



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Nanoparticules ultrafines en radiothérapie : le cas des AGuIX

Ultrasmall nanoparticles for radiotherapy: AGuIX

F. Lux^{a,b}, A. Detappe^{a,b,c}, S. Dufort^c, L. Sancey^{a,b}, C. Louis^c, S. Carme^{a,b,c}, O. Tillement^{a,*,b}

^a UMR 5306, institut lumière matière, université Lyon 1, 2, rue Victor-Grignard, 69622 Villeurbanne cedex, France

^b UMR 5306, CNRS, 2, rue Victor-Grignard, 69622 Villeurbanne cedex, France

^c Nano-H SAS, 2, place de l'Europe, 38070 Saint-Quentin Fallavier, France

INFO ARTICLE

Mots clés :
Nanoparticules
Radiothérapie
IRM
Théranostique

RÉSUMÉ

Depuis une vingtaine d'années, le développement de nanoparticules comprenant des éléments de haut numéro atomique comme agents radiosensibilisants est en plein essor. Le design de ces nano-objets doit respecter les contraintes « classiques » liées au développement de nanoparticules pour une application en oncologie, tout en permettant d'augmenter l'effet de la dose locale dans la zone tumorale en épargnant les tissus sains environnants. Dans ce cadre, l'injection intraveineuse de tel nanomédicament devient possible. Les différents points à prendre en considération pour la mise au point d'une nanoparticule administrable par voie systémique et possédant une activité radiosensibilisante seront discutés à partir de l'exemple de la nanoparticule AGuIX. Cette nanoparticule de quelques nanomètres de diamètre, hydrodynamique, composée de polysiloxane et de chélates de gadolinium, a démontré son intérêt lors de nombreuses études précliniques et est en cours d'évaluation pour un essai clinique de phase I chez l'homme. En plus d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie, elle peut être utilisée comme agent de contraste pour l'IRM et constitue donc un nanomédicament théranostique pour la médecine personnalisée.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

ABSTRACT

Since twenty years, many nanoparticles based on high atomic number elements have been developed as radiosensitizers. The design of these nanoparticles is limited by the classical rules associated with the development of nanoparticles for oncology and by the specific ones associated to radiosensitizers, which aim to increase the effect of the dose in the tumor area and to spare the health tissues. For this application, systemic administration of nanodrugs is possible. This paper will discuss the development of AGuIX nanoparticles and will emphasize on this example the critical points for the development of a nanodrug for this application. AGuIX nanoparticles display hydrodynamic diameters of a few nanometers and are composed of polysiloxane and gadolinium chelates. This particle has been used in many preclinical studies and is evaluated for a further phase I clinical trial. Finally, in addition to its high radiosensitizing potential, AGuIX display MRI functionality and can be used as theranostic nanodrug for personalized medicine.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Keywords:
Nanoparticles
Radiotherapy
MRI
Theranostic

1. Introduction

La radiothérapie, utilisée seule ou en association avec la chirurgie et la chimiothérapie, est un traitement locorégional des cancers [1]. Son objectif principal est de détruire les cellules cancéreuses en délivrant une dose d'irradiation suffisante au sein de la tumeur, tout en préservant les tissus sains. Dans le cas de tumeurs

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : olivier.tillement@univ-lyon1.fr (O. Tillement).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2015.05.019>

1278-3218/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Tableau 1

Mise en évidence de l'effet radiosensibilisant des nanoparticules AGuIX sur différents types de cellules tumorales.

Cellules tumorales	Énergie d'irradiation	Efficacité (valeur pour 2 ou 4 Gy)	Équipe de recherche
<i>Gliomes</i>			
U-87MG	6 MV	SER2Gy = 1,1-1,5	M. Barberi-Heyob (Cran, Nancy)
T98G	200-250 kV	SER2Gy = 1,1-1,3	K. Prise (Queen's University, Belfast)
F98	65 keV	SER4Gy = 2,44	H. Elleaume (ESRF, Grenoble)
F98	1,25 MeV	SER4Gy = 1,66	
<i>Prostate</i>			
DU145	200-250 kV	SER2Gy = 1,17-2,5	K. Prise (Queen's University, Belfast)
PC3	200-250 kV	SER2Gy = 1,25-1,33	
<i>Carcinome cervical</i>			
HeLa	200-250 kV	SER4Gy = 1,54	R. Berbeco (Harvard, Boston)
	6 MV	SER4Gy = 1,28	
<i>Carcinome des voies aérodigestives supérieures</i>			
SQ20B	200-250 kV	SER2Gy = 2,05	C. Rodriguez-Lafrasse (HCL, Lyon)
FaDu	200-250 kV	SER2Gy = 1,48	
Cal33	200-250 kV	SER2Gy = 1,44	
<i>Mélanome</i>			
B16-F10	200-250 kV	SER2Gy = 2,36-2,5	L. Sancey (université Lyon)
<i>Pancréas</i>			
Panc1	200-250 kV	SER4Gy = 1,41	R. Berbeco (Harvard, Boston)
	6 MV FFF	SER4Gy = 1,2	
	6 MV STD	SER4Gy = 1,12	

Q2 SER : sensitive enhancement ratio.

