

Innovation technologique – Liliane Bettencourt

M. Patrick COUVREUR, professeur

ENSEIGNEMENT : LES NANOMEDICAMENTS

En 2009-2010, l'enseignement de la chaire Innovation technologique – Liliane Bettencourt a traité de *l'utilisation des nanotechnologies pour la vectorisation des médicaments* (« *Nanomédicaments* »). De nombreux principes actifs présentent, en effet, des caractéristiques physico-chimiques peu favorables au passage des barrières biologiques qui séparent le site d'administration du médicament de son site d'action. Ces barrières mécaniques, physico-chimiques ou enzymatiques, rendent l'obtention de concentrations efficaces au niveau du site d'action très difficile et provoquent des déperditions importantes de molécule active vers d'autres tissus générant ainsi des effets toxiques parfois rédhitoires pour le traitement. D'autre part, les biomédicaments (acides nucléiques, peptides, protéines etc.) sont le plus souvent des macromolécules fragiles, très rapidement dégradées après leur administration¹. Ces problèmes peuvent être résolus par l'utilisation de nano-objets, d'une taille de quelques dizaines à quelques centaines de nanomètres, capables d'encapsuler les molécules pharmacologiquement actives². En associant un principe actif à un nanovecteur, le franchissement de certaines barrières peut donc être facilité, le métabolisme et l'élimination du médicament freinés et sa distribution modifiée pour l'amener à son site d'action. Les progrès réalisés dans le domaine de la conception de matériaux « intelligents » permettent aussi de préparer des nanosystèmes capables de libérer le principe actif en réponse à un stimulus externe : modification de pH, de force ionique, variation de température ou application d'un champ magnétique extracorporel. Il est également possible de concevoir des nanomédicaments dotés d'une double fonctionnalité : thérapeutique et diagnostique (imagerie), par exemple,

1. De Martimprey H., Vauthier C., Malvy C., Couvreur P., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 490-504 (2009).

2. Brigger I., Dubernet C., Couvreur P., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 631-651 (2002).

en rajoutant dans le cœur du nanovecteur un agent d'imagerie (gadolinium, particules ultrafines d'oxyde de fer, etc.). Ces « nanothérapeutiques » ouvrent des perspectives nouvelles dans le domaine de la médecine personnalisée. Enfin, l'utilisation de réactions de couplage, comme la « click chemistry³ », permet de décorer la surface des nano-objets à l'aide de ligands spécifiques capables de reconnaître les marqueurs moléculaires des cellules cibles. Le rêve de Paul Ehrlich est donc aujourd'hui plus proche de la réalité, grâce au développement des nanotechnologies qui ont permis de proposer le concept de vectorisation des médicaments.

Le cours a été réparti autour de 9 leçons suivies généralement d'un séminaire, illustrant de manière plus spécifique l'un des aspects abordé pendant la leçon.

La préparation et la caractérisation physico-chimique des nanomédicaments

Les deux premières leçons ont porté sur la *préparation et la caractérisation physico-chimique des nanomédicaments*. Les nano-objets utilisés pour la vectorisation des médicaments peuvent être constitués de matériaux très variés : lipides, polymères, matériaux inorganiques, ou hybrides. Suivant le cas, et en fonction des méthodes de préparation, ils pourront former des (nano)systèmes moléculaires organisés (liposomes, nanomicelles, cubosomes, etc.) ou non (nanoparticules polymères).

Les liposomes sont des systèmes vésiculaires, biocompatibles et biodégradables composés d'une (liposomes unilamellaires) ou de plusieurs (liposomes multilamellaires) bicouches de phospholipides organisés en phase lamellaire et délimitant un ou plusieurs compartiments aqueux. Des principes actifs hydrophiles peuvent être encapsulés dans la phase aqueuse tandis que les molécules lipophiles se localisent dans la (les) bicouche(s). Les nanoparticules sont des systèmes colloïdaux dont la structure est généralement constituée de polymères, de préférence biodégradables. Les nanoparticules peuvent être de type matriciel (*nanosphères*) ; dans ce cas, le principe actif peut être dispersé ou dissous dans la matrice polymère et être libéré par simple diffusion ou à la suite de la biodégradation du polymère dans l'organisme. Les nanoparticules peuvent aussi être de type réservoir (*nanocapsules*) ; dans ce cas, elles sont constituées d'un noyau central généralement liquide (aqueux ou huileux) entouré par une mince paroi polymère dont l'épaisseur ne dépasse pas quelques nanomètres. Les micelles, quant à elles, sont généralement construites à partir de polymères amphiphiles qui peuvent, par exemple, s'associer grâce à des interactions ioniques ou hydrophobes.

Les interactions entre les nanomédicaments et les cellules

Dans la *troisième leçon* ont été décrites les *interactions entre les nanomédicaments et les cellules*. Ces interactions sont importantes à connaître car, beaucoup de cibles biologiques étant intracellulaires, les voies de pénétration dans la cellule ainsi que

3. Nicolas J., Bensaid F., Desmaële D., Grognon M., Detrembleur C., Andrieux K., Couvreur P. *Macromolecules*, 41, 8418-8428 (2008).

le trafic intracellulaire vont influencer l'effet thérapeutique. Dès 1977, il a été montré que l'utilisation de nanocapsules permettait de libérer au niveau intracellulaire des molécules qui ne diffusent pas spontanément dans la cellule⁴. Depuis, de nombreuses études ont montré que la voie d'entrée dépendait de la nature de la cellule ainsi que des caractéristiques physico-chimiques des nanovecteurs. Tandis que les cellules endothéliales et épithéliales semblent favoriser la pénétration intracellulaire des nanovecteurs par la voie de l'endocytose *via* les clathrines, les macrophages utilisent plutôt la voie de la phagocytose⁵. Bien qu'il n'y ait pas de consensus clair concernant l'influence de la taille des nanoparticules sur leur capture intracellulaire, il semble que les plus petites particules sont internalisées en plus grand nombre par les cellules, bien que, dans certains cas, la quantité totale de nanomatériau internalisé puisse être plus importante avec des nanoparticules de taille moyenne (environ une centaine de nanomètres). Les nano-objets chargés positivement présentent un taux d'endocytose généralement plus important que les particules de même taille mais chargées négativement, en raison de l'effet d'attraction (particules positives) ou de répulsion (particules négatives) avec la membrane cellulaire chargée négativement. D'autre part, certains nanovecteurs chargés positivement sont capables d'échapper à la voie dégradative des lysosomes grâce à un effet d'« éponges à protons » : ionisés au pH acide des endosomes, ces matériaux cationiques perméabilisent la membrane endosomale et favorisent ainsi l'échappement avant la fusion avec les lysosomes primaires originaires de l'appareil de Golgi⁶ (voir aussi à ce sujet, le séminaire donné par J.P. Behr, université de Strasbourg). Enfin, lorsque les nanovecteurs sont recouverts de ligands (acide folique, peptides, anticorps) spécifiquement orientés vers des récepteurs exprimés à la surface de la membrane cellulaire, ils sont internalisés suivant la voie de capture utilisée par ce récepteur. De remarquables résultats ont également été obtenus avec des USPIO (« Ultra Small Particles of Iron Oxide ») décorés par un peptide issu de la protéine Tat du VIH : en utilisant la voie d'entrée du virus, ces nanoparticules pénètrent beaucoup plus massivement dans les cellules que les mêmes nanoparticules non fonctionnalisées⁷.

