



Cérémonie de réception des nouveaux membres – Le 23 juin 2015

Des Nanomédicaments pour traiter les maladies graves

Patrick COUVREUR, *membre de l'Académie des sciences*

Monsieur le Président, Madame et Monsieur les Secrétaires Perpétuels, chers Confrères, Mesdames, Messieurs,

Très honoré d'avoir été élu comme membre de l'Académie des Sciences, j'en suis aussi très heureux car au-delà d'une reconnaissance personnelle, cette élection consacre, je pense pour la première fois, la Pharmacie Galénique. C'est une discipline peu connue qui est pourtant au centre de la conception du médicament puisqu'elle traite de la forme d'administration du principe actif et des conséquences que celle-ci peut avoir sur le devenir des molécules biologiquement actives dans l'organisme. Et pourtant...lorsque j'ai commencé ma carrière de chercheur comme étudiant en thèse à l'Université Catholique de Louvain sous la direction du Professeur Michel Roland, la Pharmacie Galénique était considérée comme une sous-discipline, trop proche de la « technique » par rapport aux Sciences « nobles » et plus « fondamentales » de la Pharmacie qu'étaient à l'époque la Pharmacologie, la Toxicologie ou la Biochimie. Je suis très heureux que la Pharmacie Galénique ait maintenant acquis ses lettres de noblesse qui en font un acteur central de l'innovation thérapeutique. Elle le doit incontestablement au développement des Nanosciences et Nanotechnologies qui appliquées au médicament ont permis d'en maîtriser la libération dans le temps et dans l'espace.

J'ai eu la chance d'avoir pu contribuer à l'émergence de cette passionnante aventure scientifique que représente le nanomonde au service du médicament. Au début des années 70, alors que je poursuivais ma thèse sur le délitement des comprimés pharmaceutiques, je côtoyais les chercheurs de l'Institut de Pathologie Cellulaire dirigé à l'époque par Christian de Duve, Prix Nobel de Médecine. En dépit de ma formation de pharmacien, la Biologie Cellulaire était une discipline que je ne connaissais que de manière très superficielle mais je me suis vite rendu compte au contact de ces chercheurs que beaucoup de médicaments étaient incapables de diffuser à l'intérieur des cellules pour y exercer leur activité thérapeutique. Il m'est apparu évident que la formulation miniaturisée de ces agents biologiques devait pouvoir permettre leur transport intracellulaire. C'est donc dans cette direction que j'ai décidé d'orienter mes premiers travaux dans ce domaine, grâce à un stage post-doctoral dans le laboratoire de Peter Speiser à l'Ecole Polytechnique de Zürich. Ce laboratoire avait déjà développé des nanocapsules de nylon à base de polyacrylamide pour des applications vaccinales. Le projet que je m'étais fixé consistait à encapsuler un médicament anticancéreux dans ces nanocapsules pour pouvoir en étudier la pénétration intracellulaire. Malheureusement, la préparation complexe de ces nanocapsules, nécessitait l'emploi de rayonnements gamma, dégradant systématiquement tous les composés anticancéreux testés. Nous avons alors nanoencapsulé un colorant fluorescent, la fluorescéine, qui de manière remarquable était capable de résister à l'irradiation mais était connue aussi pour ne pas pénétrer à l'intérieur des cellules. L'incubation des nanocapsules de fluorescéine avec des fibroblastes humains « allumait » les cellules qui restaient « éteintes » après incubation avec la fluorescéine libre. Cette expérience, finalement assez simple (publiée en 1977 sous le titre



« Nanocapsules, a new lysosomotropic carrier ») démontrait pour la première fois que des nanoparticules étaient capables de promouvoir la pénétration intracellulaire de molécules qui ne s'y accumulent pas spontanément.

