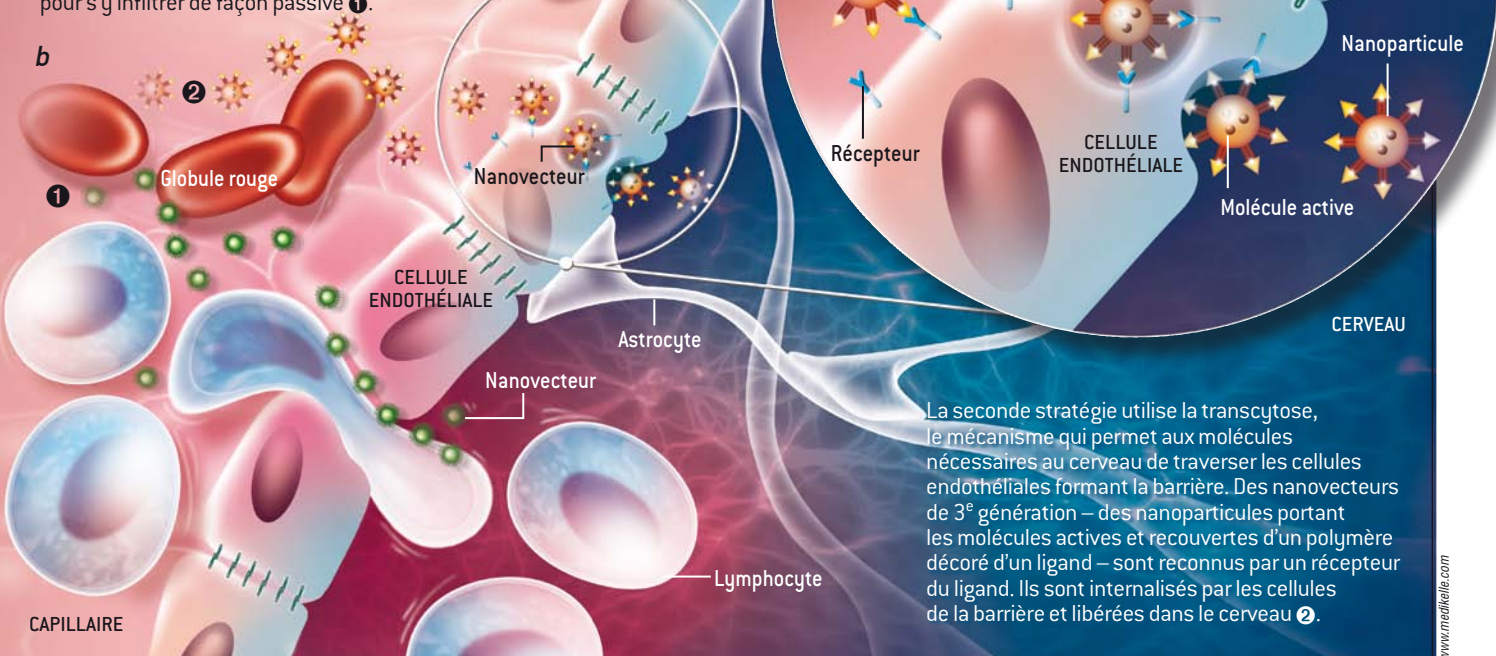


LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE

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