Quels que soient les mécanismes mis en jeu dans la capture des nanomédicaments par la cellule (endocytose par la voie des clathrines ou des calvéolae, pinocytose, phagocytose etc.), les nanotechnologies constituent donc, de par leur faible taille, de remarquables navettes pour l'adressage, au cœur des cellules, de molécules à visée thérapeutique.

4. Couvreur P., Tulkens P., Roland M., Trouet A., Speiser P., *FEBS Letters*, 84, 323-326 (1977).

5. Hillaireau H., Couvreur P. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 2873-2896 (2009).

6. Boussif O., Lezoualc'h F., Zanta M.A., Mergny M.D., Scherman D., Demeneix B., Behr J.P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 7297-7301 (1995).

7. Lewin M., Carlesso N., Tung C.H., Tang X.W., Cory D., Scadden D.T., Weissleder R., *Nat. Biotechnol.*, 18, 410-414 (2000).

Ce cours a été suivi d'un séminaire donné par le Professeur Claus Michaël Lehr (université de Saarbrücken, Allemagne). L'évaluation de l'efficacité de nanomédicaments à l'aide de culture de tissus y a été abordée (épithélium pulmonaire et épithélium cutané).

La pharmacocinétique et la biodistribution des nanomédicaments

Dans la *quatrième* leçon nous avons abordé la *pharmacocinétique et la biodistribution* des nanomédicaments après administration intraveineuse et leurs implications sur les aspects *toxicologiques*. Lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, tous les vecteurs colloïdaux (liposomes, nanoparticules, micelles polymères etc.) interagissent fortement avec les protéines plasmatiques en raison de la très grande surface spécifique qu'ils développent (plusieurs dizaines de m² par gr). Celle-ci favorise la création d'interactions hydrophobes fortes entre la surface du vecteur et certaines opsonines plasmatiques qui sont reconnues par des récepteurs spécifiques localisés au niveau des macrophages du système des phagocytes mononucléés (SPM) (foie, rate, moelle). Les vecteurs colloïdaux ainsi décorés d'opsonines sont donc captés principalement par les cellules de Kupffer du foie⁸ et par les macrophages de la zone marginale de la rate dont les récepteurs reconnaissent spécifiquement les fragments Fc des IgG, le fragment C3bi du complément ou la fibronectine. Cette distribution hépato-splénique des nanovecteurs est également favorisée par la structure histologique de l'endothélium vasculaire qui, au niveau de ces tissus, a un caractère discontinu autorisant le passage des colloïdes. Si la localisation hépato-splénique des nanovecteurs peut être mise à profit pour le traitement de pathologies hépatiques sévères (métastases hépatiques, hépatocarcinome résistant etc.)⁹, elle constitue néanmoins un frein à l'accès à d'autres territoires de l'organisme. L'idée a donc émergé que l'adressage vers ces territoires nécessitait d'abord d'éviter la capture par les organes du SPM. Puisque l'opsonisation (la vulnérabilité à la phagocytose due à la présence d'opsonines) des vecteurs est la principale responsable de cette capture, cet évitement passe par des systèmes résistants à ce processus. La « dysopsonisation » a ainsi pu être réalisée grâce à l'application du concept physico-chimique de « répulsion stérique » : le recouvrement des vecteurs par des polymères hydrophiles et flexibles empêche les opsonines de se fixer à leur surface. De nombreux travaux ont, en effet, été entrepris afin de décorer les liposomes et les nanoparticules avec de tels polymères, dont le poly(éthylène-glycol) (PEG) est le meilleur représentant¹⁰. La capture hépato-splénique est alors réduite tandis que la rémanence vasculaire

8. Lenaerts V., Nagelkerke J.F., Van Berkel T.J.C., Couvreur P., Grislain L., Roland M., Speiser P., *J. Pharm. Sci.*, 73, 980-983 (1984).

9. Barraud L., Merle P., Soma E., Lefrançois L., Guerret S., Chevallier M., Dubernet C., Couvreur P., Trépo C., Vitvitsk L., *J. Hepatology*, 42, 736-743 (2005).

10. Peracchia M.T., Fattal E., Desmaele D., Besnard M., Noël J.P., Gonis J., Appel M., d'Angelo J., Couvreur P., *J. Control. Release*, 60, 121-128 (1999).

des nanomédicaments est prolongée. En raison de leur taille, ces vecteurs dits « furtifs » et/ou « PEGylés » ne sont pas capables de diffuser à travers la paroi des vaisseaux sanguins, sauf au niveau de certaines tumeurs dont l'endothélium vasculaire est plus perméable. La rémanence vasculaire accrue des vecteurs « furtifs » peut alors aboutir à leur passage (ou extravasation) sélectif vers le tissu cancéreux à travers l'endothélium vasculaire tumoral¹¹ : c'est l'effet EPR (« Enhanced Permeability and Retention effect ») qui permet le ciblage passif de tumeurs. L'effet EPR favorise également le ciblage de tissus caractérisés par la présence d'une réaction inflammatoires (tissu infecté, maladie auto-immune etc.)¹².

