

Particules hybrides théranostiques pour une nanomédecine de rupture

De la pailleasse aux premiers essais cliniques

Olivier Tillement est professeur à l'université de Lyon et cofondateur de la startup NH Ther AGuIX¹.

1 Les applications thérapeutiques de nanoparticules hybrides

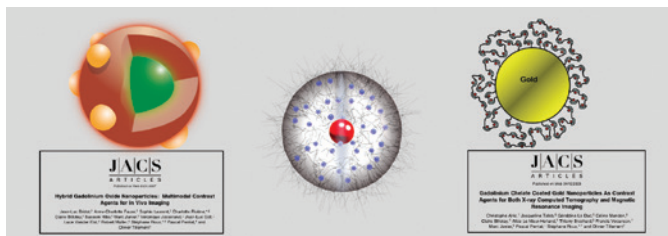
L'objectif ici n'est pas l'utilisation de nanomatériaux pour délivrer un principe actif mais d'utiliser les propriétés de ces solides pour essayer de

développer de nouveaux outils pour la médecine. Une première propriété qui différencie les solides par rapport aux gaz ou aux liquides est leur forme fixe ; et cette forme fixée est déjà à la base d'utilisations dans des applications médicales, comme les adjuvants de vaccinations.

1. <http://nhtheraguix.com>

Figure 1

Exemples de nanoparticules hybrides à partir de Gadolinium.



1.1. Les solides magnétiques et fluorescents à base de terres rares : agents de contrastes et imagerie multimodale

Les solides ont aussi d'autres propriétés physiques comme la luminescence², la densité ou le magnétisme que l'on peut essayer d'utiliser pour créer de nouveaux outils à applications médicales.

Nous avons travaillé sur les solides à base de terres rares connus pour leurs

2. Luminescence : émission de lumière dite « froide ».

propriétés magnétiques et luminescentes, et nous avons développé des nanoparticules hybrides en greffant de petites molécules organiques à la surface afin de contrôler la biodistribution³, la chimie, la stabilité, l'environnement chimique, dans l'objectif de créer de nouveaux agents de contraste en imagerie.

La **Figure 1** montre des exemples de nanoparticules hybrides à base de gadolinium créées par notre équipe dans les années 2000. Sur la particule centrale par exemple (l'or en rouge, le polyéthylène glycol PEG tout autour).

La nanoparticule de gauche est un oxyde de gadolinium magnétique, sur lequel nous avons greffé du polysiloxane dans le but de créer des agents de contraste multimodaux⁴ à détections plus rapides (**Figure 2**). Ils ont été testés en imagerie dans des essais précliniques sur animal.

La **Figure 3** montre l'imagerie IRM obtenue après injection de ce type de particule sur un singe « âgé » pour visualiser

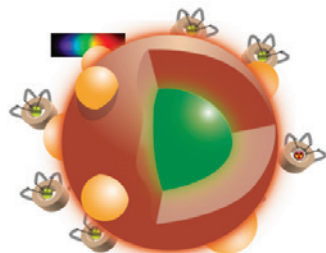


Figure 2

Un oxyde de gadolinium magnétique permet de réaliser un agent de contraste multimodal afin de réaliser des détections rapides.



Figure 3

Une IRM réalisée sur un singe a permis de montrer des problèmes de plaque d'athérome.

Source : collaboration E. Cagnet et coll., Lyon.

3. Biodistribution : répartition d'un médicament dans les différents organes.

4. Agent de contraste multimodal : substance qui augmente artificiellement le contraste d'une image permettant de visualiser une structure anatomique.

des plaques d'athérome⁵. L'injection d'un autre agent de contraste multimodal de ce type à une souris permet d'obtenir la fluorescence dans le proche infrarouge d'une souris entière (**Figure 4**). Avec des complexes de galium, cuivre, zirconium, on peut obtenir par PET⁶ (« *Positron Emission Tomography* ») de très belles images comme celle de la **Figure 5**.

1.2. Applications thérapeutiques

Six années de recherche sur ce type de nanoparticules hybrides et de nombreuses collaborations ont été nécessaires pour découvrir deux effets importants pouvant avoir un impact important sur les développements cliniques futurs : une piste d'applications thérapeutiques et une structure « rassurante et biocompatible ».

1.2.1. L'effet radiostabilisant

Au cours de la mise au point pour l'imagerie multimodale de nano-objets très complexes de différentes tailles, différentes compositions, difficiles à synthétiser et à caractériser, nous avons observé que ces solides avaient un effet

5. Plaque d'athérome : dépôt par accumulation de différents éléments (graisse, sang, tissu fibreux, dépôt calcaire) sur une partie de la paroi interne d'une artère.

6. PET (« *Positron Emission Tomography* ») : tomographie par émission de positons, méthode d'imagerie médicale permettant de mesurer en 3D une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positrons issus d'un produit radioactif injecté au préalable.

radiosensibilisant⁷ qui pouvait présenter un intérêt en radiothérapie⁸.

1.2.2. Pré-dissolution du cœur d'oxyde, nouvelles particules

Dans le second cas, au cours de recherches sur des nanoparticules avec un cœur d'oxyde de gadolinium, celui-ci s'est dissous et s'est complexé vers l'extérieur pour conduire à de nouvelles particules biocompatibles⁹.

Un exemple de ces nouveaux nanomatériaux, que nous avons appelés AGuIX (Activation et Guidage de l'Irradiation X.), est représenté sur la **Figure 6**.

