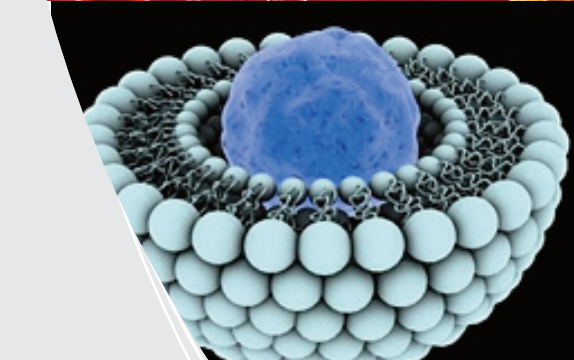
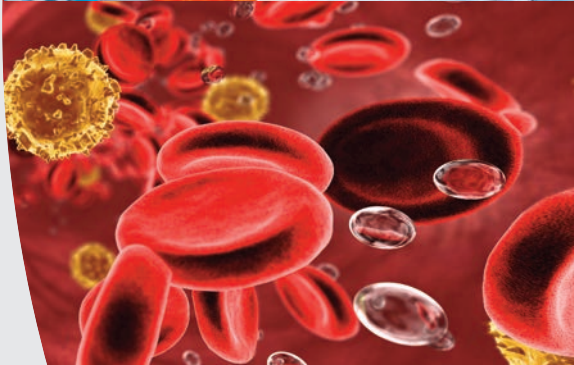




INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Les Nanomédicaments : d'où vient-on et où allons-nous ?

Mercredi 16 octobre 2019 de 14h00 à 17h00

Académie nationale de Pharmacie

4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris

Séance commune Académie des sciences - Académie nationale de Pharmacie

La nanomédecine a bénéficié d'un grand intérêt de la part des chercheurs issus du milieu académique mais aussi de ceux qui ont contribué à la création de jeunes sociétés innovantes. Bien que le marché compte actuellement une cinquantaine de nanomédicaments, il est incontestable que les applications cliniques n'ont pas encore progressé au même rythme que les résultats particulièrement encourageants obtenus chez l'animal. De nombreuses raisons peuvent être invoquées : (i) difficulté de reproduire au niveau d'un lot clinique les architectures supramoléculaires souvent complexes des nanomédicaments, (ii) méconnaissance des mécanismes d'interaction des nanomédicaments avec le milieu biologique, en particulier dans les situations pathologiques, (iii) modèles pré-cliniques peu représentatifs de la variabilité génétique des patients et de leur pathologie, notamment dans le cas des maladies cancéreuses.

La séance bi-académique visera à répondre aux questions suivantes : comment manipuler la matière pour réaliser des assemblages supramoléculaires nanométriques d'une structure contrôlée ? Quelles sont les principales applications thérapeutiques ? Les nanomédicaments peuvent-ils représenter un intérêt en pédiatrie ? Quelles difficultés sont-elles rencontrées dans leur développement clinique ?

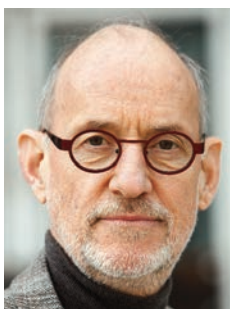
Les organisateurs de la séance commune



Alain BERDEAUX

Médecin, professeur émérite à l'université Paris-Est Créteil, membre de l'Académie nationale de Pharmacie, France

Docteur en pharmacie et en médecine, ancien interne des hôpitaux de Paris, Alain Berdeaux a été nommé professeur des universités - praticien hospitalier (PUPH) en pharmacologie en 1987 au Centre hospitalier universitaire (CHU) du Kremlin Bicêtre puis au CHU Henri Mondor de Créteil en 2003. Professeur émérite, il est membre de l'Académie nationale de Pharmacie où il préside la commission des programmes scientifiques. Il a dirigé pendant 13 ans une unité INSERM dans le domaine de la physiopathologie et la pharmacologie des insuffisances coronaires et cardiaques. Il est co-fondateur d'une startup dévolue au refroidissement corporel ultrarapide par ventilation liquide dans l'arrêt cardiaque.