Sur le plan toxicologique, il conviendra de vérifier : (i) que les nano-vecteurs, suite à leur interaction avec les protéines plasmatiques, ne présentent pas de risques d'agrégation après administration intraveineuse (risques thrombo-emboliques) et (ii) n'induisent pas de toxicité chronique due à leur accumulation intramacrophagique (thésaurismoses intracellulaires). Cela pourra être évité en contrôlant le caractère biodégradable des matériaux utilisés pour la préparation des nanovecteurs. Compte tenu de la biodistribution des nanomédicaments et de leur interaction avec les opsonines, il conviendra aussi d'étudier de manière plus approfondie leurs effets sur la fonction de clearance plasmatique par les cellules de Kupffer du foie. La fonction hépatocytaire devra également faire l'objet d'investigations toxicologiques en identifiant une éventuelle réaction inflammatoire (réversible) ou une insuffisance hépatique plus sévère¹³. Enfin, les manifestations cliniques de type CARPA (« C activated related pseudo-allergy ») qui sont apparues chez certains patients traités par les nanovecteurs peuvent résulter de l'activation de la voie alterne du complément avec, comme corollaire, la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ce point a été détaillé dans le cours.

Ce cours a été suivi d'un séminaire donné par le Dr Ruxandra Gref (UMR CNRS 8612, université Paris-Sud). Les aspects physico-chimiques des nanovecteurs « furtifs » et leur interaction avec le vivant ont été successivement abordés.

Les nanomédicaments pour le traitement du cancer

La cinquième leçon traite de l'utilisation des *nanomédicaments pour le traitement du cancer*. Bien que le champ des applications thérapeutiques soit vaste, il est incontestable que le traitement du cancer constitue une indication prioritaire pour l'utilisation des nanotechnologies comme vecteurs de médicaments. En effet, les traitements actuels font appel à des molécules souvent peu spécifiques qui, en se distribuant dans les tissus sains, induisent des toxicités importantes, souvent

11. Brigger I., Morizet J., Aubert G., Chacun H., Terrier-Lacombe M.J., Couvreur P., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 928-936 (2002).

12. Calvo P., Gouritin B., Villarroya H., Eclancher E., Giannavola C., Klein C., Andreux J.P., Couvreur P., *European Journal of Neuroscience*, 15, 1317-1326 (2002).

13. Fernandez-Urrusuno R., Fattal E., Porquet D., Feger J., Couvreur P., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 130, 272-279 (1995).

rédhibitoires. D'autre part, de nombreuses pathologies néoplasiques s'avèrent résistantes aux traitements ce qui, dans certains cas, prive les patients de toute possibilité thérapeutique. L'association d'une molécule à activité anticancéreuse à des nanotechnologies (« nanomédicaments ») permet de cibler les tumeurs et d'y libérer la molécule active en évitant ainsi les tissus sains¹⁴.

Les nanomédicaments anticancéreux peuvent aussi transporter simultanément deux composés ayant une activité pharmacologique complémentaire. Le vecteur peut, par exemple, être construit à partir d'un noyau à base d'un polymère biodégradable et d'une enveloppe constituée d'un lipide. Ce « nanocomposite » est capable d'induire la libération programmée de deux molécules anticancéreuses : l'enveloppe lipidique libérera d'abord un agent anti-angiogénique liposoluble (la combrestatine) capable de causer des dommages vasculaires, le noyau délivrera ensuite un agent cytotoxique (la doxorubicine) dès que le vecteur aura atteint le cœur du tissu tumoral à la suite de la détérioration des vaisseaux par l'agent anti-angiogénique¹⁵.

Le cours aborde ensuite la manière dont on peut contrôler la libération du principe actif dans le tissu tumoral en réponse à un stimulus externe (pH¹⁶, température, concentration en sels, champ magnétique etc.). La possibilité d'utiliser un matériau de contraste permettant de visualiser la distribution tissulaire et/ou cellulaire du nanovecteur en même temps que son activité thérapeutique (« nanotheragnostics ») est également évoquée au travers d'exemples concrets.

L'adressage tumoral peut se faire de différentes manières :

- si la tumeur est localisée au niveau hépatique, l'administration intraveineuse du nanomédicament anticancéreux permettra le ciblage direct de ce tissu¹⁷ ;
- si la tumeur est localisée dans un autre territoire tissulaire (i.e. poumon, sein, prostate, etc.), il faut alors recouvrir les nanovecteurs de polymères hydrophiles et flexibles (par exemple, des polyéthylèneglycols ou PEG) pour les rendre « invisibles » par le foie. Par ailleurs, comme la paroi des vaisseaux (l'endothélium vasculaire) est beaucoup plus perméable au niveau de la tumeur, les nanomédicaments recouverts de PEG pourront diffuser de manière sélective à travers cet endothélium vasculaire pour atteindre le tissu cancéreux (c'est le ciblage « passif » par effet « EPR » évoqué plus haut) ;
- enfin, il est possible d'équiper ces nanomédicaments de molécules (« ligands »), capables de reconnaître des antigènes ou récepteurs tumoraux. Certains de ces marqueurs et/ou récepteurs sont maintenant bien décrits et leurs ligands ont été identifiés. Ils fonctionnent selon le modèle de reconnaissance bien connu de type

14. Brigger I., Dubernet C., Couvreur P., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 631-651 (2002).

15. Sengupta S., Eavarone D., Capila I., Zhao G., Watson N., Kiziltepe T., Sasisekharan R., *Nature*, 7050, 568-72 (2005).

16. Bae Y., Nishiyama N., Fukushima S., Koyama H., Yasuhiro M., Kataoka K., *Bioconjugate Chemistry*, 16, 122-130 (2005).

17. Colin de Verdière A., Dubernet C., Némati F., Soma E., Appel M., Ferté J., Bernard S., Puisieux F., Couvreur P., *Brit. J. Cancer*, 76, 198-205 (1997).

« clé-serrure ». Ainsi, les ligands de ces récepteurs peuvent être utilisés pour piloter les vecteurs vers les cellules qui les portent ; il s'agit d'une voie d'entrée très spécifique pour amener à l'intérieur des cellules cancéreuses des médicaments qui ne s'y accumulent pas spontanément.

Le cours se termine par la description du concept (biomimétique) de « squalénisation » qui consiste à coupler un agent anticancéreux au squalène, un lipide naturel qui a la propriété d'induire l'auto-organisation du bioconjugué sous forme de nanoparticules en milieu aqueux¹⁸.

Le séminaire présenté par le professeur J.C. Leroux (Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, ETH, Suisse) a fait le point sur l'utilisation de vecteurs particuliers pour le traitement d'intoxications médicamenteuses.