Malheureusement, le tropisme intracellulaire de ces nanocapsules n'avait pas d'avenir en clinique humaine car elles n'étaient pas biodégradables. C'est alors qu'avec mon premier étudiant en thèse, Boubakar Kanté, nous avons eu l'idée d'utiliser une colle chirurgicale à base d'un monomère cyanoacrylique pour la préparation de nanoparticules biodégradables. L'avantage de l'approche : la polymérisation a lieu en milieu aqueux, en condition douce, et sans recours à l'irradiation gamma. Applicable à de nombreux médicaments, ce concept a ensuite été breveté et il a donné lieu aux premières nanoparticules biodégradables pour la vectorisation des médicaments. Nommé professeur en 1984 à l'UFR de Pharmacie de l'Université Paris-Sud et grâce au soutien de Francis Puisieux, mon équipe a alors développé ces nanoparticules de polyalkylcyanoacrylate pour l'encapsulation de nombreux principes actifs : anticancéreux pour le ciblage des cellules tumorales, antibiotiques pour le traitement des infections intracellulaires résistantes, oligonucléotides antisens pour l'inhibition de l'expression d'oncogènes et insuline pour l'administration par voie orale. Mais la découverte la plus importante a été faite grâce à un Groupement de Recherche du CNRS. Nous avons, en effet, montré que lorsqu'elle est administrée sous forme de nanoparticules, la doxorubicine est capable de contourner les phénomènes de résistance et de restaurer la sensibilité des cellules cancéreuses au traitement. Cette observation nous a permis, avec Dominique Costantini et Gilles Avenard de créer la société Bioalliance (devenue depuis Onxeo) et d'effectuer des essais cliniques de phase I et II. Actuellement, ce nanomédicament fait l'objet d'un essai clinique multicentrique de phase III pour le traitement du carcinome hépatocellulaire et le Livatag^R (son nom de spécialité) vient d'obtenir le statut de programme accéléré (« Fast track ») de la FDA. La société occupe actuellement environ 60 personnes et est entrée en bourse en 2005.

Il existe, cependant, encore de nombreuses difficultés technologiques à surmonter : le faible pouvoir d'encapsulation en médicament (inférieur à 5 % par rapport au poids du matériel transporteur), la libération incontrôlée et souvent trop rapide du principe actif encapsulé (quelques minutes), et la difficulté de synthétiser des nanovecteurs biocompatibles et biodégradables. C'est la raison pour laquelle peu de nanomédicaments ont atteint à ce jour le stade de la commercialisation ou même des essais cliniques. Afin de résoudre ces problèmes nous avons imaginé au cours de ces dernières années de passer du paradigme de l'encapsulation « physique » de médicaments dans des nanovecteurs, à celui de l'encapsulation « chimique ». En d'autres termes, l'idée est de coupler chimiquement chaque molécule du matériau transporteur à une molécule de médicament : le pouvoir d'encapsulation en est automatiquement augmenté et la libération trop rapide du médicament est évitée grâce à un lien qui sera hydrolysé spécifiquement dans la cellule malade. Le matériau transporteur que nous avons utilisé est le squalène, un lipide naturel et biocompatible, qui a la propriété remarquable d'adopter en milieu aqueux une conformation moléculaire extrêmement compacte. Lorsqu'il est couplé chimiquement à un principe actif (anticancéreux, anti-infectieux ou à activité neuroprotectrice), le squalène forme spontanément des nanoparticules avec des architectures supramoléculaires étonnantes en diffraction rayons X : phases lamellaires, cubiques ou hexagonales.



Ce concept de « squalénisation » pour lequel j'ai bénéficié d'un important soutien européen au travers d'un ERC Advanced Grant représente donc une véritable plate-forme pour la conception de nouveaux nanomédicaments, moins toxiques et plus efficaces que les molécules mères. La « squalénisation » ouvre également de nouvelles perspectives pour la conception de nano-objets capables de libérer leur contenu médicamenteux en réponse à un stimulus physiologique endogène (une diminution de pH, une modification de statut rédox ou la présence d'enzymes spécifiques) ou exogène (un champ magnétique extracorporel, un champ électrique, des ultrasons ou des photons). La « squalénisation » permet également d'associer dans le même nanovecteur en plus du médicament, un outil d'imagerie qui permettra d'évaluer l'efficacité du traitement en même temps que de confirmer l'accessibilité du nanomédicament, par exemple au sein d'une tumeur. Cette approche est dite de « théranostique » car à la fois thérapeutique et diagnostique, elle ouvre la voie à la médecine personnalisée, domaine que nous sommes toujours en train d'explorer.

Comme on peut le constater, la nanomédecine est par essence pluridisciplinaire car elle fait appel à la chimie de conjugaison et des matériaux, à la physico-chimie des colloïdes et à la formulation pharmaceutique mais aussi à la biologie cellulaire et moléculaire, à la toxicologie et à la pharmacologie. Je suis particulièrement reconnaissant à l'Académie des Sciences d'avoir promu l'interdisciplinarité. Je suis, en effet, convaincu que les découvertes de demain se feront de plus en plus aux interfaces entre les disciplines car c'est aux interfaces qu'il y a encore des domaines de recherche inexplorés. Ce sont toutes ces avancées qui passionnent l'homme et le chercheur que je suis car, comme vous l'avez compris, la Pharmacie Galénique met l'imagination au service du traitement des grandes pathologies. Qu'il me soit permis d'insister ici sur le souci que j'ai en tant que pharmacien de voir ces recherches prises en charge, en amont, par l'industrie pour les développer, en faire des médicaments et guérir des pathologies qui ne disposent pas encore de traitements efficaces à ce jour.