Patrick COUVREUR

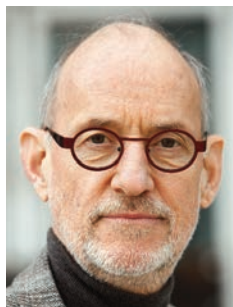
Pharmacien, professeur émérite à l'université Paris Saclay, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de Pharmacie, France

Patrick Couvreur est membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de Pharmacie, de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des technologies. Professeur émérite à université Paris-Saclay, il a été titulaire de la chaire « Innovations technologiques Liliane Bettencourt » du Collège de France et membre de l'Institut universitaire de France. Ses travaux portent sur la conception de nanomédicaments. Créateur de plusieurs *start-ups*, il a obtenu de nombreuses distinctions scientifiques en France et à l'étranger. Il est également membre étranger de la *US National Academy of Medicine* (USA), de la *US National Academy of Engineering* (USA), de l'Académie Royale de Médecine (Belgique) et de la *Real Academia Nacional de Farmacia* (Espagne).

P rogramme

- 14:00** **Ouverture de la séance**
Christiane GARBAY, chimiste, présidente de l'Académie nationale de Pharmacie, France
Agnès ARTIGES, pharmacienne, secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de Pharmacie, France
- 14:10** **Nanomédicaments : définition, limites et perspectives**
Patrick COUVREUR, pharmacien, professeur émérite à l'université Paris Saclay, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de Pharmacie, France
- 14:40** Discussion
- 14:50** **Comment manipuler la matière pour concevoir des nano-objets : vers des vecteurs thérapeutiques hybrides multifonctionnels**
Clément SANCHEZ, chimiste, professeur au Collège de France, membre de l'Académie des sciences, France
- 15:20** Discussion
- 15:30** **Nanomédicaments pour traiter les cancers pédiatriques**
Maria-José BLANCO-PRIETO, pharmacienne, professeur à l'université de Navarre, membre associé étranger de l'Académie nationale de Pharmacie, Espagne
- 16:00** Discussion
- 16:10** *The expanding role of liposome-based cancer nanomedicine : « doxil » and beyond*
Alberto GABIZON, médecin, professeur à l'université hébraïque-faculté de médecine et à l'hôpital Shaare Zedek, Israël
- 16:40** Discussion
- 16:50** **Discussion générale et conclusion**
Alain BERDEAUX, médecin, professeur émérite à l'université Paris-Est Créteil, membre de l'Académie nationale de Pharmacie, France