L'utilisation des nanotechnologies pour le traitement des infections intracellulaires

La sixième leçon aborde l'utilisation des nanotechnologies pour le traitement des infections intracellulaires. En effet, lorsqu'ils se trouvent dans le compartiment sanguin, de nombreux parasites et bactéries sont également opsonisés puis captés par les macrophages du système réticulo-endothélial (foie et rate). Dans certaines situations (immunodépression, maladies opportunistes etc.), les lysosomes de ces macrophages constituent des sanctuaires pour la multiplication de ces microorganismes intracellulaires. Or beaucoup de composés à activité antibactérienne ou antiparasitaire sont peu actifs sur ces germes à localisation intracellulaire soit parce qu'ils sont dégradés dans le milieu intracellulaire, soit parce qu'ils diffusent mal à l'intérieur des cellules ou encore parce qu'ils n'atteignent pas les compartiments intracellulaires infectés (endosomes/lysosomes). Le tropisme des nanovecteurs pour les macrophages du système réticulo-endothélial et pour les endosomes et lysosomes de ces cellules en font donc des navettes de choix pour la délivrance intracellulaire de ces composés à activité antimicrobienne¹⁹. Ainsi, l'administration systémique de médicaments anti-infectieux à l'aide de liposomes ou de nanoparticules a été proposée pour le traitement d'infections bactériennes (i.e. listérioses, salmonelloses, tuberculose etc.), parasitaires (i.e. leishmaniose viscérale, malaria) ou pour le ciblage intracellulaire de mycoses profondes (i.e. candidoses, cryptococcoses)²⁰. Dans tous ces cas, la forme vectorisée de l'antibiotique s'est avérée beaucoup plus efficace que le médicament administré sous une forme galénique conventionnelle. L'administration pulmonaire d'antibiotiques à l'aide de nanovecteurs est également une approche qui a permis d'améliorer le traitement de la tuberculose.

18. Couvreur P, Stella B., Harivardhan Reddy L., Hillaireau H., Dubernet C., Desmaële D., Lepêtre-Mouelhi S., Rocco F, Dereuddre-Bosquet N., Clayette P, Rosilio V, Marsaud V, Renoir M., Cattel L., *Nano Letters*, 6, 2544-2548 (2006).

19. Alphanhary H., Andremont A., Couvreur P, *Antimicrobial Agents*, 13, 155-168 (2000).

20. Couvreur P, Fattal E., Alphanhary H., Puisieux F, Andremont A., *J. Control. Rel.*, 19, 259-268 (1992).

La toxicité des agents antimicrobiens actifs contre les mycoses sévères, les parasites, les bactéries intracellulaires ou les virus constitue un autre obstacle au traitement efficace de ces maladies. Or, il a été démontré que l'association de ces composés à des nanotechnologies permettait d'en réduire considérablement la toxicité. Par exemple, la toxicité de l'amphotéricine B (médicament prescrit en première intention dans le traitement des cryptococcoses, aspergilloses et candidoses) a pu être réduite d'un facteur 50 à 70 après encapsulation dans des liposomes. Ce type de nanoformulation permet donc d'augmenter l'activité antifongique de l'amphotéricine B grâce à l'administration de doses plus importantes que celles administrées sous les formes galéniques habituelles.

Le cours a été suivi d'un séminaire intitulé « Inhaled Drugs and Vaccines for Global Health » par D. Edwards de l'université d'Harvard (États-Unis). Celui-ci a montré l'intérêt des aérosols à base de micro- et nanoparticules pour le traitement des infections pulmonaires dans les pays du tiers-monde.

L'adressage de médicaments au cerveau

L'adressage de médicaments au cerveau constitue l'objet de la septième leçon. Le traitement des maladies cérébrales est, en effet, extrêmement difficile en raison du faible passage de nombreux médicaments à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), constituée principalement des cellules endothéliales cérébrales. La perméabilité réduite de la BHE est due à la présence de jonctions serrées entre ces cellules qui constituent la paroi des capillaires cérébraux et isolent ainsi le tissu cérébral de la circulation sanguine. Le développement de nanovecteurs capables de passer la barrière hémato-encéphalique et de libérer des principes actifs au niveau du cerveau constitue donc un challenge qui peut ouvrir des perspectives nouvelles dans le traitement des maladies cérébrales (maladies neurodégénératives, gliomes cérébraux, ischémie cérébrale, etc.).

Dans ce but, des nanoparticules recouvertes de polysorbate 80 ont montré leur capacité à véhiculer avec succès des molécules à activité antalgique (dalargin, lopéramide) qui ne diffusent pas sous forme libre au niveau du système nerveux central. Des effets antinociceptifs notoires ont, en effet, pu être obtenus après administration intraveineuse de ces nanoconstructions²¹. D'autre part, il a été suggéré que plusieurs cibles localisées à la surface des cellules endothéliales cérébrales (comme le récepteur de la transferrine ou celui des LDL) pouvaient être mises à profit pour favoriser le passage de nanovecteurs chargés en médicaments²². Ainsi, des ligands tels que la transferrine ou des anticorps dirigés contre ce récepteur ont été greffés à la surface de nanoparticules ou de liposomes afin de permettre le passage de ces vecteurs à travers la BHE. Par exemple, des nanoparticules de

21. Kreuter J., Alyautdin R.N., Kharkevich D.A., Ivanov A.A., *Brain Research*, 674, 171-174 (1995).

22. Kim H.R., Gil S., Andrieux K., Nicolas V., Appel M., Chacun H., Desmaële D., Taran F., Georgin D., Couvreur P., *Cell Mol Life Sci.*, 64, 356-364 (2007).

chitosan décorées de l'anticorps OX-26 et transportant un peptide anti-caspase-3 ont été utilisées avec succès pour traiter l'ischémie cérébrale expérimentale chez le rat²³. D'autres constructions nanoparticulaires font appel à l'utilisation de peptides à activité opioïde afin de faciliter le passage de la BHE.

Le séminaire du professeur Simon Benita (université de Jérusalem, Israël) a décrit l'utilisation de nanoémulsions lipidiques pour l'administration de médicaments au niveau oculaire.

Utilisation des micro- et nanotechnologies dans la vaccination

Les *micro- et nanotechnologies* peuvent également être utilisées pour la *formulation de vaccins* afin d'accroître la réponse immunitaire systémique ou induire une réponse muqueuse. L'utilisation de nanotechnologies permettra donc, à l'avenir, le développement de vaccins non injectables, administrés par voie muqueuse (nasale ou orale), plus confortable pour le patient. Le marché des nanovaccins administrables par voie muqueuse est potentiellement très important (vaccin contre la grippe, par exemple). Après avoir rappelé les mécanismes conduisant à l'immunité humorale, cellulaire et muqueuse, la *huitième leçon* explique les raisons pour lesquelles les micro- et nanotechnologies peuvent être de puissants adjuvants de l'immunité :

- elles protègent l'antigène de la dégradation ;
- elles permettent la libération graduée de l'antigène et augmentent le temps d'exposition de l'antigène vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigène et des lymphocytes ;
- elles sont facilement phagocytées par les macrophages et par les cellules dendritiques ;
- elles sont, enfin, capables de stimuler le système immunitaire via la production de cytokines.

