

La conception de nouveaux nanomédicaments

L'adressage de molécules thérapeutiques vers l'organe, le tissu ou la cellule malade constitue aujourd'hui un défi majeur pour le traitement des maladies humaines, notamment infectieuses, cancéreuses ou d'origine génétique. Dès le début du vingtième siècle, le savant Paul Ehrlich rêvait déjà du « *magic bullet* » susceptible d'acheminer un médicament de manière spécifique vers son site d'action. Le rêve de Paul Ehrlich est aujourd'hui proche de la réalité grâce au développement des nanotechnologies qui ont permis de proposer le concept de vectorisation des médicaments.

Atteindre de manière optimale le site d'action

De nombreux principes actifs présentent des caractéristiques physico-chimiques (hydrophilie, poids moléculaires, etc ...) peu favorables au passage des barrières biologiques qui séparent le site d'administration du médicament de son site d'action. D'autres molécules actives se heurtent aussi à des barrières enzymatiques entraînant leur dégradation et métabolisation rapides. L'obtention de concentrations thérapeutiques au niveau du site d'action ne peut donc se faire qu'au détriment d'une importante déperdition du médicament vers d'autres tissus ou cellules, ce qui occasionne des effets toxiques importants et entraîne parfois l'abandon du traitement en dépit de son efficacité.

Pour toutes ces raisons, le développement de nanotechnologies, vecteurs de médicaments (nanomédicaments), a pris un essor considérable au cours des dernières années. S'appuyant sur de nouveaux concepts physico-chimiques et sur le développement de nouveaux matériaux (synthèse de nouveaux polymères ou organisation supramoléculaire de lipides par exemple), la recherche galénique¹ a permis d'imaginer des systèmes d'administration sub-microniques, c'est-à-dire plus petits que le micron, capables à la fois de protéger la molécule active de la dégradation et d'en contrôler la libération dans le temps et dans l'espace.

Des traitements plus efficaces et moins toxiques

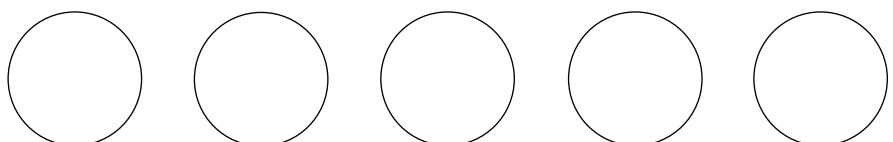
Les nanovecteurs de molécules biologiquement actives sont de nature variée : liposomes², nanoparticules polymères (nanocapsules ou nanosphères), cubosomes, objets « Janus »³, etc. Leur conception nécessite la construction d'édifices supramoléculaires composés : d'une particule (de type liposome, nanoparticule, USPIO etc.), d'une couche de polymères hydrophiles et flexibles (par exemple le polyéthylène glycol, PEG) pour éviter la reconnaissance hépato-splénique et d'un ligand de reconnaissance membranaire situé à l'extrémité de certaines chaînes de PEG.

Ces vecteurs dits de troisième génération permettent aujourd'hui d'entrevoir des traitements plus efficaces et moins toxiques pour diverses pathologies. L'équipe de Patrick Couvreur, de l'Unité Physico-chimie, pharmacotechnie et biopharmacie (Université Paris 11/CNRS), a montré par exemple que l'administration sous forme de nanoparticules d'un médicament anticancéreux comme la doxorubicine, permettait de traiter de manière efficace

¹ Partie de la recherche qui concerne la formulation du médicament.

² Petite vésicule constituée d'une double couche de lipides et d'un compartiment aqueux. Le principe actif du médicament est encapsulé dans la phase aqueuse quand il est hydrophile, et dans la bicouche quand il est lipophile. La structure phospholipidique du liposome est proche de celle de la membrane de la cellule.

³ Elles permettent de vectoriser dans un même nanovecteur une molécule hydrophile et lipophile, ayant des comportements différents.