Résumés et biographies



Patrick COUVREUR

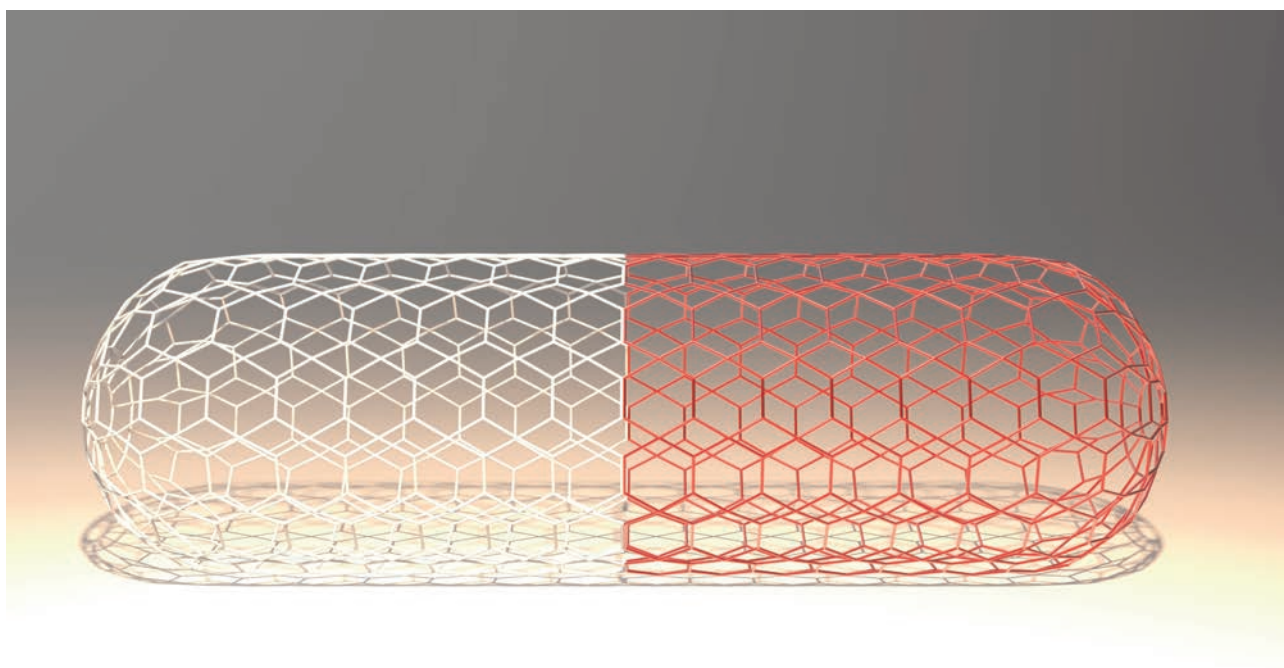
Pharmacien, professeur émérite à l'université Paris Saclay, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de Pharmacie, France

Patrick Couvreur est membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de Pharmacie, de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des technologies. Professeur émérite à université Paris-Saclay, il a été titulaire de la chaire « Innovations technologiques Liliane Bettencourt » du Collège de France et membre de l'Institut universitaire de France. Ses travaux portent sur la conception de nanomédicaments. Créateur de plusieurs *start-ups*, il a obtenu de nombreuses distinctions scientifiques en France et à l'étranger. Il est également membre étranger de la *US National Academy of Medicine* (USA), de la *US National Academy of Engineering* (USA), de l'Académie Royale de Médecine (Belgique) et de la *Real Academia Nacional de Farmacia* (Espagne).

Nanomédicaments : définition, limites et perspectives

Généralement administrés par voie intraveineuse, les nanomédicaments ont pour objectif d'augmenter l'index thérapeutique de molécules pharmacologiquement actives en les délivrant de manière ciblée via différents mécanismes : vectorisation passive, vectorisation active ou encore libération déclenchée de manière spécifique par un stimulus endogène (modification de pH, de potentiel rédox, de force ionique etc.) ou exogène (champ magnétique, champ électrique, hyperthermie, photons etc.). La nanoencapsulation permet également de protéger les molécules fragiles de la dégradation et de la métabolisation (peptides, protéines, acides nucléiques etc.) et de promouvoir leur pénétration intracellulaire. Certains nanomédicaments peuvent enfin combiner dans une même nanostructure un élément thérapeutique et un élément d'imagerie afin de permettre un traitement personnalisé.

L'exposé fera le point sur quelques avancées récentes mais aussi sur les difficultés du développement pharmaceutique et clinique des nanomédicaments. Si la grande majorité de ceux qui sont sur le marché concernent le domaine de l'oncologie, d'autres applications thérapeutiques peuvent néanmoins aussi être envisagées.