radiorésistantes, une escalade de dose est nécessaire pour augmenter l'effet de la radiothérapie [2]. L'enjeu est alors d'améliorer le contrôle local du traitement en augmentant au maximum la dose délivrée dans la tumeur, tout en ne dépassant pas le seuil de tolérance des tissus sains environnants. Deux stratégies principales ont été proposées pour parvenir à ce résultat : (i) l'utilisation de méthodes d'irradiation comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RMCI) ou (ii) l'utilisation d'agents chimiques (radiosensibilisants) qui, dans les deux cas, permettent un meilleur contrôle local [3,4]. Au-delà des agents chimiques radiosensibilisants agissant sur l'hypoxie et la présence d'oxygène dans les tumeurs (tels que la tirapazamine qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché et la crocétine qui est en essai clinique de phase 3), une nouvelle génération de radiosensibilisants a vu le jour au cours de ces dernières années avec le développement de nanoparticules minérales. Il s'agit de nanoparticules composées d'éléments de haut numéro atomique (Z), qui possèdent une forte capacité d'absorption des photons d'énergie de plusieurs dizaines de kiloélectronvolts, afin de générer un dépôt local de dose [5]. Leur activation par les radiations crée des substances chimiques endogènes contribuant à la formation de lésions simple et double brins de l'ADN et donc à la destruction des cellules tumorales. Cette approche a conduit au développement de nombreuses nanoparticules composées d'éléments de haut numéro atomique, comme l'argent (Z=47), le gadolinium (Z=64), le hafnium (Z=72) ou l'or (Z=79) [6-9]. Ces nano-objets présentent l'avantage de regrouper un grand nombre d'éléments au sein d'un même objet, contribuant à l'effet radiosensibilisant, tout en étant aisément fonctionnalisables soit par des polymères, principalement pour améliorer leur furtivité, soit par des ligands biologiques permettant un ciblage spécifique de récepteurs cellulaires. À l'heure actuelle, le couplage de la scanographie et de l'IRM est couramment utilisé pour la délimitation tumorale, notamment dans le cadre des traitements prostatiques en curiethérapie et pour le traitement des tumeurs cérébrales [10]. De nombreux développements s'orientent vers la conception de machines couplant une IRM à l'accélérateur linéaire à la place de la tomographie conique (*cone beam* [CT]) pour guider les traitements en temps réel, et ainsi bénéficier d'une meilleure qualité de visualisation des tissus mous grâce à l'IRM. Les sociétés Elekta et Philips se sont ainsi associées pour développer un appareillage doté de ces deux fonctionnalités [11]. L'utilisation d'agents de contraste a également été proposée, afin

d'améliorer la détection des tumeurs par IRM en pré-traitement [12]. Parmi ces différents agents, les nanoparticules comprenant du gadolinium sont particulièrement adaptées. Elles possèdent des propriétés magnétiques attrayantes pour l'IRM ainsi que des propriétés d'agent radiosensibilisant. Dans ce cadre, notre équipe a développé un nouveau type de nanoparticules à base de gadolinium pouvant être suivies par IRM après injection intraveineuse et servant d'agent radiosensibilisant à haute efficacité : les nanoparticules AGuIX. Ces nanoparticules sont composées d'un cœur de polysiloxane entouré de ligands cycliques dérivés du DOTA (acide 1,4,7,10-tétra-azacyclododécane - 1,4,7,10-tétra-acétique) greffés de manière covalente à la matrice de polysiloxane [13]. Elles présentent un diamètre hydrodynamique de $3,0 \pm 1,0$ nm et une masse aux alentours de 10 kDa.

À partir de l'exemple des nanoparticules AGuIX, cette revue présente les différents éléments critiques à prendre en compte lors du développement d'une nanotechnologie pour la radiothérapie guidée par l'IRM.

2. Radiosensibilisation en présence de nano-objets

2.1. Cas classique

De nombreuses études théoriques avaient postulé l'intérêt des composés contenant des éléments lourds pour l'augmentation de l'efficacité de la radiothérapie. Dans le cas des nanoparticules d'or, il avait ainsi été calculé qu'une concentration massique d'environ 1% augmenterait d'un facteur 2 la dose déposée par l'irradiation [14]. Néanmoins, ces premiers modèles théoriques prédisaient qu'un effet sensible ne serait observé qu'à partir de ces concentrations (quasi-impossibles à obtenir in vivo autrement que par une injection intratumorale) et pour des énergies d'irradiation de l'ordre de la dizaine de kiloélectronvolts, ne correspondant pas aux irradiateurs classiquement utilisés en clinique. Cependant, ces résultats théoriques semblent en contradiction avec de nombreuses études expérimentales qui montraient un effet radiosensibilisant des nanoparticules à des concentrations nettement inférieures (2 à 3 ordres de grandeur) à celles postulées et à des énergies supérieures, telles que celles utilisées classiquement sur les irradiateurs cliniques (de l'ordre du mégaelectronvolt) [15,16].

2.2. D'autres mécanismes à l'œuvre ?

Ce manque de corrélation entre les données expérimentales et un certain nombre de modélisations théoriques peut être expliqué par le fait que de nombreuses études théoriques se sont basées sur une simulation à l'échelle macroscopique du dépôt de dose. Ce type de calcul a tendance à moyenniser les effets alors que le fort dépôt de dose locale autour des nanoparticules semble être l'explication la plus plausible pour rendre compte de l'effet radiosensibilisant à des concentrations aussi faibles en nano-objets. Dans le cas du gadolinium comme dans celui de l'or, une forte production de photoélectrons et d'électrons Auger est attendue autour de la nanoparticule lorsqu'elle est soumise à l'irradiation en raison des nombreuses couches électroniques présentes sur ces éléments de haut numéro atomique [17]. Ainsi, lorsque le dépôt de dose est modélisé dans l'environnement proche des nanoparticules et non plus moyenné sur tout l'espace, les résultats théoriques commencent à concorder avec les résultats expérimentaux.