Ce sont des nanoparticules hybrides de 3 à 5 nanomètres. Elles sont constituées d'un cœur de polysiloxane, sur lequel sont greffés des chélates de gadolinium. Le gadolinium est une terre rare qui a des propriétés magnétiques, utilisé comme agent de contraste en IRM par exemple. Les chélates de gadolinium seuls sont déjà utilisés en clinique sur plusieurs centaines de milliers voire des millions de patients. Dans cette nouvelle nanoparticule hybride, tout est assemblé dans une seule particule (solide), qui peut être conservée stable par lyophilisation. De plus, le gadolinium a un numéro atomique élevé, ce qui peut être

7. Effet radiosensibilisant : effet rendant les cellules plus sensibles aux rayons.

8. Radiothérapie : application thérapeutique des rayons X et autres rayonnements pour traiter des cancers.

9. Biocompatible : capacité à ne pas interférer avec le milieu biologique.

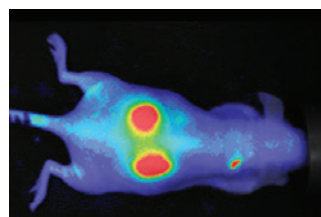


Figure 4

La fluorescence dans le proche infrarouge a été utilisée sur une souris entière lors des premières injections d'agent de contraste multimodal.

Source : collaboration J.-L. Coll et coll., grenoble.

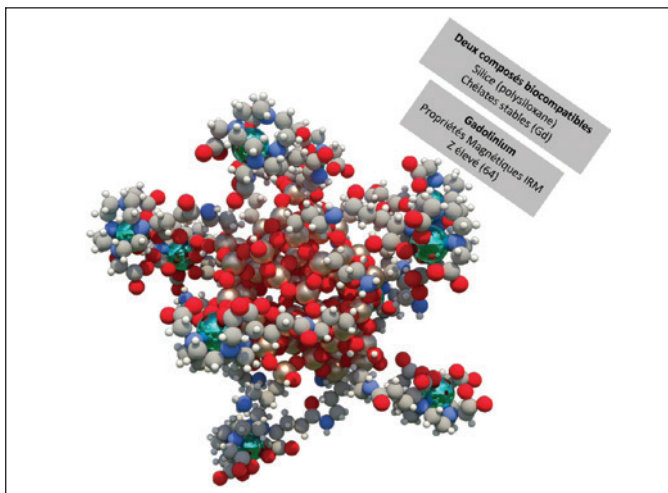


Figure 5

Une imagerie d'un rongeur, obtenue par PET, avec les reins mis en évidence par le complexe.

Figure 6

Aperçu d'une image tridimensionnelle de nanoparticule hybride théranostique à base de gadolinium.



intéressant pour des applications en radiothérapie.

Ces nanoparticules sont donc potentiellement théranostiques, c'est-à-dire qu'elles peuvent être utilisées à la fois pour la thérapie et le diagnostic.

2 Les nanoparticules théranostiques

L'objectif pour ce type de produit est de pouvoir cibler

la tumeur par l'imagerie (diagnostic) et d'enclencher un traitement (thérapie) (Figure 7).

2.1. Le diagnostic : ciblage et imagerie des tumeurs

Pour obtenir des produits avec des systèmes d'administration utilisables pour des tumeurs solides localisées même dans des endroits complexes, nous avons visé l'injection intra-veineuse.



Figure 7

Les nanoparticules théranostiques sont préparées dans le but d'essayer de cibler, d'imager et d'enclencher un traitement contre le cancer.

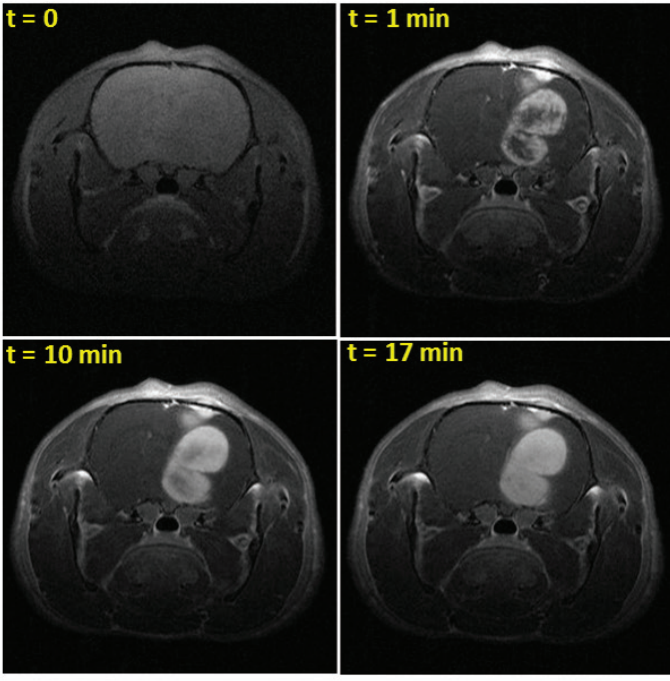


Figure 8

Évolution, après injection, des imageries IRM du cerveau d'un rat ayant une tumeur. Clichés pris au début, après 1 minute, après 10 minutes et après 17 minutes.

L'une des premières expériences a été réalisée au sein de l'équipe de G. Le Duc à l'European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) de Grenoble. Elle a travaillé sur des modèles de rats orthotopiques¹⁰, avec des tumeurs du cerveau du type gliosarcome¹¹. Les nanoparticules de AGuIX sont injectées en intraveineuse dans la queue, et on suit l'évolution dans le temps de l'imagerie IRM du cerveau (Figure 8). La zone où se localisent les nanoparticules apparaît blanche sur l'image IRM. On voit que la tumeur devient visible en blanc, c'est-à-dire que les particules sont capables de cibler la tumeur

et qu'en outre leurs propriétés magnétiques augmentent le rehaussement IRM (le contraste) de cette zone tumorale par rapport à la zone saine du cerveau.