Clément SANCHEZ

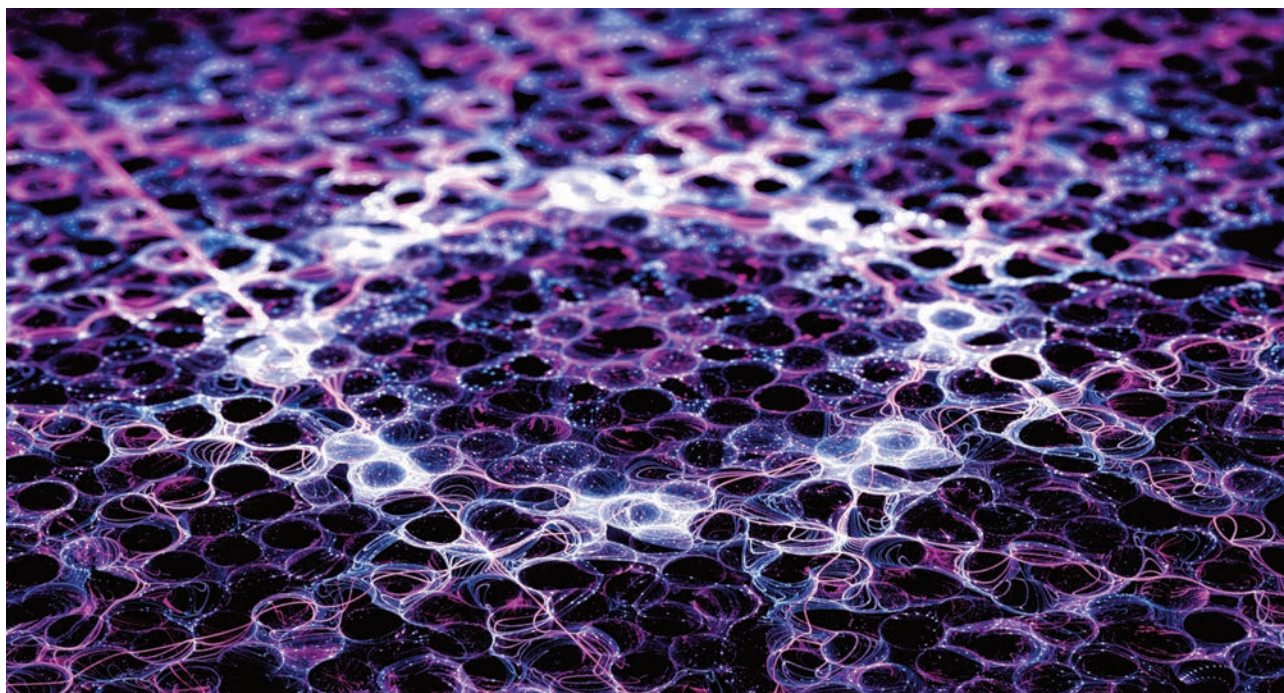
Chimiste, professeur au Collège de France,
membre de l'Académie des sciences, France



Clément Sanchez est professeur au Collège de France, où il détient la chaire de « Chimie des Matériaux Hybrides ». Il a été jusqu'en 2010 directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et professeur à l'École Polytechnique de 1991-2003. Directeur du « Laboratoire de chimie de la matière condensée de Paris » UMR 7574 de 2009 à 2014, il est actuellement président du CNC (Comité national de la chimie) et président français du *France-Berkeley Fund*. Il est spécialisé dans le domaine de la chimie des nanomatériaux et des matériaux nanostructurés. Il étudie les propriétés physiques des solides poreux et denses à base d'oxydes et de non-oxydes métalliques et de matériaux hybrides, mis sous la forme de monolithes, microsphères, mousses et de films.

Comment manipuler la matière pour concevoir des nano-objets : vers des vecteurs thérapeutiques hybrides multifonctionnels

Mieux comprendre les mécanismes de construction et les structures des matériaux de la nature pour s'en inspirer, permet de créer des nouveaux matériaux et systèmes. Les méthodes d'élaboration de nanomatériaux inorganiques ou hybrides reposant sur «la chimie douce», mettent en jeu des réactions de « polymérisation minérale » au sens large et s'effectuent à température ambiante. Il est donc possible par ce type d'approches, de générer simultanément dans un même matériau des composantes organiques ou biologiques et des composantes minérales afin d'aboutir à de véritables hybrides ou organo-minéraux. Combiner en un seul matériau les propriétés de certaines molécules organiques ou biologiques et celles des composés minéraux est devenu un objectif réalisable. Ces approches permettent de créer de nouveaux vecteurs hybrides multifonctionnels nanométriques dans lesquels les tailles, les compositions, la porosité, la chimie de surface, la dynamique des ligands peuvent être aisément contrôlées, ajustées. Cette conférence illustrera comment les chimistes peuvent manipuler la matière pour concevoir ces différents nano-vecteurs multifonctionnels.





