguet, C. Bonduelle, S. Lecommandoux, Multicompartmentalized polymeric systems: towards biomimetic cellular structure and function, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, p. 512-529.

[19] A.-L. Troutier, C. Ladavière, An overview of lipid membrane supported by colloidal particles, *Adv. Colloid Interf. Sci.*, 2007, 133, p. 1-21.

[20] C. Dufès, I.F. Uchegbu, A.G. Schatzlein, Dendrimers in gene delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2005, 57, p. 2177-2202.

[21] A.-M. Caminade, C.-O. Turrin, Dendrimers for drug delivery, *J. Mat. Chem. B*, 2014, 2, p. 4055-4066.

[22] R. Duncan, M.J. Vicent, Polymer therapeutics - Prospects for 21st century: the end of the beginning, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2013, 65, p. 60-70.

[23] A. Aied, U. Greiser, A. Pandit, W. Wang, Polymer gene delivery: overcoming the obstacles, *Drug Discov. Today*, 2013, 18, p. 1090-1098.

[24] D. Wu *et al.*, Chitosan-based colloidal polyelectrolyte complexes for drug delivery: a review, *Carbohydr. Polym.*, 2020, 238, 116126.

[25] <http://dfa.org> (consulté le 28 sept. 2020).

[26] S.S. Lucky, K.C. Soo, Y. Zhang, Nanoparticles in photodynamic therapy, *Chem. Rev.*, 2015, 115, p. 1990-2042.

[27] C. Cepraga *et al.*, Two-photon photosensitizer-polymer conjugates for combined cancer cell death induction and two-photon fluorescence imaging: structure/photodynamic therapy efficiency relationship, *Biomacromolecules*, 2017, 18, p. 4022-4033.

[28] W. Park *et al.*, Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications, *Progress Mat. Sci.*, 2020, 114, 100686.

[29] C. Argyo, W. Weiss, C. Brauchle, T. Bein, Multifunctional mesoporous silica nanoparticles as a universal platform for drug delivery, *Chem. Mater.*, 2014, 26, p. 435-451.

[30] R. Ahmad, N. Griffete, A. Lamouri, N. Felidj, M.M. Chehimi, C. Mangeney, Nanocomposites of gold nanoparticles@molecularly imprinted polymers: chemistry, processing and applications in sensors, *Chem. Mater.*, 2015, 27, p. 5464-5478.

[31] H. Zhang, Molecularly imprinted nanoparticles for biomedical applications, *Adv. Mater.*, 2020, 32, 1806328.

[32] D. Vinciguerra, J. Tran, J. Nicolas, Telechelic polymers from reversible-deactivation radical polymerization for biomedical applications, *Chem. Commun.*, 2018, 54, p. 228-240.

[33] D. Duret *et al.*, "Polymultivalent" polymer-peptide cluster conjugates for an enhanced targeting of cells expressing $\alpha_v\beta_3$ integrins, *Bioconj. Chem.*, 2017, 28, p. 2241-2245.

[34] T. Berki *et al.*, Advanced fluorescent polymer probes for site-specific labeling of proteins in live cells using the HaloTag technology, *ACS Omega*, 2019, 4, p. 12841-12847.

Arnaud FAVIER, chargé de recherche au CNRS, **Catherine LADAVIÈRE** et **Marie-Thérèse CHARREYRE***, directrices de recherche au CNRS, à l'IMP, Villeurbanne.

* Université Lyon 1, INSA de Lyon, CNRS, Laboratoire Ingénierie des Matériaux Polymères (IMP), UMR 5223, Villeurbanne.
Courriels : arnaud.favier@univ-lyon1.fr ;
catherine.ladaviere@univ-lyon1.fr ;
marie-therese.charreyre@univ-lyon1.fr