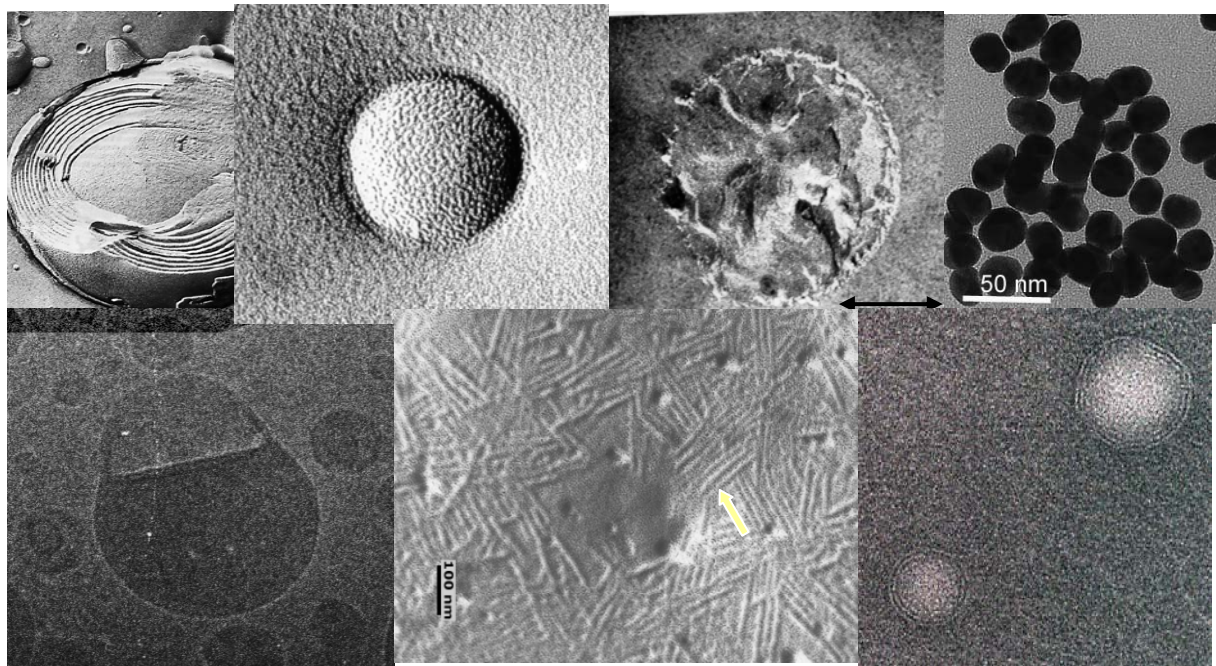


l'hépatocarcinome résistant aux chimiothérapies classiques. Cette découverte a abouti à un essai clinique de phase II/III (en cours).

Des nanotechnologies recouvertes de polymères hydrophiles et flexibles (vecteurs «furtifs») permettent aussi de passer la barrière hématoencéphalique et de délivrer de manière spécifique des molécules biologiquement actives au niveau cérébral, ce qui ouvre des perspectives nouvelles pour le traitement des tumeurs ou maladies dégénératives cérébrales. Par ailleurs, lorsque ces nanovecteurs transportent une antihormone comme le tamoxifène, ils sont même capables de cibler le tissu oculaire et de traiter efficacement l'uvéite autoimmune⁴. Décorés de ligands (anticorps, peptides, sucres, acide folique), ces nanovecteurs sont alors capables de reconnaître de manière sélective des antigènes ou des récepteurs qui sont hyperexprimés à la surface des cellules cibles (cellules cancéreuses, cellules infectées etc.).

Très récemment, l'équipe de Patrick Couvreur a observé avec surprise que le couplage d'un acide gras, le squalène, à des petites molécules anticancéreuses ou antivirales («squalénisation») aboutissait systématiquement à des nanomédicaments beaucoup plus efficaces que les molécules mères. Cette nouvelle approche a permis de traiter, au niveau de modèles expérimentaux, des pathologies cancéreuses et infectieuses (VIH) résistantes aux chimiothérapies classiques.

Bien que plus futuriste, l'apport des nanotechnologies pour le transport des acides nucléiques et la régulation des gènes est également un domaine d'investigation porteur de découvertes.



Les différents types de nanovecteurs (de gauche à droite et de haut en bas) : Liposome multilamellaire (500 nm), nanosphère polymère (120 nm), nanocapsule polymère (180 nm), Ultra Small Particle of Iron Oxide (USPIO) (25 nm), objet « Janus » (175 nm), cubosomes (20 nm) [5], nanoassemblages squalénés (130 nm). © CNRS/P.Couvreur

Contact

Patrick Couvreur

T 01 46 83 53 96

patrick.couvreur@cep.u-psud.fr

⁴ Maladie oculaire autoimmune de la rétine.