2.3. Nouvelles perspectives de radiosensibilisation

Les nanoparticules AGuIX à base de gadolinium ont ainsi été mises en présence de nombreuses lignées tumorales à différentes concentrations massiques (de 0,001 à 1 %) et sous différentes énergies d'irradiation (de la dizaine de kiloélectronvolts à plusieurs mégaélectronvolts) [18–20]. Dans chaque cas, un effet radiosensibilisant a été démontré avec des *sensitizing enhancement ratio* (SER) variant de 1,1 à 2,5 (Tableau 1). Afin de mieux comprendre les processus de radiosensibilisation induits par l'irradiation des nanoparticules AGuIX et de déterminer les espèces produites, une première modélisation a été réalisée après une irradiation avec une énergie de 80 keV (Fig. 1). Cette étude a montré que la présence de plusieurs atomes de gadolinium proches les uns des autres rend très probable la formation d'une cascade d'électrons Auger sous irradiation induisant alors un fort dépôt d'énergie à proximité de la nanoparticule. Cette hypothèse est confirmée par la forme des courbes de survie qui peuvent être modélisées par l'équation suivante de type linéaire - quadratique : $S = \exp[-\alpha D + \beta D^2]$; où S représente la fraction de survie, D la dose d'irradiation, α la probabilité d'un évènement létal et β la probabilité d'un évènement subléthal. Le paramètre β reste identique lorsque l'irradiation est réalisée en absence ou en présence de nanoparticules. Le paramètre α , quant à lui, connaît une très forte augmentation lorsque les particules sont associées à l'irradiation, indiquant un accroissement significatif des dommages complexes et irréparables et un profil d'irradiation similaire à celui obtenu par les ions carbone seuls.² L'induction de dommages complexes aux cellules, après irradiation en présence des nanoparticules, semble être un facteur important expliquant leur efficacité lors du traitement de cellules radio-résistantes.

Les résultats *in vitro* très encourageants ont montré que les nanoparticules AGuIX pouvaient induire un effet radiosensibilisant à des concentrations très inférieures à ce que prévoyait la théorie. Ce point est crucial pour procéder à une radiothérapie après injection intraveineuse. En effet, si l'injection intratumorale permet de contrôler précisément la concentration de nanoparticules administrée dans la tumeur ; l'injection intraveineuse, quant à elle, ne permet qu'une accumulation relativement faible dans la tumeur des nanoparticules injectées (inférieure à 1 % de la dose injectée) [21]. Une radiosensibilisation efficace à des concentrations très faibles en radiosensibilisant semble donc être un atout essentiel pour cette modalité thérapeutique.

Avant de présenter les résultats de radiosensibilisation *in vivo*, une description du comportement des nanoparticules après injection chez l'animal est nécessaire.

3. Injection de nanoparticules : biodistribution et paradigmes

Différentes équipes ont montré que les nanoparticules de tailles similaires aux nanoparticules AGuIX (diamètre hydrodynamique inférieur à 5–6 nm) présentaient l'avantage d'être éliminées majoritairement par voie rénale [22–24]. Cette voie d'élimination est privilégiée car elle évite la captation hépatique des nanoparticules qui peut entraîner une rétention à long terme de celles-ci dans l'organisme ou leur dégradation non contrôlée. L'élimination rénale des nanoparticules AGuIX a été confirmée après marquage de ces dernières par l'injection intratumorale et intraveineuse à des souris saines. À l'exception des reins et de la vessie, l'accumulation dans les autres organes est restée inférieure à 0,2 % de la dose injectée confirmant leur élimination rénale.¹³ Le mécanisme et la cinétique d'élimination mis en jeu ont ensuite été déterminés par *inductive coupled plasma* (ICP), microscopie électronique et *laser-induced breakdown spectroscopy* (LIBS) [25]. Les premières nanoparticules atteignent les reins dès les premiers battements cardiaques. La quantité de nanoparticules dans le rein est maximale environ 4 heures après l'injection et décroît ensuite jusqu'à une élimination presque totale 1 semaine après l'injection (Fig. 2).