La Figure 9 montre (en bleu) l'augmentation du rehaussement IRM dans la zone tumorale par rapport à celui observé dans la zone saine (en rouge). On observe un ciblage spécifique de cette zone tumorale, avec une sorte de plateau, c'est-à-dire que non seulement les particules y vont, mais elles y restent plus de temps.

L'effet EPR¹², expliqué dans le Chapitre de D. Bazile dans

10. Orthotopique : qui est situé à son emplacement anatomique habituel, en parlant d'un organe transplanté.
 11. Gliosarcome : tumeur du système nerveux central spécifique.

12. Effet EPR (« Enhanced Permeability and Retention ») : effet de perméabilité et de rétention amélioré, concept selon lequel des molécules de certaines tailles ont tendance à s'accumuler plus dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux.

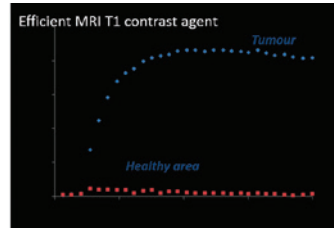


Figure 9

Graphique du rehaussement IRM de la zone tumorale par rapport à la zone saine du cerveau.

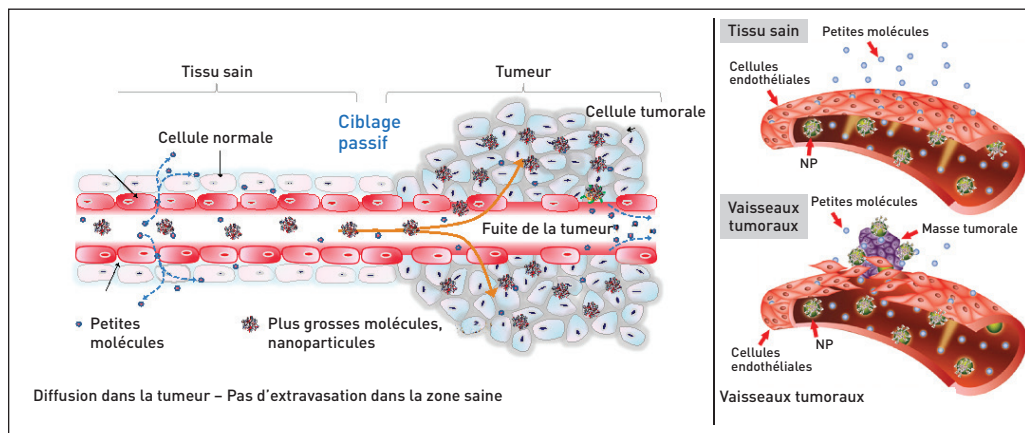


Figure 10

Avec les nano particules AGuIX, le ciblage des tissus tumoraux est simple, passif et très sélectif.

cet ouvrage *Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies* (EDP Sciences, 2019), est le ciblage passif (sans réaction biologique) de la tumeur par les nanoparticules. Les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins sont moins jointives dans la zone tumorale que dans la zone saine, ce qui facilite le passage des nanoparticules dans la zone tumorale (Figures 10 et 11).

Ce ciblage est très sélectif, comme le montre l'image IRM, par contre, il n'est pas efficace dans le sens où il ne laisse passer qu'environ 1 % de la dose injectée. Les nanoparticules étant constituées quasi exclusivement de gadolinium et de silice, tous deux non toxiques, les 99 % non utilisés seront facilement éliminés dans l'urine.

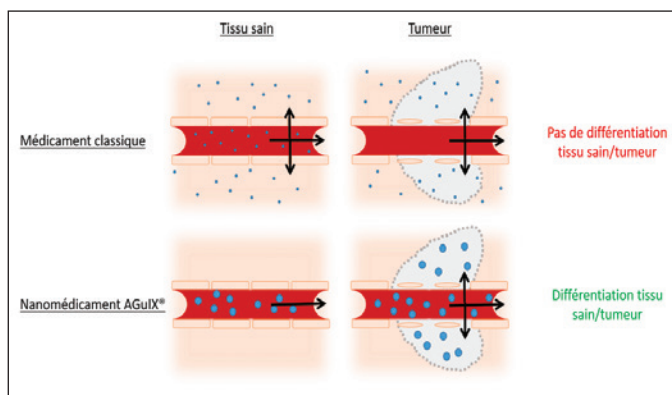


Figure 11

Les vaisseaux sanguins au sein des tumeurs contiennent de larges fenestrations entre les cellules endothéliales qui permettent le passage des nanoparticules AGuIX.

2.2. Efficacité thérapeutique des nanoparticules au gadolinium (AGuIX) : effet radiostabilisant

2.2.1. Étude in vitro

Les tests d'efficacité en radiothérapie ont d'abord été réalisés *in vitro* sur des cellules traitées avec différentes doses de nanoparticules au gadolinium, pour établir une courbe de survie cellulaire (Figure 12). On voit qu'à irradiation égale, la survie cellulaire diminue en présence des nanoparticules hybrides de AGuIX, c'est-à-dire qu'elles multiplient l'efficacité

de la radiothérapie dans la zone tumorale spécifique.

In vitro, les nanoparticules ont des problèmes de stabilité colloïdale¹³, d'interaction avec des cellules, ce qui rend les

tests compliqués. Les études *in vitro* de radiosensibilisation en présence de nanoparticules hybrides ont été réalisées par une dizaine d'équipes différentes, sur une vingtaine de types cellulaires différents, avec des dizaines de conditions d'irradiations différentes et de conditions expérimentales. Le tableau récapitulatif des résultats (Figure 13) montre

13. Stabilité colloïdale : stabilité d'une suspension d'une ou plusieurs substances, dispersées régulièrement dans une autre substance, formant un système de deux phases séparées.

