

de guérir de la maladie sans séquelles). C'est pourquoi de nombreuses équipes travaillent sur ce sujet.

Franchir la barrière hémato-encéphalique

Le traitement des maladies cérébrales est difficile, car nombre de molécules actives ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière est constituée d'une couche de cellules, dites endothéliales, qui tapisse les capillaires irriguant le cerveau (voir l'encadré page 36). Dans l'organisme, tous les vaisseaux sanguins présentent une telle couche, nommée endothélium. Dans le cerveau, cependant, les cellules endothéliales adhèrent particulièrement bien à leurs voisins par de nombreuses liaisons étanches – nommées jonctions serrées – réalisées par des molécules qu'elles portent à leur surface.

Ces jonctions serrées empêchent le passage des molécules entre les cellules endothéliales. Aussi, seules les molécules lipophiles (attirées par les lipides, qui constituent notamment la membrane des cellules) sont capables de franchir la barrière hémato-encéphalique, en traversant les cellules elles-mêmes par diffusion passive. Et encore : leur passage dépend de leur lipophilie, de leur capacité de liaison aux protéines du plasma (certaines facilitent

leur passage dans les cellules, d'autres au contraire les séquestrent) et de leur poids moléculaire (il doit être suffisamment petit).

À l'opposé, les substances hydrophiles ne peuvent traverser les parois lipidiques que si elles bénéficient d'un transporteur spécifique : elles doivent se lier à une molécule présente à la surface des cellules endothéliales. Les substances ainsi reconnues sont internalisées par invagination de la membrane cellulaire, transportées dans la cellule au sein de petites vésicules et sécrétées de l'autre côté de la barrière par un processus nommé transcytose. La quantité de molécules actives transmises par ce biais est faible et risque, soit de ne pas permettre d'atteindre des concentrations locales efficaces, soit d'obliger à administrer des doses délétères pour les tissus sains.

Différentes stratégies thérapeutiques ont été proposées pour faire passer des molécules peu diffusibles à travers la barrière hémato-encéphalique, mais les résultats sont limités. L'administration des principes actifs par voie intracérébrale peut être efficace, mais doit être réservée à des traitements aigus comme la chimiothérapie anticancéreuse, à cause de sa toxicité. Des substances capables de rendre la barrière temporairement perméable ont aussi été injectées, mais elles sont également réservées aux traitements antitumoraux. Ces techniques sont traumatisantes pour le

patient, donc peu utilisables pour un traitement chronique, tel celui des maladies neurodégénératives.

Une autre stratégie consiste à modifier chimiquement les molécules actives, en augmentant leurs propriétés lipophiles ou en les conjuguant à une autre molécule fonctionnelle qui autoriserait leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Cependant, ces modifications chimiques des molécules actives peuvent diminuer leur efficacité ou changer leur répartition dans l'organisme et faire apparaître des effets secondaires inattendus. Le développement de nanoparticules capables de véhiculer les principes actifs jusqu'au cerveau apparaît donc comme une alternative prometteuse.

La nanomédecine est l'utilisation en médecine de matériaux de quelques dizaines à quelques centaines de nanomètres ou nanostructurés, qui, de par leur structure, ont certains effets médicaux uniques, tels que la capacité à traverser les barrières biologiques ou le ciblage passif des tissus. Les approches de nanomédecine vont de l'utilisation médicale des nanomatériaux (par exemple la libération ciblée de molécules actives dans l'organisme) aux biodétecteurs nanoélectroniques (par exemple pour la détection de marqueurs dans les liquides biologiques), en passant par de nouvelles techniques d'imagerie. La

De la physiopathologie au diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Si les grandes lignes du mécanisme produisant les symptômes de la maladie d'Alzheimer sont décrites, de nombreuses inconnues subsistent. Néanmoins, les praticiens savent aujourd'hui poser un diagnostic dès le début de la maladie. Le scénario proposé pour décrire l'évolution de la maladie s'appuie sur les différences observées aux échelles macroscopique et microscopique entre des cerveaux âgés sains et des cerveaux atteints de la pathologie.