D'autre part, les micro- et nanoparticules ont une taille similaire à celle de nombreux pathogènes contre lesquels le système immunitaire est équipé et elles peuvent donc être reconnues comme tels par l'organisme.

Le cours a été complété par le séminaire du professeur N. Peppas (université du Texas, États-Unis). Il a permis de montrer les possibilités offertes par les nanoformulations pour l'administration de peptides/protéines par voie muqueuse (administration orale ou nasale de l'insuline ou de la calcitonine). Il en a aussi montré les limites.

Utilisation des nanotechnologies pour la thérapie génique et l'administration des oligonucléotides antisens et des petits ARN interférants (siRNA)

La *neuvième leçon* a abordé l'utilisation des *nanotechnologies pour la thérapie génique* et l'administration des *oligonucléotides antisens et des petits ARN interférants*

23. Karatas H., Aktas Y., Gursoy-Ozdemir Y., Bodur E., Yemisci M., Caban S., Vural A., Pinarbasli O., Capan Y., Fernandez-Megia E., Novoa-Carballal R., Riguera R., Andrieux K., Couvreur P., Dalkara T., *J. Neurosci.*, 29, 13761-13769 (2009).

(*siRNA*). En reconnaissant leurs séquences complémentaires au niveau de l'ADN ou de ses ARN messagers, les oligonucléotides et *siRNA* sont, en effet, des macromolécules qui offrent un potentiel thérapeutique séduisant puisqu'elles sont capables d'inhiber de manière très spécifique l'expression d'un gène. Leur application dans le domaine du cancer ou du traitement des maladies infectieuses, notamment virales, pourrait déboucher sur de nouveaux traitements, plus spécifiques et dépourvus des effets secondaires liés aux chimiothérapies classiques²⁴. Cependant, l'utilisation de ces petits fragments d'acides nucléiques se heurte au problème de leur instabilité dans les milieux biologiques et de leur faible pénétration intracellulaire. C'est la raison pour laquelle des nanotechnologies ont été développées pour améliorer la délivrance de ces molécules en les protégeant et en favorisant leur diffusion dans la cellule. Le cours a fait le point sur les différentes technologies actuellement disponibles pour la vectorisation de ces molécules : polyplexes à base de lipides cationiques ou de polymères cationiques, micelles construits à partir de polymères cationiques PEGylés, nanoplexes dont la surface, chargée positivement autorise l'adsorption des oligonucléotides et nanocapsules à contenu aqueux permettant l'encapsulation de quantités particulièrement importantes d'oligonucléotides ou de *siRNA*. Le cours a alors abordé les différentes étapes indispensables à la transfection des cellules par ces agents : condensation par les polycations, interaction ionique avec la membrane cellulaire, endocytose et, enfin, échappement endo-lysosomal *via* l'effet d'« éponge à protons » des polymères cationiques ou grâce à l'utilisation de lipides sensibles au pH. Ces nanotechnologies ont été utilisées avec succès pour inhiber l'expression de différents oncogènes. Par exemple, dans le sarcome d'Ewing, il est possible, à l'aide d'oligonucléotides antisens ou de *siRNA*, d'inhiber la séquence de jonction de l'ARNm codant pour une protéine chimère, issue de la fusion des protéines EWS et Fli-1²⁵. L'application au traitement expérimental du carcinome papillaire de la thyroïde en inhibant l'oncogène de jonction *ret/PTC* est un autre exemple de l'utilisation des oligonucléotides antisens et des *siRNA*²⁶. La dernière partie du cours a abordé les aspects toxicologiques des polymères cationiques utilisés pour la transfection (polylysine et polyéthylèneimine) ; l'influence du poids moléculaire et du degré de branchement chimique sur la cytotoxicité de ces agents a été discuté.

Le séminaire du Dr J.-P. Behr (université de Strasbourg) s'est attaché à démontrer la nécessité d'utiliser des nanovecteurs (polyéthylèneimines, lipospermines, etc.) pour délivrer, le plus efficacement possible, des gènes entiers à la cellule. Le séminaire a abordé le problème de l'échappement hors des compartiments lysosomiaux, indispensable à l'adressage des molécules d'ADN au niveau nucléaire.

24. De Martimprey H., Vauthier C., Malvy C., Couvreur P, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 490-504 (2009).

25. Toub N., Bertrand J.R., Tamaddon A., Elhames H., Hillaireau H., Maksimenko A., Malvy C., Fattal E., Couvreur P, *Pharm. Res.*, 23, 892-900 (2006).

26. De Martimprey H., Bertrand J.R., Fusco A., Santoro M., Couvreur P, Vauthier C., Malvy C., *Nucl. Ac. Res.*, 36, 1093-1094 (2008).

Dans ce contexte, l'effet « d'éponge à protons » induit par les polymères cationiques a été discuté en détail.

Utilisation des nanotechnologies pour l'imagerie

La dernière leçon a été consacrée à l'utilisation des *nanotechnologies pour l'imagerie*. Douées de propriétés paramagnétiques et super-paramagnétiques, les nanoparticules d'oxyde de fer ultrafines (USPIO) sont utilisées pour augmenter le contraste (diminution du signal T2) dans l'imagerie des tissus par résonance magnétique (IRM)²⁷. Des études physico-chimiques approfondies réalisées par microscopie électronique haute résolution et diffraction des RX (ADX et EDX) permettent d'étudier la structure cristalline de ces nano-objets et d'évaluer les effets de surface²⁸. Obtenues par des méthodes de précipitation réalisées dans des conditions contrôlées, ces nanoparticules sont généralement stabilisées par des composés macromoléculaires adsorbées ou greffés en surface. Elles peuvent être utilisées telles quelles (comme dans les formulations commerciales[®] d'Endorem[®] ou de Sinerem[®]) ou bien être incorporées dans d'autres vecteurs comme des liposomes. En clinique, les USPIO permettent d'améliorer de manière spectaculaire le contraste et la résolution des images obtenues par IRM. Par exemple, l'emploi des nanoparticules d'oxyde de fer pour le diagnostic des tumeurs hépatiques permet la détection par IRM de nodules d'un diamètre de seulement 2 mm. La distinction entre un ganglion sain ou métastasié peut aussi être faite grâce aux USPIO, par exemple, dans l'évaluation des atteintes ganglionnaires du cancer de la prostate²⁹. Semi-conducteurs et de nature nanoparticulaire (7 à 15 nm de diamètre), les *quantum dots* sont d'autres agents de contraste qui présentent de remarquables propriétés de fluorescence. Ces nanocristaux enrobés par un agent stabilisant permettent donc de réaliser de l'imagerie photonique *in vivo* sur l'animal éveillé³⁰. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, les données concernant la toxicité des *quantum dots* ne permettent pas encore d'envisager des applications diagnostiques chez l'homme. En résumé et sur le plan physique, les capacités d'imagerie résultent finalement du confinement des propriétés magnétiques (USPIO) ou quantiques (*quantum dots*) de ces nano-objets.