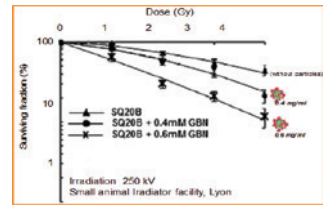


Figure 12

Courbes de survie cellulaire (en pourcentage) en fonction de la dose d'irradiation, en présence de différentes doses de GBN (Gadolinium Based Nanoparticles).

Source : collaboration C. Rodriguez et coll., Lyon.

p h o t o n s	Investigator (team, town)	Radiation/energy	Cell line	NP/incubation time	Biological effect
		K. Butterworth (personal communication) (Queen's University, Belfast, UK)	225 keV	Prostate—DU145 Glioblastoma—T98G Prostate—PC3	From 0.1 to 5.0 mM ³ /1 h
	R. Berbeco ³⁸ (Harvard, Boston, MA)	220 kVp X-ray	Cervical carcinoma—HeLa	0.5 mM ³ /1 h	SER _{40y} = 1.50 DEF = 1.5
	C. Rodriguez-Lafrasse ⁵⁷ (University Lyon, Lyon, France)	250 kV	Head and neck squamous cell carcinoma—SQ20B	0.4 mM ³ /1 h 0.6 mM ³ /1 h	SF ₂ = 0.60 vs 0.72 (SER = 1.20) SF ₂ = 0.35 vs 0.72 (SER = 2.00)
	C. Rodriguez-Lafrasse (University Lyon, Lyon, France) ⁵⁴	250 kV	SQ20B cancer stem cells	0.6 mM ³ /1 h	SF ₂ = 0.6 vs 0.82 (SER = 1.40)
	C. Rodriguez-Lafrasse (University Lyon, Lyon, France) ⁵⁴	250 kV	Head and neck carcinoma—SQ20B	0.4 mM ³ /1 h 0.6 mM ³ /1 h	SF ₂ = 0.61 vs 0.75 (SER = 1.22) SF ₂ = 0.37 vs 0.75 (SER = 2.14)
	M. Dutreix (Institute Curie, Paris, France) ³⁶	660 keV	Glioblastoma—U-87MG	0.1 mM ³ /1 h 0.5 mM ³ /1 h	γ -H ₂ AX + 80% vs irradiation only
	R. Berbeco ³⁸ (Harvard, Boston, MA)	6 MV	Cervical carcinoma—HeLa	0.5 mM ³ /1 h	SER _{40y} = 1.30 DEF = 1.2
	M. Barberi-Heyob ³⁶ (CRAN, Nancy, France)	6 MV	Glioblastoma—U-87MG	From 0.01 to 0.50 mM ³ /24 h	SER from 1.10 to 1.50
	G. Blondiaux (CERI, Orléans, France)	Neutron cyclotron (Orléans, France)	Mouse lymphoma—EL4	From 0.05 to 0.30 mM	Estimated SER _{40y} > 2.00
	S. Lacombe ³⁹ (University of Paris-Sud, Orsay, France)	Ions He ²⁺ beam (Chiba, Japan)	Chinese hamster ovary carcinoma—CHO	1.0 mM ³ /6 h	SER = 1.14
	S. Lacombe ³⁹ (University of Paris-Sud, Orsay, France)	C ⁶⁺ beam (200 MeV/uma) (Chiba, Japan)	Chinese hamster ovary carcinoma—CHO	1.0 mM ³ /6 h	SER _{40y} = 1.50
	C. Rodriguez-Lafrasse ⁵⁷ (University Lyon, Lyon, France)	C ⁶⁺ (33.6 keV μ m ⁻¹) (Caen, France)	Head and neck carcinoma—SQ20B	0.3 mM ³ /1 h 0.6 mM ³ /1 h	SER = 1.33 SER = 1.59

DEF, dose enhancement fraction; NP, nanoparticle; SER, sensitizing enhancement ratio; SF, survival fraction.

Figure 13

Tableau récapitulatif des études *in vitro* de radiosensibilisation avec AGuX, avec plusieurs équipes, cellules, radiations et conditions expérimentales, montrant des preuves indiscutables de cet effet.



Figure 14

Image de Röntgen montrant une main sous l'effet des rayons X : les éléments lourds (os et bague) vont absorber les rayons X.

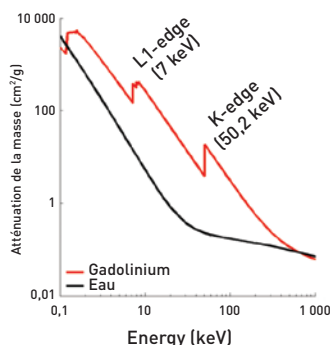


Figure 15

La radiothérapie est efficace dans des énergies de l'ordre de MeV, mais dans ce domaine d'énergie, il n'y a pas de différence entre les éléments lourds et l'eau au niveau de l'absorption.

effectivement un effet radiosensibilisant de certaines de ces particules, pouvant aller 20 % à plus de 100 %.

La **Figure 14** est une des photos classiques liées aux travaux de Röntgen qui a reçu le prix Nobel pour la découverte des rayons X. Elle montre que les rayons X sont absorbés par les os et la bague, qui contiennent des éléments lourds connus pour avoir une section de capture des rayons X beaucoup plus importante. Le gadolinium, de numéro atomique 64, est un élément lourd, donc il va absorber les radiations beaucoup plus que les tissus cellulaires, qui ne contiennent que du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène. Cependant, la radiothérapie, pour être efficace, utilise des rayonnements qui ont des énergies de l'ordre du MeV, et dans ce domaine des très hautes énergies il n'y a pas de différence entre les éléments lourds et l'eau au niveau de l'absorption (**Figure 15**).