Maria-José BLANCO-PRIETO

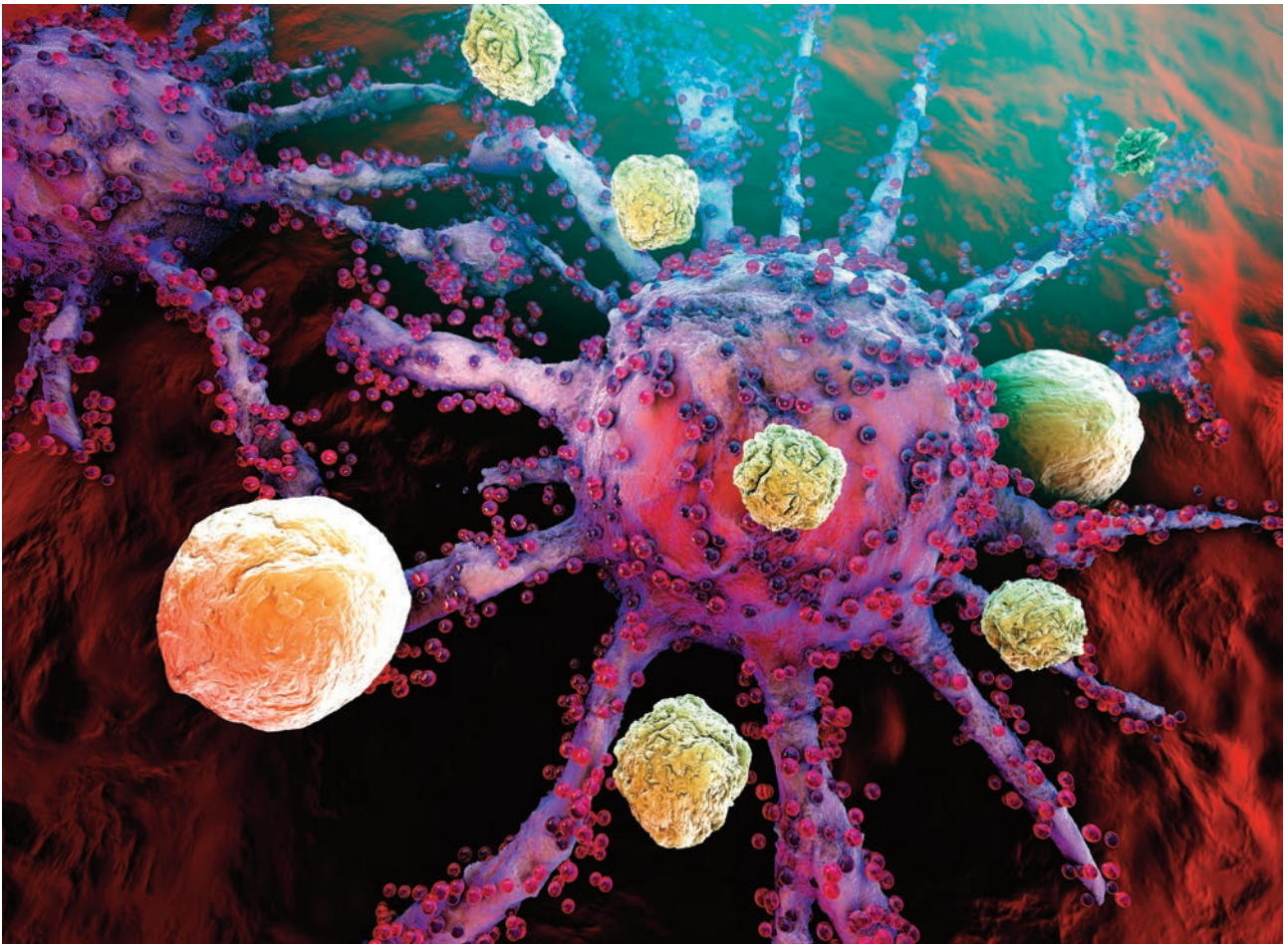
Pharmacienne, professeur à l'université de Navarre, membre associé étranger de l'Académie nationale de Pharmacie, Espagne