3.1. Mécanismes de ciblage

Pour des applications en oncologie, les propriétés de biodistribution des nanoparticules présentent un certain nombre d'avantages par rapport aux composés moléculaires comme une demi-vie plasmatique plus longue, (ii) pas d'extravasation dans les tissus sains et une capacité à s'accumuler passivement dans les tumeurs par effet *enhanced permeability and retention* (EPR) [26]. Cet effet, mis en évidence dans les années 1980 par Matsumura et Maeda, a suscité de nombreux espoirs pour l'utilisation des nanoparticules pour le diagnostic et/ou la thérapeutique en oncologie [27]. L'effet EPR est principalement dû au fait que lorsque les tumeurs solides atteignent une certaine taille (3–4 mm), elles provoquent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins afin d'assurer leur approvisionnement en oxygène et en nutriments (angiogénèse). Ces néovaisseaux formés rapidement, peu stabilisés, tortueux et très perméables, au contraire des vaisseaux sanguins « normaux », permettent une extravasation de composés présentant des tailles allant jusqu'à environ 1000 nm [28]. À cette extravasation facilitée s'ajoute un drainage lymphatique faible qui provoque la rétention des nano-objets à l'intérieur de la tumeur. Néanmoins, l'efficacité de cet effet pour une utilisation thérapeutique chez l'homme reste encore contestée. Seul un petit nombre de nanoparticules étudiées a actuellement réussi à arriver sur le marché malgré l'espoir suscité par la nanomédecine. Les échecs sont souvent liés à un ciblage insuffisant ou à des effets secondaires importants liés à la biodistribution spécifique des composés et à leur accumulation dans un certain nombre d'organes. Par exemple, l'utilisation *in vivo* de composés présentant des tailles d'environ 500 nm a rapidement été découragée par leur rapide accumulation dans la rate et le foie, en raison de leur opsonisation. Pour éviter ce phénomène, des nanomédicaments plus petits (taille comprise entre 50 et 100 nm) et possédant une fonctionnalisation à base de polymères hydrophiles tels que les polyéthylènes glycols (PEG) ont été développés.²⁸ Ces composés présentent l'avantage d'avoir une circulation sanguine prolongée qui devrait permettre une plus grande captation dans la tumeur par rapport aux nanoparticules de petites tailles (moins de 10 nm) excrétées par voie rénale. Néanmoins, un certain nombre d'études récentes ont montré qu'à ces tailles, même si l'extravasation à l'intérieur de la tumeur est effective, la pénétration tumorale est relativement faible ; les nanoparticules ayant en effet tendance à rester confinées dans l'espace périvasculaire [29]. Il semble alors nécessaire de trouver un compromis entre une

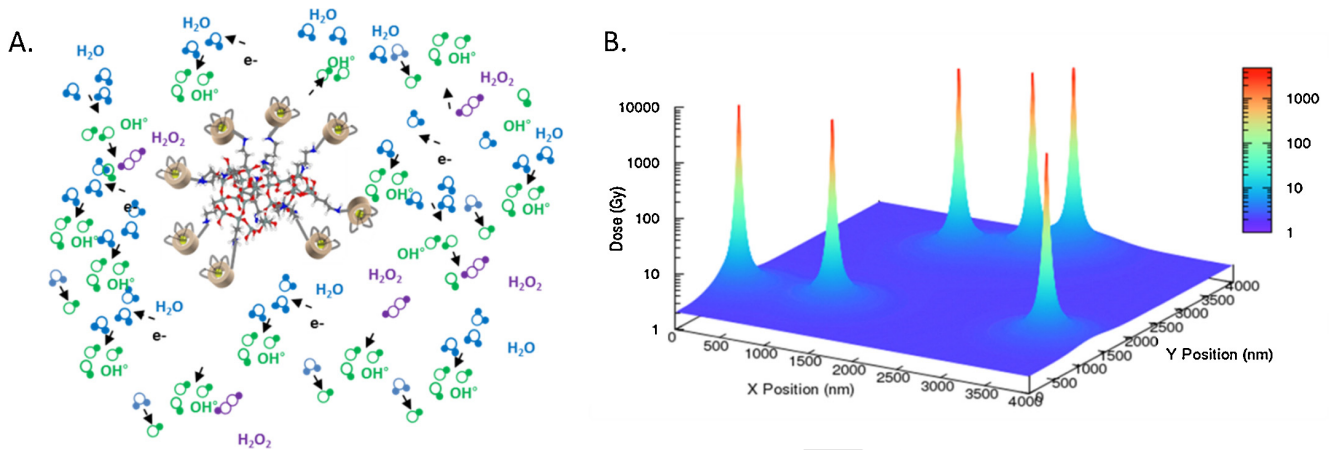


Fig. 1. A. Schéma de la formation d'espèces réactives de l'oxygène autour de la nanoparticule après irradiation et formation d'une cascade Auger sur le nano-objet. B. Simulation de la dose locale déposée après irradiation des nanoparticules à 2 Gy selon la méthode développée par Mc Mahon et al. [14].

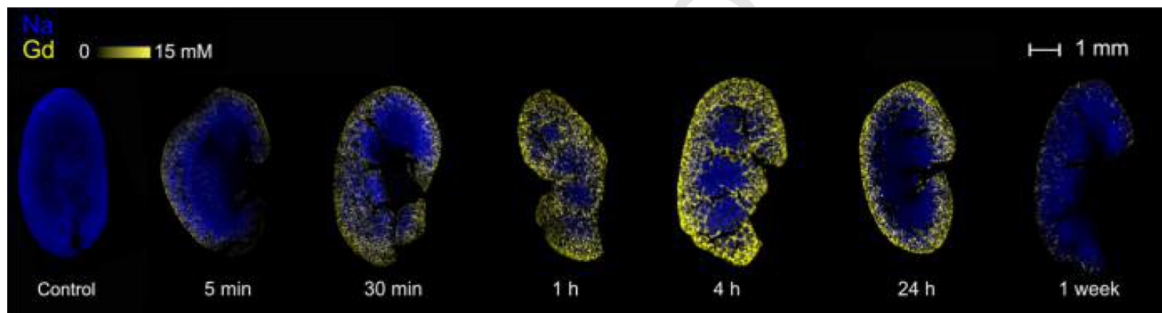


Fig. 2. Quantification et imagerie élémentaire du gadolinium dans le rein par LIBS à différents temps après l'injection intraveineuse des nanoparticules AGuIX. Image reproduite avec permission d'après [25]. Copyright 2015 American Chemical Society.