L'effet radiostabilisant des nanoparticules au gadolinium ne peut donc être exclusivement dû à l'absorption des rayons X par le gadolinium, mais il doit résulter d'un effet local spécifiquement lié aux nanoparticules hybrides.

Quand des nanoparticules contenant des éléments lourds (de numéro atomique Z élevé) sont irradiées par un rayonnement ionisant¹⁴, un électron peut être éjecté des couches profondes par effet photoélectrique. Un autre électron d'une

couche supérieure descend pour occuper la place vacante et ce processus de désexcitation s'accompagne de l'émission d'énergie sous forme d'un photon, qui peut servir à l'émission d'un autre photon de l'atome appelé électron Auger (**Figure 16**). Ces électrons sont de plus faible énergie mais ils vont néanmoins interagir avec l'eau autour des nanoparticules hybrides pour créer des radicaux libres OH^\bullet et des espèces peroxydées comme H_2O_2 (**Figure 16**), qui ont des effets biologiques importants.

Ces émissions et leurs conséquences biologiques sont localisées sur les nanoparticules et créent des « pics de dose » comme on le voit sur la **Figure 17**.

2.2.2. Études in vivo

La **Figure 18** présente le résultat d'une étude réalisée au Dana-Farber à Boston sur un cancer de pancréas greffé en hétérotopique¹⁵. Les nanoparticules de AuIX sont injectées par voie intraveineuse et l'évolution dans le temps des images IRM, où la tumeur apparaît en blanc, permet de voir quand les nanoparticules ont atteint leur cible. La tumeur est alors irradiée avec deux types d'irradiation, 220 ou 6 MeV.

L'effet thérapeutique est étudié en fonction des doses de nanoparticules hybrides utilisées : on observe qu'une diminution du volume de la tumeur stable dans le temps est accompagnée

14. Rayonnement ionisant : rayonnement électromagnétique ou corpusculaire capable de produire des ions.

15. Hétérotopie : anomalie congénitale de la situation d'un organe ou d'un tissu qui se retrouve à un endroit du corps où il ne devrait pas se trouver normalement.

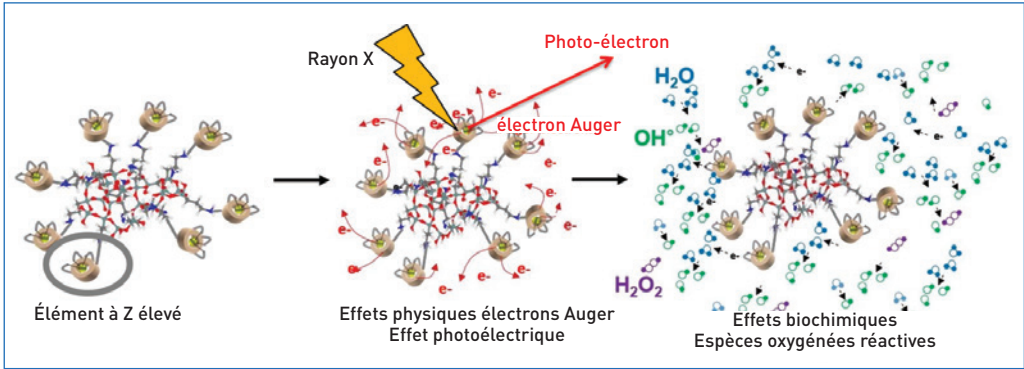


Figure 16

Propagation d'une « douche Auger » (« Auger shower ») autour de nanoparticules et création d'effets biochimiques.

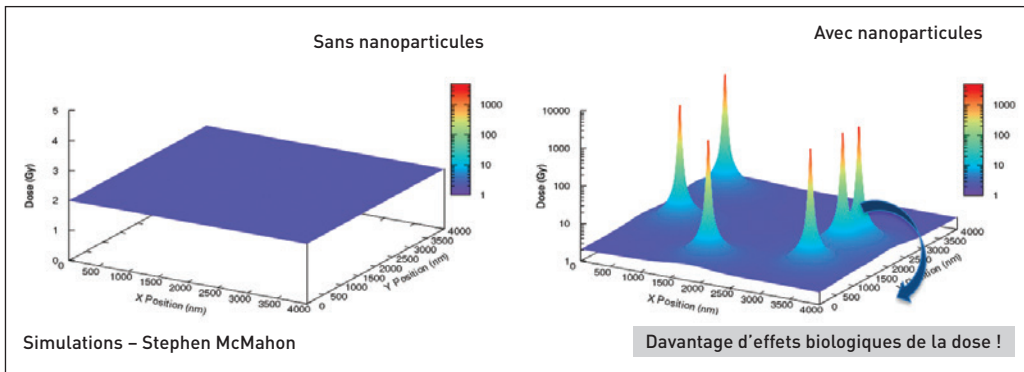


Figure 17

Graphe tridimensionnel de la répartition des pics de dose.

Source : collaboration S. McMahon et coll., Belfast.

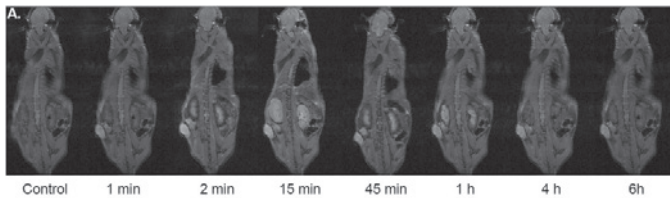


Figure 18

Évolution dans le temps des images IRM ciblant avec AGuIX un cancer du pancréas greffé en hétérotopique.