Maria-José Blanco-Prieto est pharmacienne de l'université de Saint Jacques de Compostelle (Espagne) et docteur en pharmacie (université Paris-Sud). Après son doctorat, elle a fait un stage postdoctoral à l'ETH (Zurich). Elle est actuellement professeur de pharmacie galénique et technologie pharmaceutique à l'université de Navarre (Espagne). Elle est l'auteur de plus de 140 articles scientifiques, membre associé étranger de l'Académie nationale de Pharmacie, expert auprès de la Commission européenne dans le domaine des nanomédicaments et membre de plusieurs comités éditoriaux de revues internationales.

Nanomédicaments et applications thérapeutiques

Le cancer reste la première cause de décès par maladie chez l'enfant. Comparé à la situation des adultes, les agences et institutions gouvernementales ont pris conscience de la difficulté d'évaluer de nouvelles approches thérapeutiques en pédiatrie. En effet, les protocoles de chimiothérapie pour les cancers de l'enfant restent problématiques en raison de la forte toxicité associée aux agents chimiothérapeutiques et de la posologie incorrecte qui est trop souvent simplement extrapolée à partir des doses administrées à l'adulte.

Dans ce contexte, les nanomédicaments ont émergé comme de nouveaux candidats, en particulier pour les patients à haut risque ou en rechute, lors de résistances aux anticancéreux classiques. La présentation montrera en quoi cette approche peut-être intéressante en oncopédiatrie, tout spécialement en raison de la réduction attendue des effets secondaires auxquels les enfants sont particulièrement sensibles. A titre d'illustration, l'exposé montrera les résultats pré-cliniques obtenus avec des nanoparticules lipidiques chargées d'édelfosine pour le traitement de l'ostéosarcome pédiatrique, une tumeur osseuse maligne très fréquente dans la population pédiatrique.



Alberto GABIZON

Médecin, professeur à l'université hébraïque-faculté de médecine et à l'hôpital Shaare Zedek, Israël