231 circulation sanguine plus longue que les composés moléculaires et
 232 une taille suffisamment petite (inférieure à 10 nm) pour permettre
 233 une grande pénétration tumorale tout en limitant les captations
 234 hépatiques et spléniques [30]. Afin d'améliorer l'accès des
 235 nano-objets à la tumeur, de nombreuses recherches s'intéressent
 236 également au ciblage actif appelé ainsi car contrairement au ciblage
 237 passif il nécessite l'ajout d'un vecteur qui permettra un ciblage
 238 spécifique d'une fonction biologique (récepteur cellulaire, enzyme,
 239 protéine. . .) [31,32]. Toutefois, l'accessibilité des cellules tumorales
 240 aux nanoparticules reste contrôlée et limitée par l'effet EPR.

241 Une autre difficulté liée à l'utilisation de l'effet EPR est sa grande
 242 inhomogénéité que cela soit entre modèles tumoraux, entre modèle
 243 animal et patient, entre patients, ou même au sein d'une même
 244 tumeur. Dans ce dernier cas, il est ainsi possible d'observer une
 245 extravasation de nanoparticules de plusieurs centaines de nano-
 246 mètres au niveau d'une partie de la vascularisation tumorale,
 247 alors qu'une autre partie de la tumeur offrira une pénétration
 248 quasi-inexistante aux nanoparticules même les plus petites.³⁰ Une
 249 approche rationnelle pour pallier cette hétérogénéité réside dans
 250 le concept de médecine personnalisée et plus généralement dans
 251 une approche théranostique. L'idée sous-jacente est de réaliser une
 252 imagerie non invasive des patients grâce à un agent nanoparti-
 253 culaire proche de celui utilisé pour la thérapie et de sélectionner
 254 uniquement les patients présentant une accumulation modérée à
 255 forte de l'agent dans la tumeur. Les patients non retenus recevront
 256 alors un traitement alternatif [33]. Cette méthode est d'autant plus
 257 pertinente si le composé d'imagerie est le même que le composé
 258 thérapeutique ; ce qui permettrait de limiter les coûts ainsi que les
 259 effets secondaires de traitements inopérants pour certains patients
 260 et faciliterait le suivi du traitement par imagerie [34].

261 Le développement des nanoparticules AGuIX intervient dans
 262 ce contexte. L'innocuité du médicament en absence d'irradiation
 263 change les paradigmes de biodistribution. Le fort pouvoir théra-
 264 peutique permet en effet de se contenter d'une faible accumulation
 265 relative dans la tumeur. Leur caractère nanoparticulaire leur
 266 confère une demi-vie sanguine environ deux fois plus longue qu'un
 267 composé moléculaire comme le Dotarem® (13,2 contre 6,8 minutes
 268 après injection dans une souris saine c57Bl/6J). Elles ont démon-
 269 tré une capacité d'accumulation passive dans les tumeurs après
 270 injection intraveineuse dans plusieurs modèles hétérotopiques,
 271 mais également dans des modèles orthotopiques de cancer du
 272 poumon, du foie ou du cerveau [35-38]. Leur taille, inférieure
 273 à 10 nm, permet une diffusion relativement rapide à l'intérieur
 274 de la tumeur. L'accumulation des nanoparticules AGuIX dans une
 275 tumeur cérébrale peut ainsi être suivie par IRM (Fig. 3). Les nano-
 276 particules atteignent la périphérie de la tumeur dans la première
 277 minute après l'injection intraveineuse, puis le contraste augmente
 278 jusqu'au centre de la tumeur. L'intensité du signal est maximale
 279 environ 10 minutes après l'injection des nanoparticules et il ne
 280 décroît ensuite que très lentement. Un signal est en effet encore
 281 mesurable 24 heures après l'injection des nanoparticules [18,39].
 282 L'accumulation des nanoparticules dans les tumeurs peut égale-
 283 ment être augmentée en greffant à leur surface un peptide ciblant
 284 de type cRGD (pour le ciblage de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$) ou ATWLPPR
 285 (pour le ciblage de la neuropiline 1) [35,40].

3.2. De la preuve de concept à la clinique ?

287 Le potentiel des nanoparticules AGuIX pour la radiothérapie a
 288 été démontré dans une dizaine d'études précliniques [18].

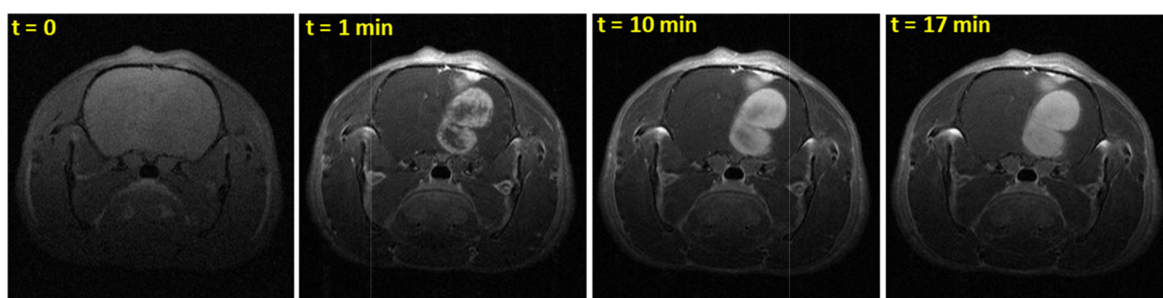


Fig. 3. Image pondérée en T₁ du cerveau d'un rat porteur d'un gliosarcome 9L avant et 1 min, 10 min et 17 min après l'injection intraveineuse de nanoparticules AGuIX. Image adaptée d'après [18], avec la permission du British Institute of Radiology, 2014.

