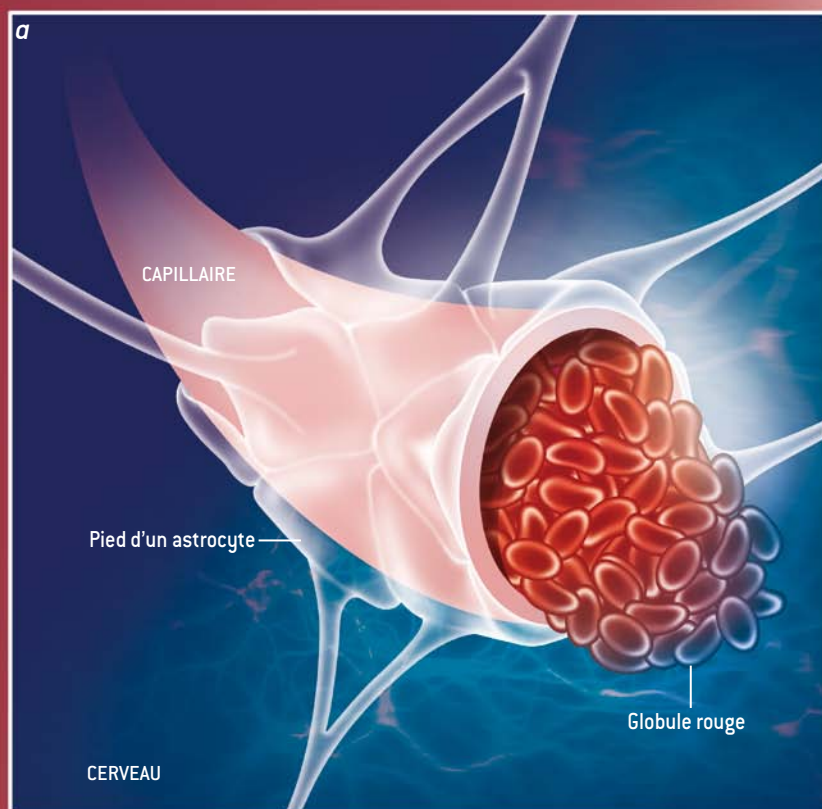


Comment franchir la barrière hémato-encéphalique, qui isole le sang du cerveau ? En s'inspirant des mécanismes qui permettent l'entrée sélective de certaines cellules ou molécules dans le cerveau. La barrière hémato-encéphalique est une couche de cellules dites endothéliales qui tapisse la paroi interne 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).

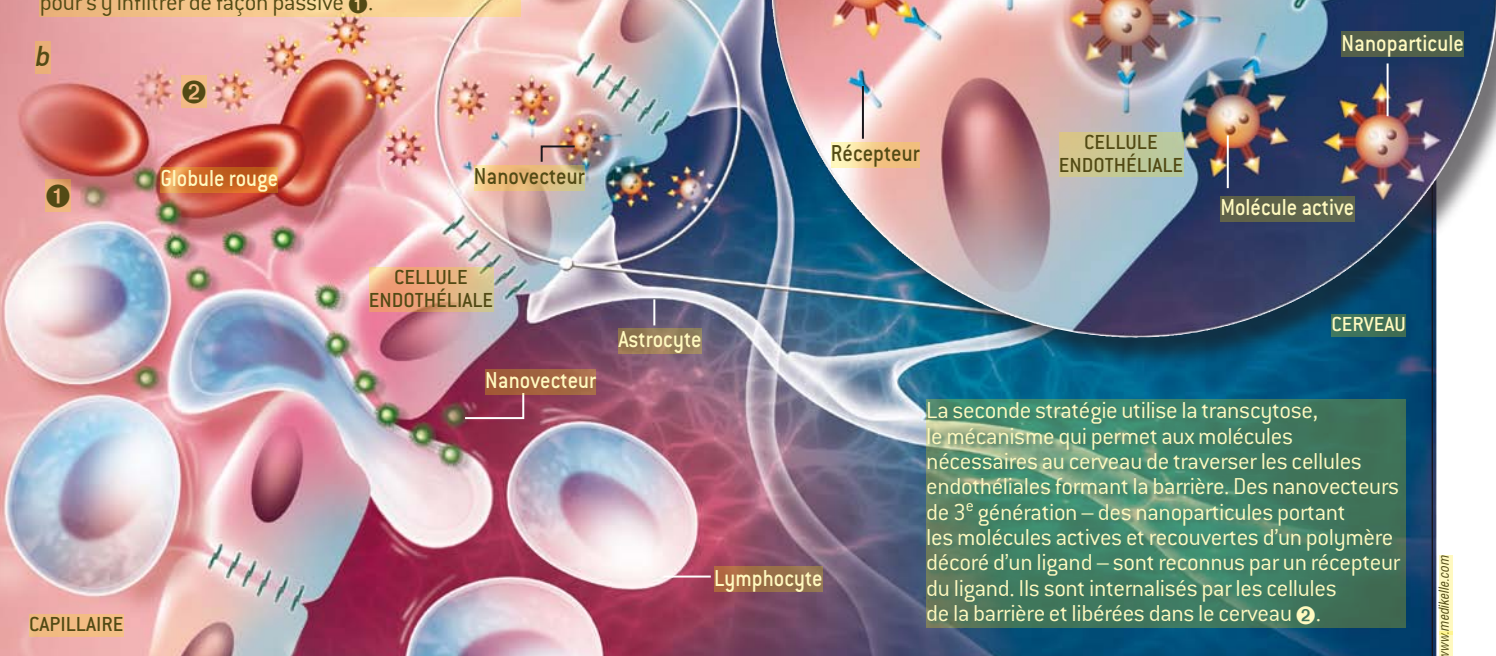
Les nanoparticules sont en général constituées de polymères (de préférence biodégradables) ou de lipides. Elles peuvent être de type matriciel (voir la figure 2b) ou de type réservoir (voir la figure 2c). Dans les nanoparticules matricielles – ou nanosphères –, le principe actif est dispersé ou dissous 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

LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE

Deux stratégies sont envisagées pour franchir la barrière hémato-encéphalique. En présence d'une tumeur ou d'un foyer infectieux, la barrière laisse passer des cellules de l'immunité (lymphocytes) du sang vers le cerveau. Des nanovecteurs furtifs (2^e génération) pourraient profiter de cette perméabilisation de la barrière pour s'y infiltrer de façon passive ①.



La seconde stratégie utilise la transcytose, le mécanisme qui permet aux molécules nécessaires au cerveau de traverser les cellules endothéliales formant la barrière. Des nanovecteurs de 3^e génération – des nanoparticules portant les molécules actives et recouvertes d'un polymère décoré d'un ligand – sont reconnus par un récepteur du ligand. Ils sont internalisés par les cellules de la barrière et libérées dans le cerveau ②.

hydrophobe. Lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, ils se lient fortement et très vite, par interactions dites hydrophobes, avec certaines protéines du plasma (immunoglobulines de type G, fibronectine, etc.), rassemblées sous le nom d'opsonines. Les opsonines sont reconnues par des récepteurs spécifiques portés par une famille de cellules immunitaires, les macrophages. Ainsi, quelques minutes après leur administration, les vecteurs colloïdaux, décorés par les opsonines qui se sont adsorbées à leur surface, sont capturés par les macrophages, principalement du foie et de la rate, qui les internalisent et les dégradent.

Cette distribution des vecteurs dans le foie et la rate s'explique par la structure de l'endothélium vasculaire, particulièrement discontinu dans ces tissus, ce qui favorise le passage des colloïdes (liposomes et nanoparticules). Elle a été mise à profit pour transporter des molécules d'intérêt thérapeutique vers le foie et la rate, visant à diagnostiquer (particules d'oxyde de fer Endorem®) et traiter (nanoparticules polymériques actuellement testées en phase

clinique par la société Bioalliance) différentes pathologies, notamment certains cancers tels que les hépatocarcinomes et les métastases hépatiques.

Des nanoparticules furtives

En revanche, si l'on veut éviter que les vecteurs n'atteignent le foie, on peut modifier leur surface à l'aide de polymères hydrophiles et flexibles comme les polyéthylène-glycols (PEG), les polysaccharides, les poloxamers ou les poloxamines. Ceux-ci empêchent certaines protéines, en particulier les opsonines, de s'adsorber à la surface de ces nanovecteurs dits de deuxième génération par un effet de répulsion stérique (les protéines n'ont plus assez de place pour accéder – donc se lier – au vecteur).

Après administration intraveineuse, ces vecteurs, dits pégylés, persistent plus longtemps dans le plasma et sont moins capturés par le foie et la rate. Ils sont aussi dits furtifs, car ils sont moins reconnus, ou identifiés avec retard, par les macrophages

du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Ce caractère est d'autant plus prononcé que les vecteurs sont de petite taille. En conséquence, parce qu'ils circulent longtemps dans le sang, ils ont une probabilité importante de traverser les endothéliums vasculaires ayant une perméabilité accrue, tels ceux localisés près des tumeurs ou des foyers infectieux, où règne une importante inflammation. Cet effet de perméabilité et de rétention tissulaire permet ainsi le ciblage passif de tissus localisés hors du territoire hépato-splénique, telles les tumeurs.

Tous les endothéliums vasculaires, notamment la barrière hémato-encéphalique, sont concernés. Celle-ci peut être rendue perméable au contact de tumeurs telles que les gliomes, et de nombreuses recherches fondées sur les vecteurs de deuxième génération tentent d'exploiter cette propriété. Il est aussi probable qu'en présence d'une forte inflammation qui accompagnerait les stades avancés d'une maladie neurodégénérative, la barrière hémato-encéphalique serait modifiée, voire plus perméable. Toutefois, cette approche interviendrait trop tard dans