Au cours du séminaire qui a suivi le cours, le professeur E. Fattal (université Paris-Sud) a abordé l'étude des méthodes d'imagerie par ultrasons qui peuvent également bénéficier de l'apport des nanotechnologies. Le principe consiste à

27. Sun C., Lee J.S., Zhang M. *Advanced drug delivery reviews*, 60, 1252-1265 (2008).

28. Di Marco M., Port M., Couvreur P., Dubernet C., Ballirano P., Sadun C., *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 10054-10059 (2006).

29. Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F., Deserno W.M., Tabatabaei S., van de Kaa C.H., de la Rosette J., Weissleder R., *New England Journal of Medicine*, 348, 2491-2500 (2003).

30. Kim S. Lim Y.T., Soltész E.G., De Grand A.M., Lee J., Nakayama A., Parker J.A., Mihaljevic T., Laurence R.G., Dor D.M., Cohn L.H., Bawendi M.G., Frangioni J.V., *Nature Biotechnol.*, 22, 93-97 (2004).

piéger dans un micro- ou dans un nanovecteur, un milieu qui présente des propriétés échogènes très différentes de celles des tissus rencontrés dans l'organisme vivant. Le contraste donné par le tissu dans lequel le transporteur s'accumule sera ainsi très différent de celui des autres tissus de l'organisme.

COLLOQUE : NANOMEDICINE

Organisation d'un congrès dans le cadre de la chaire d'Innovation technologique, « *Nanomedicine: 2nd Annual Meeting of the Health Technologies Institute* », 25 juin 2010, Collège de France, Paris.

PUBLICATIONS 2009-2010

Andrieux K., Couvreur P., « Polyalkylcyanoacrylate nanoparticles for the delivery of drugs across the blood-brain barrier », *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.*, 1, 2009, 463-74.

Angelov B., Angelova A., Vainio U., Garamus V.M., Lesieur S., Willumeit R., Couvreur P., « Long-Living Intermediates during a Lamellar to a Diamond-Cubic Lipid Phase Transition: A Small-Angle X-Ray Scattering Investigation », *Langmuir*, 25, 2009, 3734-3742.

Arias J.L., Reddy L.H., Couvreur P., « Polymeric nanoparticulate system augmented the anticancer therapeutic efficacy of gemcitabine », *Journal of Drug Targeting*, 17, 2009, 586-598.

Bildstein L., Hillaireau H., Desmaele D., Lepetre-Mouelhi S., Dubernet C., Couvreur P., « Freeze-drying of squalenoylated nucleoside analogue nanoparticles », *International Journal of Pharmaceutics (Kidlington)*, 381, 2009, 140-145.

Bouchemal K., Couvreur P., Daoud-Mahammed S., Poupaert J., Gref R., « A comprehensive study on the inclusion mechanism of benzophenone into supramolecular nanoassemblies prepared using two water-soluble associative polymers », *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 98, 2009, 57-64.

Bourgeois J., Lalanne M., Pierson L.A., Marsaud V., Nicolas V., Tsapis N., Ball R., Stanimirovic D., Couvreur P., Andrieux K., « Formulation of glycerolipidic prodrugs into PEGylated liposomes for brain delivery », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 19, 2009, 61-66.

Bourgeois J., Pierson L.A., Nicolas J., Lalanne M., Couvreur P., Andrieux K., « Application of thermal analysis to the study of lipidic prodrug incorporation into nanocarriers », *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 98, 2009, 65-71.

Chemin C., Pean J.M., Bourgaux C., Pabst G., Wuthrich P., Couvreur P., Ollivon M., « Supramolecular organization of S12363-liposomes prepared with two different remote loading processes », *Biochimica Biophysica Acta-Biomembranes*, 1788, 2009, 926-935.

Couvreur P., « Squalenoylation »: a new approach to the design of anticancer and antiviral nanomedicines », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 193, 2009, 663-673.

Daoud-Mahammed S., Couvreur P., Bouchemal K., Cheron M., Lebas G., Amiel C., Gref R., « Cyclodextrin and Polysaccharide-Based Nanogels: Entrapment of Two Hydrophobic Molecules, Benzophenone and Tamoxifen », *Biomacromolecules*, 10, 2009, 547-554.

De Martimprey H., Vauthier C., Malvy C., Couvreur P., « Polymer nanocarriers for the delivery of small fragments of nucleic acids: Oligonucleotides and siRNA », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 2009, 490-504.

Di Marco M., Ballirano P., Port M., Piscopiello E., Couvreur P., Dubernet C., Sadun C., « Atomic pair distribution function (PDF) study of iron oxide nanoparticles in aqueous suspension », *Journal of Materials Chemistry*, 19, 2009, 6354-6360.

Frasca S., Couvreur P., Seiller M., Pareau D., Lacour B., Stambouli M., Grossiord J.L., « Paraquat detoxication with multiple emulsions », *International Journal of Pharmaceutics*, 380, 2009, 142-146.

Hillaireau H., Couvreur P., « Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery », *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 2009, 2873-2896.

Hillaireau H., Couvreur P., « Nanoencapsulation of antiviral nucleoside analogs », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 19, 2009, 385-390.

Karatas H., Aktas Y., Gursoy-Ozdemir Y., Bodur E., Yemisci M., Caban S., Vural A., Pinarbasli O., Capan Y., Fernandez-Megia E., Novoa-Carballal R., Riguera R., Andrieux K., Couvreur P., Dalkara T., « A Nanomedicine Transports a Peptide Caspase-3 Inhibitor across the Blood-Brain Barrier and Provides Neuroprotection », *Journal of Neuroscience*, 29, 2009, 13761-13769.

Lalanne M., Andrieux K., Couvreur P., « Strategies to Increase the Oral Bioavailability of Nucleoside Analogs », *Current Medicinal Chemistry*, 16, 2009, 1391-1399.