À l'échelle macroscopique, tant la masse du cerveau atteint que son volume sont réduits. Le cerveau malade est caractérisé par une perte notable de neurones et de synapses dans le cortex cérébral et certaines régions sous-corticales. Les régions touchées sont atrophiées, notamment les lobes temporaux et pariétaux, des zones du

cortex frontal, le cortex cingulaire et, surtout, l'hippocampe. À l'échelle microscopique, nombre de lésions moléculaires ont été détectées. La principale caractéristique est une accumulation de protéines anormales dans le cerveau âgé, qui entraîne des lésions oxydatives et inflammatoires pouvant conduire à un dysfonctionnement des synapses neuronales.

Selon le modèle actuel, la production progressive et l'accumulation d'un peptide nommé bêta-amyloïde joue un rôle central dans la genèse de la maladie. Ce peptide est un fragment de la protéine APP (*membrane-associated amyloid precursor protein*). Sécrété par les cellules sous une forme soluble, il s'agrège peu à peu en plaques insolubles à l'extérieur des cellules. Dans les neurones, une autre protéine, tau, anormalement phosphorylée, forme,

dans un second temps semble-t-il, des dépôts de filaments entrelacés nommés neurofibrilles. Détectables dans le cerveau des malades décédés, ces plaques et dépôts caractéristiques de la maladie permettent un diagnostic *post mortem* indubitable.

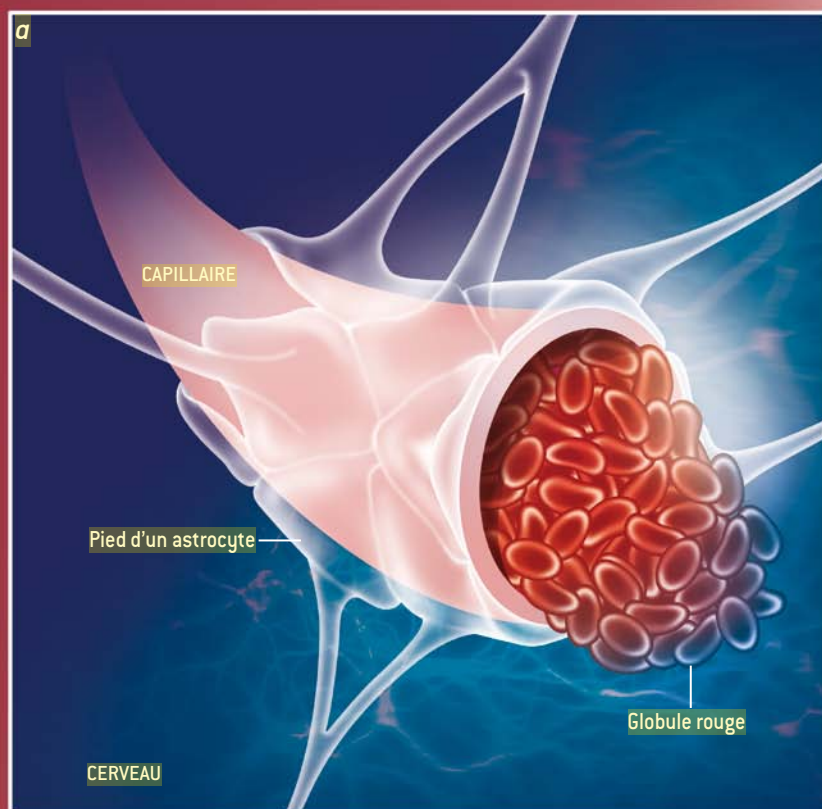
Il semble que la maladie ne soit diagnostiquée que chez 50 pour cent des patients et que seuls 30 pour cent des personnes atteintes bénéficient d'une prise en charge. Cependant, les connaissances sur la maladie ont considérablement progressé ces dernières années. Un diagnostic précoce, lorsque le patient n'est atteint que de troubles légers de la mémoire, est aujourd'hui possible et permet de mettre en place une prise en charge (principalement non médicamenteuse : stimulation cognitive, activité physique, musicothé-

rapie) qui retarde l'apparition des symptômes.