289 Une preuve de concept de l'intérêt de ces nanoparticules pour
290 la radiothérapie des tumeurs cérébrales a été réalisée sur des rats
291 porteurs de gliosarcomes 9L (Fig. 4) [12]. Dans cette étude, les
292 nanoparticules injectées par voie intraveineuse s'accumulent dans
293 la tumeur par effet EPR, ce qui permet sa détection et son suivi
294 par IRM. L'étude IRM couplée à l'étude ICP (pour l'évaluation de
295 la concentration en gadolinium dans les tissus) a montré que les
296 nanoparticules ne s'accumulaient pas dans les tissus sains et que
297 leur présence dans l'hémisphère sain était liée à leur présence
298 dans les vaisseaux sanguins. Le passage de la barrière hémato-
299 encéphalique au niveau de la tumeur étant quant à lui lié à sa
300 rupture entraînée par la croissance tumorale. Cette étude a montré
301 la nécessité d'attendre que les nanoparticules aient quitté la zone
302 saine avant de procéder à la radiothérapie. Dans ce cas, lorsque
303 l'irradiation est réalisée 20 minutes après l'injection intraveineuse
304 des nanoparticules, une augmentation de la durée médiane de
305 survie de 373% est observée par rapport aux animaux non traités
306 bien supérieure à celle observée lorsque les rats sont irradiés
307 en l'absence de nanoparticules (augmentation de la médiane de
308 survie de 147%). Afin de valider l'influence et l'importance de

309 caractère nanoparticulaire de l'agent radiosensibilisant, une radio-
310 thérapie a été réalisée 20 minutes après l'injection intraveineuse
311 de Dotarem[®], chélate moléculaire commercial à base de gadolinium
312 utilisé couramment pour les IRM. Dans le cas des chélates
313 injectés à la même concentration en gadolinium que les nanopar-
314 ticules, aucune différence statistiquement significative n'a pu être
315 observée par rapport à l'effet de la radiothérapie seule.³⁹ Ce résul-
316 tat peut s'expliquer par la conjonction de deux effets « nano » : le
317 faible temps de résidence des agents de contraste moléculaires
318 dans la tumeur en comparaison des nanoparticules qui sont encore
319 détectables en IRM plus de 24 heures après l'injection, ainsi que
320 par le caractère radiosensibilisant des nanoparticules AGuIX qui
321 favorise le dépôt de dose local et permet une radiosensibilisation
322 même à des quantités très faibles en gadolinium. Cette présence à
323 long terme des nanoparticules dans la tumeur permet d'envisager
324 qu'une seule injection de nanoparticules puisse être utilisée pour
325 réaliser plusieurs séances d'irradiation ; l'IRM servant à valider la
326 présence des nanoparticules.

327 Une seconde preuve de concept a montré l'intérêt des nano-
328 particules AGuIX pour le traitement du cancer du poumon, après
329 administration par les voies aériennes. Cette étude a été réalisée
330 sur un modèle de souris nude porteuses de tumeurs pulmonaires
331 orthotopiques d'origine humaine.³⁶ Une étude sur animal sain avait
332 montré que l'administration par les voies aériennes permettait
333 d'imager les poumons par IRM, que les nanoparticules étaient
334 bien éliminées par les reins après passage des nanoparticules
335 du tissu pulmonaire à la circulation sanguine et que cette voie
336 d'administration n'induisait pas d'inflammation au niveau des poumons
337 et des reins [41,42]. L'utilisation des nanoparticules AGuIX a
338 permis la détection de tumeurs millimétriques avec une excellente
339 colocalisation entre le signal IRM liées au nanoparticules et le signal
340 de bioluminescence de la tumeur ainsi qu'avec l'histologie. Cette
341 étude est à notre connaissance la première montrant la détection
342 de tumeurs pulmonaires par un agent nanoparticulaire de type T₁.
343 Elle a mis en évidence un mode de ciblage original qui pourrait
344 s'étendre à d'autres types de nano-objets de structures similaires.
345 En effet, les nanoparticules passent plus rapidement dans le sang
346 au niveau de la zone saine entraînant un effet de « pochoir » au
347 niveau de la tumeur. Une fois revenue dans la circulation sanguine,
348 une partie des nanoparticules se concentre ensuite au niveau de la
349 tumeur par effet EPR tandis que la majorité est éliminée par voie
350 rénale. Afin de valider cette approche pour une utilisation théra-
351 nostique des nanoparticules, une irradiation de 10 Gy a été délivrée
352 24 heures après l'administration par les voies aériennes des parti-
353 cules AGuIX à des souris porteuses de tumeurs pulmonaires [43].
354 Le groupe non irradié et le groupe irradié en absence de nanoparti-
355 cules ne présentent pas de différence statistiquement significative
356 de leurs durées médianes de survie (respectivement 83 et 77 jours),
357 tandis que le groupe irradié en présence de nanoparticules pré-
358 sente une durée médiane de survie de 112 jours correspondant à
359 une augmentation de 45%.