Lalanne M., Khoury H., Deroussent A., Bosquet N., Benech H., Clayette P., Couvreur P., Vassal G., Paci A., Andrieux K., « Metabolism evaluation of biomimetic prodrugs by in vitro models and mass spectrometry », *International Journal of Pharmaceutics*, 379, 2009, 235-243.

Nicolas J., Couvreur P., « Synthesis of poly (alkyl cyanoacrylate)-based colloidal nanomedicines », *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 1, 2009, 111-27.

Othman M., Bouchemal K., Couvreur P., Gref R., « Microcalorimetric investigation on the formation of supramolecular nanoassemblies of associative polymers loaded with gadolinium chelate derivatives », *International Journal of Pharmaceutics*, 379, 2009, 218-225.

Pili B., Bourgaux C., Meneau F., Couvreur P., Ollivon M., « Interaction of an anticancer drug, gemcitabine, with phospholipid bilayers », *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 98, 2009, 19-28.

Pinarbasli O., Aktas Y., Dalkara T., Andrieux K., Alonso M.J., Fernandez-Megia E., Novoa-Carballal R., Riguera R., Couvreur P., Capan Y., « Preparation and evaluation of alpha-phenyl-n-tert-butyl nitron (PBN)-encapsulated chitosan and PEGylated chitosan nanoparticles », *Pharmazie*, 64, 2009, 436-439.

Reddy L.H., Couvreur P., « Squalene: A natural triterpene for use in disease management and therapy », *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61, 2009, 1412-1426.

Reddy L.H., Renoir J.M., Marsaud V., Lepetre-Mouelhi S., Desmaele D., Couvreur P., « Anticancer Efficacy of Squalenoyl Gemcitabine Nanomedicine on 60 Human Tumor Cell Panel and on Experimental Tumor », *Molecular Pharmaceutics*, 6, 2009, 1526-1535.

Caron J., Reddy L.H., Lepêtre-Mouelhi S., Wack S., Clayette P., Rogez-Kreuz C., Youfî R., Couvreur P., Desmaële D., « Squalenoyl nucleoside monophosphate nanoassemblies: New prodrug strategy for the delivery of nucleotide analogues », *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 2010, 2761-2764.

Pili B., Bourgaux C., Amenitsch H., Keller G., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaële D., Couvreur P., Ollivon M., « Interaction of a new anticancer prodrug, gemcitabine-squalene, with a model membrane Coupled DSC and XRD study », *Biochim Biophys Acta*, 1798, 2010, 1522-1532.

Di Meo C., Gref R., Desmaele D., Zouhiri F., Gorges R., Nicolas V., Couvreur P., Chollet-Martin S., « Antibiotic-squalene nanoparticles for the treatment of *S. aureus* neutrophil infection in vitro », *Europ. J. of Clin. Invest.*, 40, 2010, 47-48.

De Martimprey H., Bertrand J.R., Malvy C., Couvreur P., Vauthier C., « New Core-Shell Nanoparticules for the Intravenous Delivery of siRNA to Experimental Thyroid Papillary Carcinoma », *Pharmaceutical Research*, 27, 2010, 498-509.

Laza-Knoerr A.L., Gref R., Couvreur P., « Cyclodextrins for drug delivery », *J. Drug Targeting*, 2010, Epub ahead of print.

Chemin C., Pean J.M., Le Pape A., Delbos J.M., German-Fattal M., Wuthrich P., Couvreur P., « Biodistribution and anticancer activity of a new vinca alkaloid encapsulated into long-circulating liposomes », *Journal of Liposomal Research*, 20, 2010, 62-72.

Brambilla D., Nicolas J., Le Droumaguet B., Andrieux K., Marsaud V., Couraud P.O., Couvreur P., « Design of fluorescently tagged poly(alkyl cyanoacrylate) nanoparticles for human brain endothelial cell imaging », *Chemical Communications*, 46, 2010, 2602-2604.

Horcajada P., Chalati T., Serre C., Gillet B., Sebric C., Baati T., Eubank J.F., Heurtaux D., Clayette P., Kreuz C., Chang J.S., Hwang Y.K., Marsaud V., Bories P.N., Cynober L., Gil S., Férey G., Couvreur P., Gref R., « Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging », *Nature Materials*, 9, 2010, 172-178.

Pili B., Reddy L.H., Bourgaux C., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaele D., Couvreur P., « Liposomal squalenoyl-gemcitabine: formulation, characterization and anticancer activity evaluation », *Nanoscale*, 2, 2010, 1521-1526.

Dosio F., Reddy L.H., Ferrero A., Stella B., Cattel L., Couvreur P., « Novel Nanoassemblies Composed of Squalenoyl-Paclitaxel Derivatives: Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation », *Bioconj. Chem.*, 21, 2010, 1349-1361.

Bildstein L., Dubernet C., Marsaud V., Chacun H., Nicolas V., Gueutin C., Sarasin A., Bénech H., Lepêtre-Mouelhi S., Desmaele D., Couvreur P., « Transmembrane diffusion of gemcitabine by a nanoparticulate squalenoyl prodrug: An original drug delivery pathway », *J. Control. Rel.*, DOI 201016, 2010.

McKinlay A.C., Morris R.E., Horcajada P., Férey G., Gref R., Couvreur P., Serre C., « BioMOFs: Metal-Organic Frameworks for Biological and Medical Application », *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 23, 2010, 6260-6266.

BREVETS

Gref R., Laza-Knoerr A., Amiel C., Couvreur P., *Emulsions à base de polycyclodextrines et de composés lipophiles*, FR 09/56088, 23 avril 2009.

CONFÉRENCES SUR INVITATION

- « La squalénisation : un exemple de vectorisation sous forme de nanomédicaments anticancéreux et antiviraux », communication à l'Académie de Médecine, 17 mars 2009.

- « Squalenoylation: an original platform for the discovery of new anticancer and antiviral nanomedicines », 2nd European Conference for Clinical Nanomedicine, Bâle, 27-29 avril 2009.

- « Smart nanocarriers for drug delivery and targeting », Sci Fair, Opening Ceremony Lecture, Nice, 6-10 juin 2009.

- « Nanomedicine: a new strategy to fight cancer diseases », 40 Jahre Pharmazie des Universität des Saarlandes, Saarbruck (Allemagne), 26 juin 2009.

