



Utilisation de nanoparticules comme agent radiosensibilisant en radiothérapie : où en est-on ?

C. Verry, E. Porcel, C. Chargari, C. Rodriguez-Lafrasse, J. Balosso

► To cite this version:

C. Verry, E. Porcel, C. Chargari, C. Rodriguez-Lafrasse, J. Balosso. Utilisation de nanoparticules comme agent radiosensibilisant en radiothérapie : où en est-on ?. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23 (8), pp.917-921. <10.1016/j.canrad.2019.07.134>. <hal-02309383>

HAL Id: hal-02309383

<https://hal.science/hal-02309383v1>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**Utilisation de nanoparticules comme agent radiosensibilisant en radiothérapie :
où en est-on ?**

Use of nanoparticles as radiosensitizing agents in radiotherapy: state of play

Auteurs

C Verry ^{a,b}, E Porcel ^c, C Chargari ^{d,e}, C Rodriguez-Lafrasse ^f, J Balosso ^{g,h}

^a Clinique universitaire Cancérologie Radiothérapie, CHU Grenoble Alpes, BP217, F38043 Grenoble

^b Rayonnement Synchrotron pour la Recherche Biomédicale (STROBE), INSERM UA07, Université Grenoble Alpes, F38000 Grenoble

^c Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay ISMO (UMR 8214), Université Paris Saclay, Université Paris Sud, CNRS, 91405 Orsay, France erika.porcel@u-psud.fr

^d Département de radiothérapie, Gustave Roussy cancer campus, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France;

^e Inserm, U1030, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France; cyrus.chargari@gustaveroussy.fr.

^f Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine Lyon-Sud, UMR CNRS5822/IN2P3, IPNL, PRISME, 69921 Oullins Cedex, France. claire.lafrasse-rodriguez@univ-lyon1.fr.

^g Service de Radiothérapie, Centre Francois Baclesse, 14000 Caen, France

^h Clinique universitaire cancérologie radiothérapie, CHU Grenoble Alpes, BP217, F38043 Grenoble j.balosso@baclesse.unicancer.fr

Résumé Français

La nanomédecine a connu un développement important depuis les années 2000 et ce n'est que très récemment que deux nanoparticules métalliques ont fait leur apparition dans des essais cliniques chez l'homme. Le mécanisme d'action de ces agents radiosensibilisants repose sur la présence d'atomes avec un numéro atomique (Z) élevé permettant un dépôt de dose plus important dans la tumeur lors de l'irradiation. La première nanoparticule qui a été utilisée chez l'homme est NBTXR3, composée d'hafnium (Z= 79), en injection intra tumorale dans le traitement des sarcomes. Une autre nanoparticule à base de gadolinium (Z=64) l'AGuIX, a été utilisée en injection intraveineuse dans le traitement des métastases cérébrales. Les premiers résultats cliniques sont prometteurs en termes de faisabilité, de tolérance et d'efficacité en témoigne le nombre importants d'essais cliniques en cours. Les enjeux actuels pour le développement des nanoparticules résident dans : leur capacité de ciblage des cellules cancéreuses, leur biodistribution dans l'organisme, leur toxicité éventuelle et leur production industrielle. Dans les années à venir, les schémas d'administration et les meilleures combinaisons possibles avec la radiothérapie devront être définies en lien avec la recherche fondamentale.

Mots clefs : nanoparticule, radiosensibilisant, NBTXR3, AGuIX

Résumé Anglais

Nanomedicine has undergone significant development since the 2000s and it is only very recently that two metallic nanoparticles have emerged in clinical trials. The mechanism of these radiosensitizing agents is based on the presence of atoms with a high atomic number (Z) allowing a higher dose deposition into the tumor during irradiation. The first nanoparticle used in humans is NBTXR3, composed of hafnium ($Z=79$), with intra-tumor injection for the treatment of sarcoma. Another gadolinium-based nanoparticle ($Z=64$), AGuIX, has been used for intravenous injection in the treatment of brain metastases. The preliminary results are promising in terms of feasibility, safety and efficacy, as evidenced by the significant number of ongoing clinical trials. The upcoming challenges for the development of nanoparticles will be the targeting of cancer cells, their biodistribution into the body, their eventual toxicity and their industrial production. In the coming years, modalities of administration and optimal combinations with radiotherapy should be defined in connection with fundamental research.

Keys words: nanoparticle, radiosensitizer, NBTXR3, AGuIX.