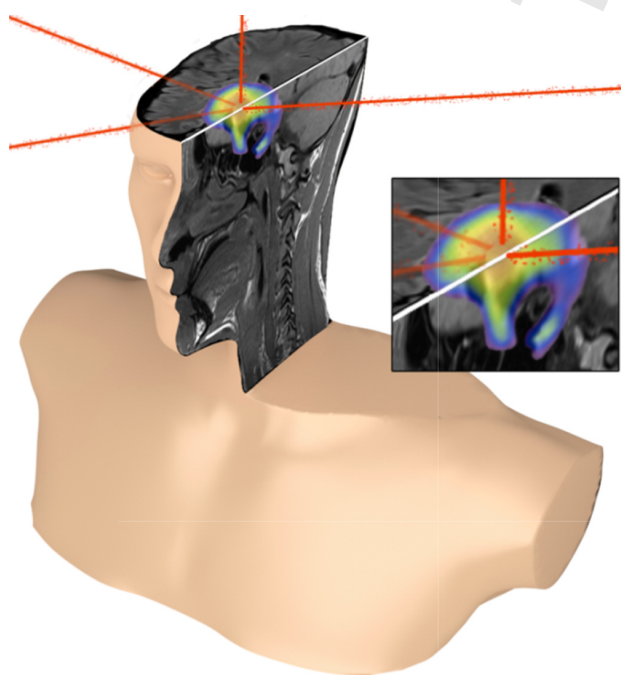


Fig. 4. Représentation schématique de la radiothérapie guidée par IRM en présence de nanoparticules AGuIX. Image reproduite d'après [18], avec la permission du British Institute of Radiology, 2014.

4. Conclusion

La mise au point de nanoparticules pour des applications médicales a souvent été entravée par de nombreuses idées préconçues qui ont régulièrement été un frein à l'innovation : modèles théoriques de radiothérapie, règles trop générales concernant la biodistribution des nano-objets et leur accumulation dans la tumeur par effet passif. . . Récemment, l'intérêt de nanoparticules de petites tailles (inférieures à 10 nm) a été mis en avant par plusieurs études pour la radiosensibilisation ou pour le ciblage passif par effet EPR. Le développement des nanoparticules AGuIX s'est déroulé dans ce cadre et a respecté un principe qui paraît essentiel pour le développement de nanotechnologies vers la clinique : « *keep it simple* » [44]. En effet, l'élaboration de nanoparticules trop complexes induit un manque de reproductibilité, une difficulté à réaliser le changement d'échelle et des coûts trop importants pour un éventuel transfert vers la clinique. Ce développement s'est déroulé en parallèle de l'essor de concepts comme la médecine personnalisée. Le très fort pouvoir radiosensibilisant des nanoparticules AGuIX associé à leurs propriétés magnétiques en fait de très bons candidats pour la radiothérapie guidée par l'IRM. L'imagerie devrait permettre de sélectionner les patients susceptibles de réagir positivement au traitement. Cette approche rationnelle permettra de limiter les coûts et les effets secondaires liés à la radiothérapie, d'autant plus que l'effet radiosensibilisant des nanoparticules devrait diminuer significativement les dommages aux tissus sains.

Déclaration d'intérêts

FL, OT : brevet n° WO2011135101 (synthèse et utilisation des nanoparticules AGuIX).

AD, SD, CL : employés de Nano-H SAS qui développe la nanoparticule AGuIX.

Les autres auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ANR pour les sources de financement ANR-12-RPIB-0010 Multimode, ANR-12-P2N-0009-Gd-Lung et ANR-11-NANO-0017 TheraGulma ainsi que le Labex Primes de l'université de Lyon inclus dans le programme « Investissement d'avenir » (ANR-11-IDEX-0007).

Références

- [1] Kwatra D, Venugopal A, Anant S. Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. *Trans Cancer Res* 2013;2:330-42.
- [2] Miladi I, Aloy MT, Armandy E, Mowat P, Kryza D, Magné N, et al. Combining ultrasmall gadolinium-based nanoparticles with photon irradiation overcomes radioresistance of head and neck squamous cell carcinoma. *Nanomedicine* 2015;11:247-57.
- [3] Mc Mahon SJ, Mendenhall MH, Jain S, Currel F. Radiotherapy in the presence of contrast agents: a general figure of merit and its application to gold nanoparticles. *Phys Med Biol* 2008;53:5635-51.
- [4] Douglass M, Bezak E, Penfold S. Monte Carlo Investigation of the increased radiation deposition due to gold nanoparticles using kilovoltage and megavoltage photons in a 3D randomized cell model. *Med Phys* 2013;40:071710.
- [5] Coulter JA, Hyland WB, Nicol J, Currel FJ. Radiosensitising nanoparticles as novel cancer therapeutics-pipe dream or realistic project? *Clin Oncol* 2013;25:593-603.
- [6] Liu P, Huang Z, Chen Z, Xu R, Wu H, Zang F, et al. Silver nanoparticles: a novel radiation sensitizer for glioma? *Nanoscale* 2013;5:11829-36.
- [7] Mowat P, Mignot A, Rima W, Lux F, Tillement O, Roulin C, et al. In vitro radiosensitizing effects on ultrasmall gadolinium based particles on tumour cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2011;11:1-7.
- [8] Maggiora L, Barouch G, Devaux C, Pottier A, Deutsch É, Bourhis J, et al. Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. *Future Oncol* 2012;8:1167-81.

