

Nanotechnologies et médicaments

Quelques notes issues de la conférence de Patrick Couvreur

Jean-Pierre Foulon

Dans les années 1970, l'apparition des nanotechnologies a révolutionné la pharmacie galénique : la vectorisation de suspensions nanoparticulaires vers des tissus ou cellules malades est devenue possible. Tous ces nanovecteurs sont généralement constitués d'un cœur et d'une couronne, susceptibles d'être fonctionnalisés de manière spécifique.

Le cœur des médicaments

Le cœur permet par exemple d'encapsuler des molécules biologiquement actives pour les rendre « invisibles » vis-à-vis des protéines d'efflux (protéines de détoxification de la cellule cancéreuse) qui développent des mécanismes de résistance de cellules cancéreuses [1]. Ainsi en encapsulant la doxorubicine – un agent anticancéreux intercalant de l'ADN – dans des nanoparticules obtenues à partir d'un polymère (le polyalkylcyanoacrylate), on a pu traiter l'hépatocarcinome (essai clinique de phase III en cours).

Il permet aussi d'encapsuler des molécules fragiles. L'injection *in vivo* intratumorale de « siRNA »* véhiculés par des nanocapsules polycyanoacryliques a permis d'inhiber la croissance des cellules du carcinome papillaire de la thyroïde.

Deux molécules peuvent être associées dans une même nanostructure : ainsi un nanomédicament composé de combrestatine (un agent angiogénique) et de doxorubicine s'est révélé efficace à la fois sur les cellules de l'endothélium vasculaire tumoral et sur les cellules cancéreuses. La combrestatine agit sur la perméabilisation de la barrière endothéliale tumorale, ce qui permet le passage de la doxorubicine.

On utilise aussi des matériaux « intelligents » permettant de contrôler la libération du principe actif en fonction de l'environnement :

- des polymères tels que le *N*-isopropylacrylamide sont capables de relarguer le médicament si le pH extérieur diminue ;
- des lipides à température voisine de 40 °C permettent de libérer un principe actif si l'organisme est soumis à une hypothermie locale ;
- on peut équiper le cœur avec des particules d'oxyde de fer à propriété magnétique connue. Des nanoparticules magnétiques ont été ainsi piégées par un lipide naturel, le squalène, couplé à un anticancéreux, la gemcitabine ; l'injection intraveineuse est réalisée sous influence d'un champ magnétique extracorporel focalisé sur le nodule tumoral, et l'inhibition de la croissance tumorale peut parallèlement être suivie de manière spectaculaire par RMN (la présence d'oxyde de fer au sein du lipide induit une diminution d'un signal caractéristique).

La couronne des nanomédicaments

Après administration intraveineuse, les nanovecteurs présentent une surface spécifique considérable – de l'ordre de $100 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ –, qui induit l'adsorption spécifique de protéines plasmatiques, en particulier les opsonines (anticorps). Il s'agit d'une réponse immunologique, qui entraîne la reconnaissance de ces nanomédicaments par des cellules du foie, ce qui permet par ailleurs le traitement de l'hépatocarcinome.

Si on veut atteindre des tissus autres qu'hépatiques, on devra empêcher l'opsonisation ; c'est dans ce but que l'on équipe la couronne de polymères hydrophiles et flexibles comme les PEG (polyéthylène glycols) qui, par répulsion stérique, vont empêcher l'adsorption des protéines plasmatiques sur la surface des nanovecteurs :

- Ces nanosystèmes « PEGylés » ont une durée de circulation plasmatisque augmentée, ce qui donne un caractère « furtif » aux nanovecteurs (car non reconnus par les cellules de Kupffer du foie) !
- Ces vecteurs furtifs sont capables de traverser l'endothélium vasculaire tumoral : c'est ce que l'on appelle l'effet « EPR » (« enhanced and permeability retention effect ») ; on a ainsi pu traiter un gliome cérébral.
- Les nanovecteurs furtifs peuvent être équipés de ligands capables de reconnaître des récepteurs spécifiques afin de transporter le principe actif à l'intérieur de la cellule visée. Ainsi la construction d'immunoliposomes contenant de la doxorubicine, recouverts d'anticorps antinucléosomes, est efficace pour le ciblage de l'adénocarcinome mammaire humain.

Développements récents [2]

Il existe encore de nombreuses difficultés technologiques à surmonter : le faible pourcentage d'encapsulation (inférieur à 5 %), la libération trop rapide du principe actif encapsulé (quelques minutes), et la difficulté de synthétiser des nanovecteurs biodégradables et peu toxiques par exemple.

On a pensé à tirer profit de la structure conformationnelle compacte moléculaire du squalène (lipide naturel précurseur de la biosynthèse du cholestérol) en le couplant à des analogues nucléosidiques anticancéreux ou antiviraux : c'est la technologie de « squalénisation » [3-4] :

- Cette méthode a été appliquée à la gemcitabine (anticancéreux perturbant la synthèse de l'ADN en s'incorporant au niveau des bases pyrimidiques) qui a pu être « embarquée » jusqu'à une concentration de 41 % !
- Par cryomicroscopie (cryoTEM), on a montré que ces nanoparticules étaient formées d'un surprenant autoassemblage supramoléculaire, correspondant à des structures

hexagonales inverses (colonnes positionnées aux angles d'un hexagone).