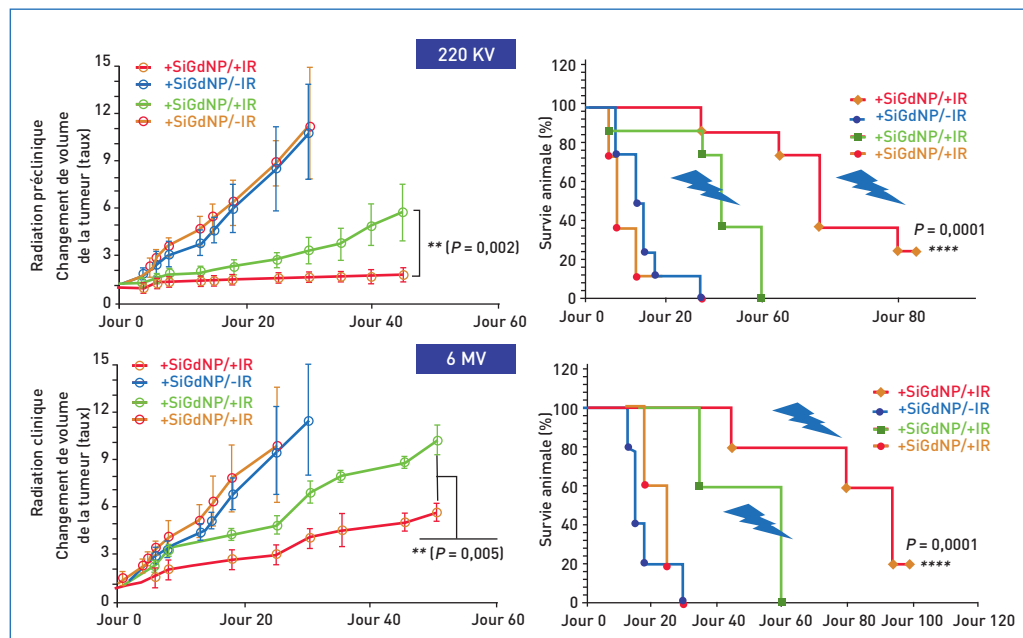


Figure 19

Étude de l'effet thérapeutique radiostabilisant des nanoparticules de AGuIX ciblant un cancer du pancréas greffé en hétérotopique : étude de l'effet de dose et de l'énergie de l'irradiation sur le volume de la tumeur et le temps de survie.

Source : collaboration A. Detappe *et coll.*, Boston.

d'une survie plus longue (Figure 19) pour certaines doses de nanoparticules.

L'efficacité des nanoparticules de AGuIX a été testée dans des études précliniques indépendantes, sur animal, sur douze différents types de cancers, en imagerie et au niveau de la thérapie. Les résultats sont résumés dans le tableau de la Figure 20. Les résultats pré-cliniques au niveau de l'effet radiosensibilisant sont positifs pour les huit cas étudiés.

3 Premiers essais cliniques : protocole NANORAD

Les essais cliniques sur l'homme ont commencé avec

le programme « NANORAD ». La technologie AGuIX peut se résumer sur la Figure 21. Six étapes importantes ressortent. Elles sont importantes pour convaincre les médecins et les investisseurs de l'intérêt du nanoproduct pharmaceutique et d'en lancer la synthèse en vue d'une mise sur le marché. Il faut convaincre les médecins que c'est dans l'intérêt de leur patient de tester le produit et de l'administrer par voie intraveineuse. L'objectif étant le ciblage de la tumeur, les nanoparticules doivent s'accumuler progressivement et exclusivement dans celle-ci.

Ce premier objectif est suivi par imagerie IRM : la tumeur doit être bien visible, les nanoparticules doivent améliorer

Cancer	In vitro	Études animales	
		Imagerie	Thérapie
Glioblastome	F98, U87, T98G	MRI – PET – SPECT	✓
Métastases du cerveau	B16, F10	MRI	✓
Cancer du col utérin	HeLa	NE	NE
Cancer du poumon	A549	MRI – Fluo	✓
Cancer de la prostate	DU145, PC3	X (post IT)	NE
Cancer de la tête et du cou	SQ208, FaDu, CAL33	Fluo (post IT)	✓
Cancer du pancréas	Capan-1	MRI – SPECT	✓
Chondrosarcome	SW1353	SPECT	✓
Hépatocarcinome du foie	HepG2	MRI – PET	✓
Mélanome	B16F10	SPECT	✓
Cancer du sein	NE	MRI – PET	NE
Cancer colorectal	HCT116	MRI	NE

Figure 20

Tableau donnant les résultats positifs dans les douze différents types de cancers.

le contraste et la qualité de l'image IRM. Le second objectif est le guidage par imagerie de l'irradiation vers la zone tumorale. Il faut montrer que le traitement par radiothérapie est rendu plus performant grâce à l'action radiosensibilisante des nanoparticules.

L'effet thérapeutique doit être prouvé par une amélioration de la survie des patients, et il faut aussi montrer que l'excédent de particules est éliminé dans les urines pour diminuer la toxicité.

multiples sur des patients en soins palliatifs. Le Gray (Gy) est une unité utilisée pour évaluer l'effet des fortes irradiations sur l'homme : 1 gray représente l'énergie d'un rayonnement ionisant apportant une énergie de 1 joule à une masse homogène de 1 kg. Le protocole de radiothérapie utilisé reste conventionnel et correspond à 10 doses de 3 Grays (Figure 22) selon le protocole résumé sur la Figure 21. Les

Figure 21

Les six étapes pour comprendre la technologie AGuIX : administration, ciblage de la tumeur, imagerie IRM, guidage par imagerie, séances de radiothérapie et traitement.