- [9] Miladi I, Alric C, Dufort S, Mowat P, Dutoir A, Mandon C, et al. The in vivo radiosensitizing effect of gold nanoparticles based MRI contrast agents. *Small* 2014;10:1116-24.
- [10] Dutta S, Nguyen NP, Vock J, Kerr C, Godinez J, Bose S, et al. Image-guided radiotherapy and -brachytherapy for cervical cancer. *Front Oncol* 2015;5:64.
- [11] Lagendijk JJJ, Raaijmakers BW, Raaijmakers AJE, Overweg J, Brown KJ, Kerkhof EM, et al. MRI/linac integration. *Radiother Oncol* 2008;86:25-9.
- [12] Le Duc G, Miladi I, Alric C, Mowat P, Bräuer-Krisch E, Bouchet A, et al. Towards an image-guided microbeam radiation therapy using gadolinium-based nanoparticles. *ACS Nano* 2011;5:9566-74.
- [13] Lux F, Mignot A, Mowat P, Louis C, Dufort S, Bernhard C, et al. Ultrasmall Rigid Platforms as multimodal probes for medical applications. *Angew Chem Int Ed* 2011;51:12299-3303.
- [14] Mc Mahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *Scientific Report* 2011;1:18.
- [15] Butterworth KT, Mc Mahon SJ, Currel FJ, Prise KM. Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticles radiosensitization. *Nanoscale* 2012;4:4830-8.
- [16] Jeremic B, Aguerri AR, Filipovic N. Radiosensitization by gold nanoparticles. *N Trends Clin Oncol* 2013;15:593-601.
- [17] Butterworth KT, Mc Mahon SJ, Taggart LE, Prise KM. Radiosensitization by gold nanoparticles: effective at megavoltage energies and potential role of oxidative stress. *Transl Cancer Res* 2013;2:4.
- [18] Sancey L, Lux F, Korb S, Roux S, Dufort S, Bianchi A, et al. Tillement. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy. *Br J Radiology* 2014;87:20140134.
- [19] Taupin F, Flaender M, Delorme R, Brochard T, Mayol JF, Arnaud J, et al. Gadolinium nanoparticles and contrast agents as radiation sensitizers. *Phys Med Biol* 2015;60:4449-64.
- [20] Luchette M, Korideck H, Makrigrigorgos M, Tillement O, Berbecco R. Radiation dose enhancement of gadolinium-based nanoparticles on HeLa cells. *Nanomedicine* 2014;10:1751-5.
- [21] Miot-Noirault E, Vidal A, Morlieras J, Bonazza P, Auzeloux P, Besse S, et al. Small rigid platforms functionalization with quaternary ammonium: targeting extracellular matrix of chondrosarcoma. *Nanomedicine* 2014;10:1887-95.
- [22] Choi HS, Liu W, Misra P, Tanaka E, Zimmer JP, Itty Ipe B, et al. Renal clearance of quantum dots. *Nat Biotechnol* 2007;25:1165-70.
- [23] Choi HS, Liu W, Liu F, Nasr K, Misra P, Bawendi MG, et al. Design considerations for tumor-targeted nanoparticles. *Nat Nanotechnol* 2010;5:42-7.
- [24] Alric C, Miladi I, Kryza D, Taleb J, Lux F, Bazzi R, et al. The biodistribution of gold nanoparticles designed for renal clearance. *Nanoscale* 2013;5:5930-9.
- [25] Sancey L, Korb S, Truillet C, Appaix F, Marais A, Thomas E, et al. Long-term in vivo clearance of gadolinium-based AGuIX nanoparticles and their biocompatibility after systemic injection. *ACS Nano* 2015;9:2477-88.
- [26] Rizzo LY, Theek B, Storm G, Kiessing F, Lammers T. Recent progress in nanomedicine: therapeutic, diagnostic and theranostic applications. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24:1159-66.
- [27] Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res* 1986;46:6387-92.
- [28] Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;66:2-25.
- [29] Popovic Z, Liu W, Chauhan VP, Lee J, Wong C, Greytak AB, et al. A nanoparticle size series for in vivo fluorescence imaging. *Angew Chem Int Ed* 2010;49:8649-52.
- [30] Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. *J Control Release* 2012;161:175-87.
- [31] Kamaly N, Xiao Z, Valencia PM, Radovic-Moreno AF, Farokhzad O. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development and clinical translation. *Chem Soc Rev* 2012;41:2971-3010.
- [32] Chou LYT, Ming K, Chan WCW. Strategies for the intracellular delivery of nanoparticles. *Chem Soc Rev* 2011;40:233-45.
- [33] Lammers T, Rizzo LY, Storm G, Kiessling F. Personalized nanomedicine. *Clinical Cancer Research* 2012;18:4889-94.
- [34] Dufort S, Sancey L, Coll JL. Physico-chemical parameters that govern nanoparticles fate also dictate rules for their molecular evolution. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:179-89.
- [35] Morlieras J, Dufort S, Sancey L, Truillet C, Mignot A, Rossetti F, et al. Functionalization of small rigid platforms with cyclic RGD peptides for targeting tumors overexpressing $\alpha v \beta 3$ integrins. *Bioconjugate Chem* 2013;24:1584-97.
- [36] Bianchi A, Dufort S, Lux F, Fortin PY, Tassali N, Tillement O, et al. Targeting and in vivo imaging of non-small-cell lung cancer using nebulized nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111:9247-52.
- [37] Fries P, Morelli JN, Lux F, Tillement O, Schneider G, Buecker A. The issues and tentative solutions for contrast-enhanced magnetic resonance imaging at ultrahigh field strength. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* 2014;6:559-73.
- [38] Mignot A, Truillet C, Lux F, Sancey L, Louis C, Denat F, et al. A top down synthesis route to ultrasmall multifunctional Gd-based nanoparticles for theranostic applications. *Chem Eur J* 2013;19:6122-36.
- [39] Le Duc G, Roux S, Paruta-Tuarez A, Dufort S, Brauer E, Marais A, et al. Advantages of gadolinium based ultrasmall nanoparticles vs molecular gadolinium chelates for radiotherapy guided by MRI for glioma treatment. *Cancer Nanotechnol* 2014;5:4.