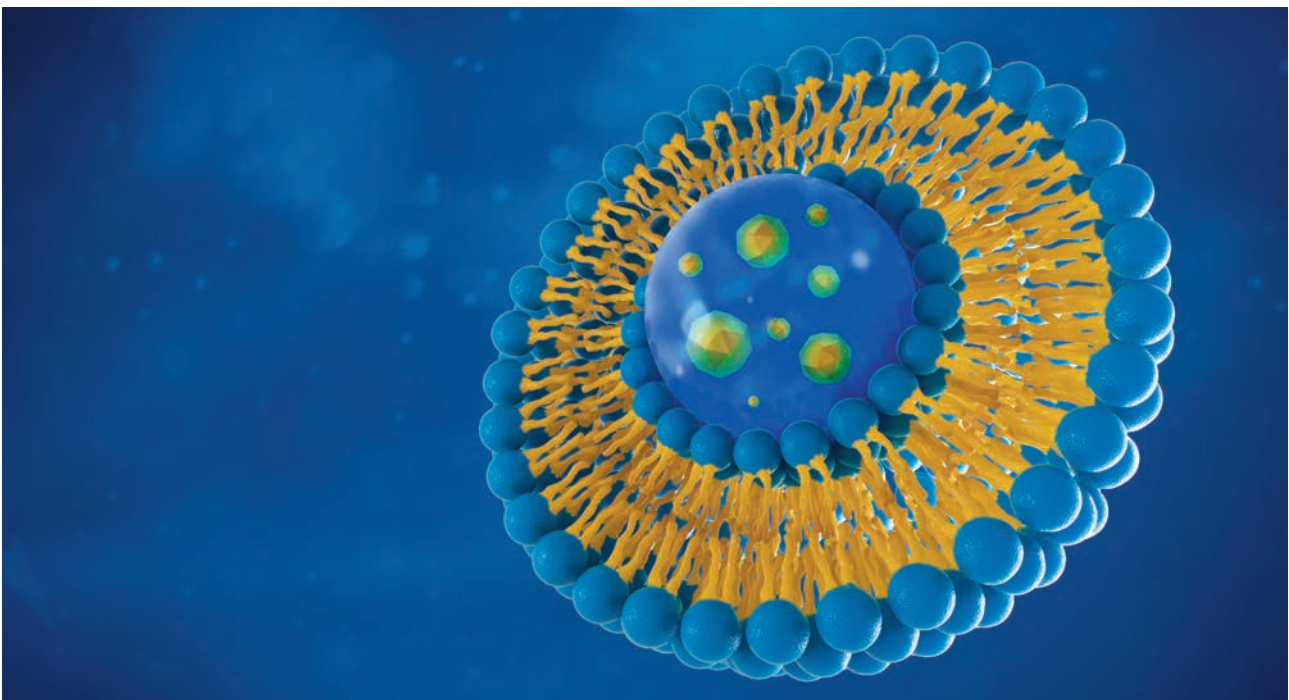
Albert Gabizon pioneered the development of a new generation of long-circulating liposomes known as Stealth liposomes which have greatly improved stability and selective accumulation in tumors. His inventorship and research contribution played a key role in the development of Doxil® (pegylated liposomal doxorubicin, also known as Caelyx), a unique anticancer formulation extensively used in the clinic (ovarian cancer, breast cancer, and other cancer types) with important pharmacologic and safety advantages over conventional chemotherapy. His most recent invention currently in clinical studies is Promitil®, a liposomal formulation of a lipidic prodrug of mitomycin-c for cancer therapy. Dr. Gabizon is active in the medical oncology field in clinical practice and clinical trials, as well as in preclinical pharmacology research with special emphasis on applications of liposomes in drug delivery, and drug targeting.



The expanding role of liposome-based cancer nanomedicine: “Doxil” and beyond

Liposomes are among the most frequently used nanoparticle systems for parenteral delivery of drugs. Pegylated liposomes are of particular interest because of their prolonged circulation time and enhanced accumulation in tumors. Several liposome formulations have been approved for the treatment of cancer and many others are in clinical testing. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil®, Caelyx, and generic versions) is the first and most widely used cancer nanomedicine and has demonstrated clinically a favorable safety profile with an impressive reduction in cardiac toxicity and is approved for a broad array of indications; Onivyde®, a partially pegylated liposome formulation of irinotecan has been recently approved for treatment of pancreatic cancer, Vyxeos™, approved for treatment of AML is a dual drug liposomal formulation with co-encapsulated cytarabine and daunorubicin at an optimized ratio to obtain a synergistic effect; Promitil®, a pegylated formulation of a lipidic prodrug of mitomycin-c, in early phase clinical studies, has shown a 3-fold reduction in toxicity as compared to free mitomycin-c and is a powerful radiosensitizer. Furthermore, liposome-based nanomedicines offer a unique tool for other manipulations including modulation of the immune system by exploiting the affinity of liposomes for macrophages, grafting of tumor-specific ligands for active targeting to tumor cells and enhanced intracellular drug delivery, and co-encapsulation with radionuclide chelators for real time PET imaging of liposome fate and biodistribution in cancer patients.

Results of these innovative approaches and an update of the clinical liposomal data in cancer will be presented.





INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