3.1. Ciblage de la tumeur

La première phase clinique NANORAD (FIM, *First In Man de AguiX*) est réalisée avec les équipes du CHU de Grenoble avec le docteur Caille Verry comme PI (Investigateur Principal). La cible, ce sont des métastases cérébrales





Figure 22

Les premières injections de nanoparticules AGuIX chez l'homme utilisent une seringue chargée en solution colloïdale « goldicolor » et des produits lyophilisés.

Source : collaboration C. Verry et coll., Grenoble.

résultats sont résumés sur la **Figure 23**.

C'était la première injection de solides minéraux à but thérapeutique dans le sang humain. L'augmentation progressive des doses de 15 mg/kg à 30, 50, 75, puis 100 mg/kg n'a pas entraîné l'observation d'un effet secondaire lors de l'injection ou juste après l'injection à ce niveau. Les études de biodistribution (**Figure 24**) montrent que la concentration en nanoparticules dans le sang présente une demi-vie de 1h et que l'élimination de l'excédent de nanoparticules par les urines se fait avec une demi-vie d'une journée.

3.2. Imagerie des tumeurs

La **Figure 25A** est l'image IRM avant traitement des

métastases cérébrales (une grosse et quelques petites) d'un patient atteint d'un cancer du poumon. Après injection intraveineuse (**Figure 25B**), on voit, en se concentrant sur la plus grosse métastase, une augmentation du contraste de l'image IRM de la tumeur qui demeure visible plus d'un semaine après. Donc, non seulement les nanoparticules vont dans la tumeur, mais elles y restent.

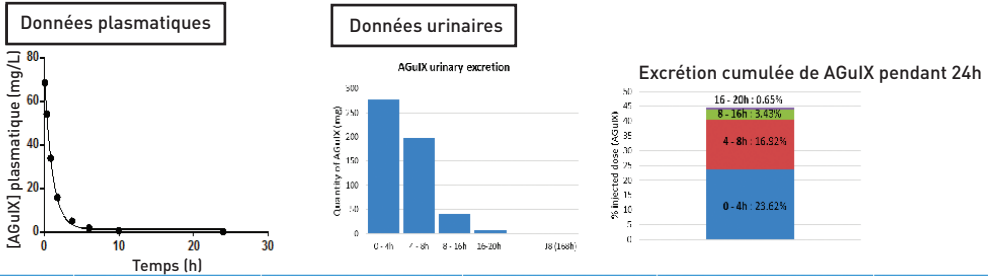
Comme les radiothérapies se font en plusieurs séances, les particules demeurent présentes pendant au moins une bonne partie du traitement, et dans ce cas, une semaine représente la durée de la moitié du traitement.

Les mêmes observations ont été faites sur des métastases cérébrales d'autres types de cancer (**Figure 26**).

Niveau de dose (mg/kg)	15			30			50			75			100		
	Pat#1	Pat#2	Pat#3	Pat#4	Pat#5	Pat#6	Pat#7	Pat#8	Pat#9	Pat#10	Pat#11	Pat#12	Pat#13	Pat#14	Pat#15
Complication at injection site															
• Douleur	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Érythème	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Réponse du système															
• Urticaire	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Œdème de Quincke	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Démangeaisons	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Urticaire	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Urticaire	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Contraction musculaire	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Sensation de chaleur	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Sensation de froid	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Douleur	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Fièvre	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Frissons	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Sensation de malaise	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Asthénie	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
• Mouvements anormaux	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Figure 23

Tableau montrant les résultats de la première injection chez l'homme de solides minéraux dans le sang à but thérapeutique : très bonnes tolérances à l'injection.



Niveau de dose (mg/kg)	15			30			50			75			100	
	Pat#1	Pat#2	Pat#3	Pat#4	Pat#5	Pat#6	Pat#7	Pat#8	Pat#9	Pat#10	Pat#11	Pat#12	Pat#13	#14 -15
Plasma														
$T_{1/2}$	2h	45min	1h20	50 min	1h18	57 min	56 min	1h06	48 min	1h10	56 min	58min	48min	ongoing
Vd (L/kg)	0.369	0.241	0.250	0.297	0.335	0.349	0.209	0.209	0.246	0.301	0.274	0.227	0.226	ongoing
CL (L/h/kg)	0.1	0.15	0.13	0.20	0.18	0.17	0.13	0.09	0.17	0.14	0.19	0.13	0.17	ongoing
Excrétion urinaire														
0-4h	≈ 25%	≈ 25%	≈ 44%	≈ 31%	Partiellement collecté	≈ 31%	≈ 50%	≈ 16%	/	Partiellement collecté	≈ 76%	≈ 50%	≈ 53%	ongoing
Over 24h	≈ 45%	≈ 45%	≈ 55%	≈ 48%	Partiellement collecté	≈ 49%	≈ 70%	≈ 50%	≈ 50%	Partiellement collecté	≈ 88%	≈ 56%	≈ 63%	ongoing

Figure 24

Exemple de biodistribution des nanoparticules de AGuX après injection intraveineuse (demi-vie plasmatique de l'ordre de 1h et demi-vie d'élimination par voie urinaire de l'ordre de 1 journée).

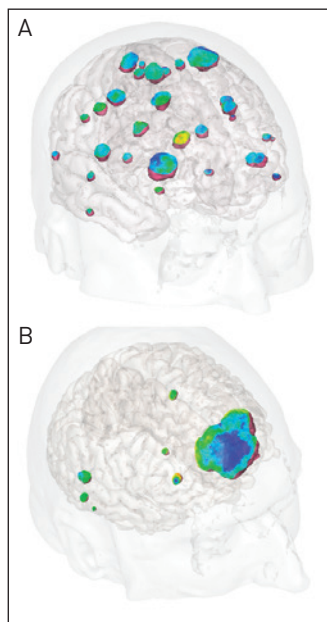


Figure 25

Imagerie des métastases cérébrales de mélanome (Patient #2, A) et de cancer du poumon (Patient #3, B) 2 h après injection de AGuIX (le rehaussement est présenté en fausse couleur).