Ce diagnostic est fondé sur une expertise neuropsychologique (la réponse du patient à un questionnaire précis) qui détecte les malades avec une sensibilité (probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte) de 80 pour cent et une spécificité (probabilité que le test soit négatif si la personne n'est pas atteinte) de 90 pour cent.

S'ajoutent d'autres outils tels que l'imagerie cérébrale ou les dosages de biomarqueurs après une ponction lombaire, qui permettent de diagnostiquer des stades précoces de la maladie. Ces examens sont encore malheureusement trop peu pratiqués et le diagnostic reste souvent posé à un stade plus évolué de la maladie, quand les troubles sont déjà devenus invalidants.

Comment franchir la barrière hémato-encéphalique, qui isole le sang du cerveau ? En s'inspirant des mécanismes qui permettent l'entrée sélective de certaines cellules ou molécules dans le cerveau. La barrière hémato-encéphalique est une couche de cellules dites endothéliales qui tapisse la paroi interne des capillaires irriguant le cerveau. Cette barrière est renforcée par les pieds d'une famille de cellules cérébrales en forme d'étoiles, les astrocytes (a). Grâce à de nombreuses jonctions serrées entre ses cellules (b), la barrière hémato-encéphalique est si étanche que les molécules nécessaires au fonctionnement du cerveau la franchissent en traversant les cellules, grâce à des récepteurs spécifiques présents à leur surface. Elles sont transmises aux cellules cérébrales *via* les astrocytes. Par ailleurs, les cellules de l'immunité se glissent entre les cellules de la barrière en cas d'infection du cerveau. Les nanomédicaments envisagés pour atteindre le cerveau utilisent ces deux modes de passage de la barrière (b, 1 et 2).



Diagnostic précoce et nanoparticules

Les caractéristiques des nanoparticules en font des candidats intéressants pour un diagnostic plus précoce des maladies. Dans le diagnostic par imagerie, elles peuvent, en ciblant des molécules impliquées dans la maladie, augmenter le contraste des régions atteintes et ainsi améliorer leur détection. Dans le diagnostic par quantification dans le sang de molécules indiquant des désordres cellulaires, elles offrent, par un ciblage adéquat, un moyen simple de détection et d'analyse à haut débit.

recherche galénique s'est appuyée sur de nouveaux concepts physico-chimiques et sur le développement de nouveaux matériaux (synthèse de nouveaux polymères par exemple), afin d'imaginer des systèmes d'administration submicroniques capables de protéger la molécule active de la dégradation et d'en contrôler la libération dans le temps et dans l'espace.

Trois générations de vecteurs nanométriques

On distingue différents types de nanoparticules – aussi nommées vecteurs colloïdaux – remplissant ces conditions. Les liposomes sont des vésicules biocompatibles et biodégradables, composées d'une bicouche (liposomes unilamellaires) ou de plusieurs bicouches (liposomes multilamellaires) de phospholipides délimitant un ou plusieurs compartiments aqueux. Des principes actifs hydrophiles sont encapsulés dans la phase aqueuse, tandis que les molécules lipophiles sont localisées dans la ou les bicouches (voir la figure 2a).

Les nanoparticules sont en général constituées de polymères (de préférence biodégradables) ou de lipides. Elles peuvent être de type matriciel (voir la figure 2b) ou de type réservoir (voir la figure 2c). Dans les nanoparticules matricielles – ou nanosphères –, le principe actif est dispersé ou dissous dans la matrice polymère ou lipidique et est libéré par simple diffusion ou à la suite de la biodégradation dans l'organisme du matériel support. Les nanoparticules de type réservoir – ou nanocapsules – sont constituées d'un noyau central en général liquide, entouré par une mince paroi de polymère ou de lipide dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres.

Trois générations de vecteurs colloïdaux ont été mises au point au fil des dix dernières années, dont deux ouvrent des perspectives intéressantes pour le traitement et le diagnostic des maladies cérébrales. Ces générations diffèrent par leur structure, qui influe directement sur leur devenir dans l'organisme.

Les vecteurs de première génération sont des nanoparticules et liposomes de surface