- La modélisation moléculaire a indiqué que les colonnes sont à cœur hydrophile : la partie gemcitabine (hydrophile) est orientée vers le centre de la colonne et la partie squalène (hydrophobe) est orientée vers l'extérieur ; par conséquent, la distance entre deux colonnes est de 8,7 nm.

Cela a permis de traiter efficacement plusieurs modèles de tumeurs expérimentales *in vitro* et *in vivo*.

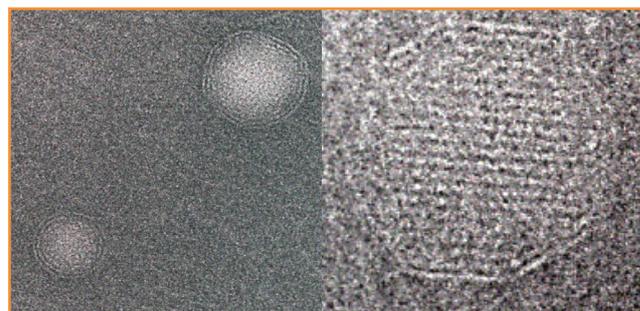
On a aussi envisagé récemment la synthèse de nanoparticules dans des conditions douces : sans solvant et sans tensioactifs.

Ainsi le mélange en solution aqueuse de polysaccharides greffés par des groupes alkyles avec des polycyclodextrines donne des composés d'inclusion, mais aussi des cages. Celles-ci sont susceptibles d'inclure des molécules pharmaceutiques (ex. : le tamoxifène, un anticancéreux) ou cosmétologiques (ex. : la benzophénone, utilisée dans les filtres solaires).

La formulation de nanomédicaments permet donc d'augmenter dans de nombreux cas l'index thérapeutique des médicaments (augmentation de l'efficacité et réduction de la toxicité).

Les coordinateurs de ce dossier remercient vivement **Jean-Pierre Foulon** pour la rédaction de cet article à partir de la leçon inaugurale du Collège de France et de la conférence donnée par Patrick Couvreur lors des MIEC-JIREC 2011.

- * siRNA : « small interfering RNA », petit ARN interférent.
- [1] Brigger I., Dubernet C., Couvreur P., Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2002, 54, p. 631.
- [2] Voir aussi Gref R., Couvreur P., Nouveaux matériaux pour la vectorisation des médicaments, *L'Act. Chim.*, 2011, 353-354, p. 88, et Horcajada P., Serre C., Férey G., Couvreur P., Gref R., Matériaux poreux, stockage et



Vue en cryoTEM montrant la structure hexagonale inverse de nanoparticules de gemcitabine-squalène (Couvreur P. *et al.*, *Small*, 2008, 4, p. 247).

libération de médicaments antitumoraux et antiviraux, 2011, *L'Act. Chim.*, 348-349, p. 58

- [3] Couvreur P., Stella B., Reddy L.H., Hillaireau H., Dubernet C., Desmaele D., Lepêtre-Mouelhi S., Rocco F., Derreudre-Bosquet N., Clayette P., Rosilio V., Marsaud V., Renoir J.M., Cattel L., Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics, *Nanoletters*, 2006, 6, p. 2544.
- [4] Reddy L.H., Renoir J.M., Marsaud V., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaele D., Couvreur P., Anticancer efficacy of squalenoyl gemcitabine nanomedicine on 60 human tumor cell panel and on experimental tumor, *Molec. Pharm.*, 2009, 6, p. 1526.



Patrick Couvreur

est professeur et membre de l'Institut Universitaire de France, Université Paris-Sud 11*.

* UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud 11, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry Cedex.
Courriel : patrick.couvreur@u-psud.fr



Le CNRS | Annales | Mots-Clefs CNRS | Autres sites

CNRS Formation Entreprises



- du 4 au 7 juin 2012 à ORSAY CEDEX (91) **Chimie éco-compatible. Milieux réactionnels et méthodes d'activation non classiques en synthèse**
- du 17 au 19 septembre 2012 au MANS (72) **Introduction à la rhéologie et à la rhéométrie : module viscoélasticité linéaire**
- du 20 septembre au 8 novembre 2012 à GIF-SUR-YVETTE (91) **RMN des macromolécules biologiques** (7 jeudis dans la période indiquée)
- du 24 au 28 septembre 2012 à TOULOUSE (31) **Techniques chromatographiques HPLC**
- du 24 au 28 septembre 2012 à TOULOUSE (31) **Formation avancée en RMN pour la chimie et la biochimie**
- du 1 au 5 octobre 2012 à VILLEURBANNE (69) **Analyse quantitative de gaz par spectrométrie de masse**
- du 4 au 5 octobre 2012 à GIF SUR YVETTE (91) **Le risque chimique : connaissance et prévention niveau I**
- du 8 au 12 octobre 2012 à VILLEURBANNE (69) **Principes de la spectrométrie de masse et application aux couplages**

Centre de ressources en formation
Un besoin de formation particulier ?
Contactez-nous au 01.69.82.44.96

Catalogue, programmes et inscriptions : 01 69 82 44 55 - <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>