- « Squalenoylation: A platform for the discovery of new anticancer and antiviral nanomedicines », 36th annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Copenhagen (Danmark), 18-22 juillet 2009.
- « Nanotechnology and nanotoxicology », Pearls of Wisdom, debate with M. Moghimi and V. Torchilin, 36th annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, Copenhagen (Danmark), 18-22 juillet 2009.
- « Smart nanocarriers for drug delivery and targeting », Nanotechnology and Alzheimer disease (NAD) first annual meeting, Patras (Grèce), 1-4 septembre 2009.
- « Nanomedicine: from where are we coming and where are we going », XXXI Simposio ADRITELF, Cagliari (Italie), 10-13 septembre 2009.
- « Chimie et Médicaments », Présentation vulgarisé de la chimie au CNRS et de ses enjeux, Gif-sur-Yvette, 15-16 septembre 2009.
- « Nanovecteurs intelligents pour le traitement et l'imagerie des maladies sévères », Atelier thématique du PRES UniverSud Paris, 24-25 septembre 2009.
- « Squalenoylation: A platform for the discovery of new anticancer and antiviral nanomedicines », 17th International Symposium on Microencapsulation, Nagoya (Japon), 29 septembre-1^{er} octobre 2009.
- « Smart nanomedicines in oncology », Symposium International "ONCO NANO" to accelerate translation of nanotechnology to cancer therapy, Paris, 5 octobre 2009.
- « Polymer nanoparticles for drug delivery and targeting », Aquitaine International Conference on Polymers- excellence today and tomorrow, Arcachon, 13-16 octobre 2009.
- « Les technologies pour le développement du médicament », 1^{re} réunion annuelle de l'ITMO Technologies pour la santé, Paris, 23 octobre 2009.
- « Overview on nanomedicines », Workshop on liver toxicity and nanomedicines, Hotel Lutetia, Paris, 19-20 novembre 2009.
- « Nanovecteurs intelligents pour le traitement de maladies sévères », 17^e Journées des Jeunes Chercheurs, Société de chimie thérapeutique, Paris, 5 février 2010.
- « La nanomédecine », grandes conférences de l'université du Luxembourg, Luxembourg, le 22 février 2010.
- « Nanosystèmes intelligents pour l'administration et le transport des médicaments », 13^{èmes} rencontres de Chimie organique biologique, Aussois, 21-25 mars 2010.
- « Le contact nanoparticule-cellule au service des nouvelles thérapies », Colloque interdisciplinaire de l'Institut universitaire de France, Saint-Étienne, 25-26 mars 2010.
- P. Couvreur, « New (bio)materials for nanodevice constructions », 3d European Conference for Clinical Nanomedicine, Bâle, 10-12 mai 2010.
- « Nanotechnologies et médecine : l'espoir de cibler les cellules, tissus et organes maladies avec des médicaments », Fête de Lutte ouvrière, Presle, 22-24 mai 2010.
- « Smart nanocarriers for drug delivery and targeting », 8th European Workshop on particulate Systems, Paris, 4-5 juin 2010.
- « Nanomedicine », Seminar on Converging Technologies, Académie des technologies, Paris, 8 juin 2010.
- « Nanomedicine, a new approach for the treatment of severe diseases », Plenary Lecture, 3d International NanoBio Conference, Zurich, 24-27 août 2010.

MÉDIAS

Articles dans la grande presse et interviews

- *Le Quotidien du médecin* « Le Pr Couvreur : des nanomédicaments plus actifs obtenus par squalénisation », pp. 17, n° 8587, 2009.
- Universud Paris, « Squalenoyl nanomedicine as potential therapeutics. Prix Galien 2009 », n° 1, pp. 2/3, juillet 2009.
- *Le Journal du CNRS*, « Des médicaments de précision », n° 237, octobre 2009.
- *La Revue pour l'histoire du CNRS*, « Super Vector ! », pp. 13, n° 24, 19 octobre 2009.
- *Le Journal du CNRS*, « Les promesses tenues des Nanos », pp. 18-25, octobre 2009.
- *Sud Ouest*, « L'avenir du tout petit », numéro du 13 octobre 2009.
- *Le Figaro*, « Les nanotechnologies contre le cancer », numéro du lundi 19 octobre 2009.
- *Le Monde*, « Des applications actives en cancérologie », numéro du 10 décembre 2009.
- *CNRS International Magazine*, « Nanotechnology update: precision drugs », n° 16, pp. 20, janvier 2010.
- *Le Quotidien du médecin*, « Patrick Couvreur au Collège de France », n° 8688, lundi 18 janvier 2010.
- *Alternative Santé*, « Les nanos, amies ou ennemies », pp. 24-26, n° 375, mars 2010.
- *L'Infirmière Magazine*, « Faut-il être nanosceptique ? », pp. 24-29, n° 257, février 2010.
- *Sciences et Avenir*, « Des tumeurs ciblées au millièmième de millimètre près », numéro hors série, pp. 57-59, avril/mai 2010.
- *Universud Paris*, « Nanovecteurs poreux organo-métalliques pour la délivrance des médicaments », n° 2, pp. 2-3, avril 2010.
- *Pharmaceutiques*, Dossier innovation galénique, pp. 51-52, numéro de mai 2010.
- *Les Échos*, « L'avenir contrarié des nanomédicaments », numéro du 27 avril 2010.
- *Science et Vie*, « Nos 3 questions à Patrick Couvreur », n° 1112, mai 2010.

Participation à des émissions de radio et télévision

- *France 2*, dans l'émission « Complément d'enquête », « Nano craigno », 5 janvier 2009.
- *Chaîne parlementaire Public Sénat*, émission « Bibliothèque Médicis » animée par Jean-Pierre Elkabbach, 2 juin 2009.
- *Radio Classique*, interview, 24 août 2009.
- *France Culture*, Les nanotechnologies, 25 août 2009.
- *France Inter*, Portrait de chercheur dans l'émission « La Tête au Carré » animée par Mathieu Vidar, 12 octobre 2009.
- *Cinapse TV*, diffusion sur le net, 70 ans du CNRS, octobre 2009.
- *TV 5*, Magazine de la Santé, 22 octobre 2009.
- *France Inter*, dans l'émission de Mathieu Vidard, « La Tête au carré », 10 février 2010.
- *BFM TV*, interview, 23 février 2010.
- *France Info*, interview par Odile Monchicourt, 25 mai 2010.
- *France Culture*, émission spéciale, débat animé par Julie Clarini « La science et nous : quand le climat se dégrade... », le 29 mai 2010.

CONTRATS EUROPÉENS

Obtention d'un « ERC Advanced Grant » (2.2 M€) TERNANOMED, contrat signé le 30 mai 2010.