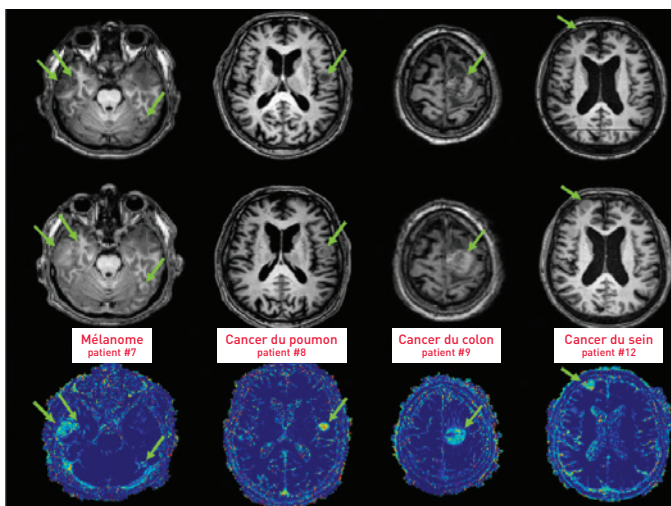


Figure 26

Évolution de l'IRM des métastases cérébrales de différents cancers montrant que les tumeurs sont ciblées après injection intraveineuse et qu'elles permettent un rehaussement IRM.

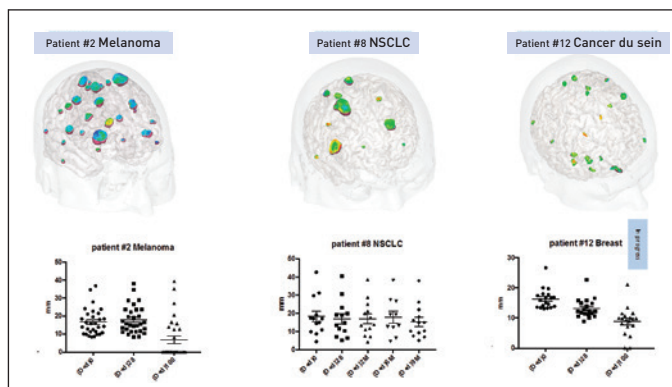


Figure 27

Évolution de la taille des métastases chez trois patients différents : chaque métastase peut être suivie individuellement.

Source : collaboration C. ; Verry et coll., Grenoble.

3.3. Effet thérapeutique

Le suivi de l'évolution de la taille permet de suivre l'efficacité thérapeutique. La **Figure 28** montre, pour tous les patients précédents confondus, la diminution de la taille des métastases après un mois

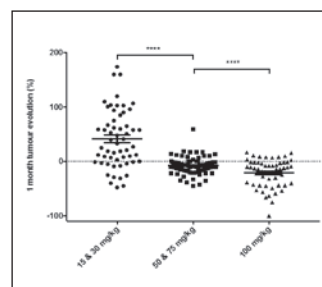


Figure 28

Évolution de la taille de chaque métastase après 1 mois de tous les patients confondus, les deux premières doses montrant les premiers signes d'effet de dose.

Source : collaboration C. Verry et col., Grenoble.

de traitement, mais avec des doses de plus en plus fortes de nanoparticules. On observe clairement un effet de dose, c'est-à-dire que plus on injecte de produit, plus les métastases diminuent après un mois.

De plus, quelles que soit les doses injectées, pour tous

patients confondus, on regarde le rehaussement de contraste : plus le rehaussement de contraste est fort plus la diminution de la taille des métastases est apparue importante, donc plus le nombre de particules présentes dans la zone irradiée est grand, plus l'efficacité en radiothérapie est importante.

Les nanoparticules théranostiques sont un nouvel outil de rupture thérapeutique

Des essais cliniques du protocole AGuIX sont en cours pour le système nerveux central pour des tumeurs résistantes dans un environnement très sensible. Ces nanoparticules théranostiques peuvent aussi être utilisées pour le traitement de tumeurs dans d'autres parties du corps, et des stratégies cliniques de développement sont en cours sur des tumeurs qui sont plutôt radiorésistantes et entourées d'organes à risques sensibles pour lesquelles on ne peut pas augmenter les doses à cause des effets secondaires (**Figure 29**).

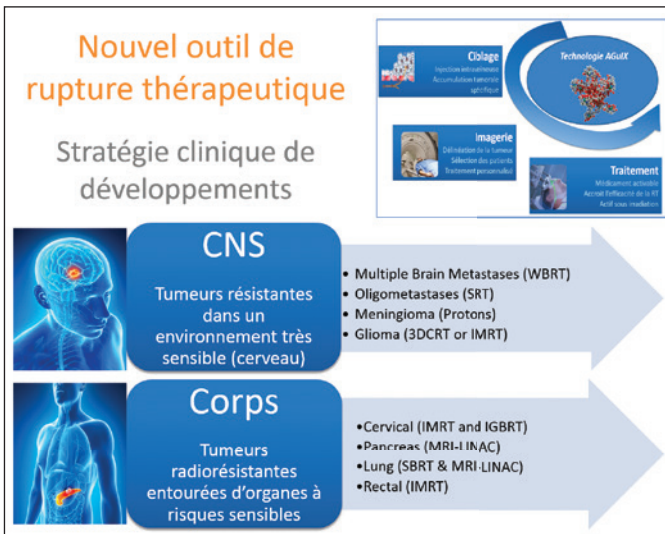


Figure 29

La technologie AGuIX est un nouvel outil de rupture thérapeutique sur le ciblage imagerie-traitement pouvant être appliqué au CNS et au corps.