1. Introduction

Ces dernières années ont connu un intérêt grandissant pour l'utilisation des nanoparticules dans le domaine de la santé, en témoigne la multiplication des articles scientifiques et la création de nombreuses revues spécialisées [1]. Plus récemment plusieurs essais thérapeutiques ont vu le jour en France avec l'utilisation de nanoparticules comme agent radiosensibilisant.

Les nanoparticules sont habituellement définies par leur taille qui doit être comprise entre 1 et 100 nm dans les trois dimensions. La définition plus précise du décret n°2012-232 du 17 février 2012 (www.legifrance.gouv) considère une substance à l'état nanoparticulaire: « substance telle que définie à l'article 3 du règlement (CE) n° 1907/2006, fabriquée intentionnellement à l'échelle nanométrique, contenant des particules, non liées ou sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont une proportion minimale des particules, dans la distribution des tailles en nombre, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm ».

De façon schématique les nanoparticules sont formées de plusieurs « couches » avec un cœur le plus souvent inerte métallique ou chélatant auquel on rajoute éventuellement une couche chimique ou biologique (enzyme, anticorps, hormone, isotope) le tout plus ou moins encapsulé en fonction des propriétés que l'on souhaite obtenir. La concentration d'atomes dans un volume réduit produit un rapport surface/volume très important qui leur procure des propriétés physico-chimiques nouvelles. Ces nanoparticules possèdent ainsi des fonctionnalités multiples et peuvent être considérées comme des boîtes à outils moléculaires aux multiples fonctions interchangeables.

Les nanoparticules existent sous différentes formes avec des applications dans de multiples domaines industriels et la grande distribution (crème solaire, cire automobile, équipements sportifs, vêtement). Elles sont déjà présentes dans de nombreux médicaments avec une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, il existe des nanoparticules sous forme de nanocrystal (Megace ES®, Emend®) de polymère (Neulasta®, Eligard®) de liposome (Depocyt®, Caelyx®) de micelle (Taxol®, Taxotere®) ou de composé inorganique et métallique (Ferinject®, Endorem®).

Leur utilisation en cancérologie est principalement développée dans 3 grands domaines : la vectorisation de substances actives, l'imagerie médicale et la thérapeutique par photothérapie, hyperthermie ou radiosensibilisation. Les enjeux actuels pour le développement des nanoparticules se situent au niveau du ciblage des cellules cancéreuses, de leur biodistribution dans l'organisme, de leur toxicité éventuelle et de leur production industrielle et reproductible en lot GMP (*Good Manufacturing Practices*). Les nanoparticules actuellement utilisées pour la radiosensibilisation tumorale sont inorganiques et métalliques utilisant des atomes au numéro atomique (Z) élevé tel que le gadolinium (Z=64), l'hafnium (Z=72), le platine (Z=78) et l'or (Z=79).

2. Mécanisme d'action

L'effet radiosensibilisant des nanoparticules est lié à la présence d'atomes avec un Z élevé. En effet, le rayonnement incident va interagir avec la nanoparticule et entraîner des réactions physiques puis chimiques et biologiques qui vont majorer les dégâts au niveau cellulaire. Schématiquement, le corps humain est majoritairement constitué d'eau et nos tissus sont considérés comme tel lors des calculs de dépôt de dose par les logiciels de radiothérapie. La concentration d'une quantité suffisante d'atomes métalliques sous forme de nanoparticules dans la tumeur permet alors d'augmenter le dépôt de dose et les dégâts cellulaires au sein de la tumeur.

Il est important de distinguer l'augmentation de la dose physique « *dose enhancement* » qui correspond à l'énergie déposée dans le volume considéré en lien avec la présence de nanoparticules et la radiosensibilisation « *radiosensitization* » qui correspond à l'augmentation d'effets biologiques observés en présence de nanoparticules.

2.1 Internalisation et vectorisation cellulaire

Pour pouvoir être efficaces, les nanoparticules doivent être localisées au sein de la tumeur, soit diffuses dans la matrice extracellulaire, soit regroupées dans les cellules tumorales elles-mêmes. Les 2 grandes voies actuelles d'administration sont l'injection intratumorale et l'injection systémique par voie intraveineuse. Le choix du mode d'administration va dépendre de la composition des nanoparticules, de leur taille et de leur distribution. D'autres voies d'abord sont à l'étude comme la nébulisation pour les tumeurs pulmonaires ou l'injection intra artérielle.

Les avantages de l'injection intra tumorale sont de pouvoir injecter de plus grandes quantités de nanoparticules directement dans le volume cible et de maîtriser la quantité de nanoparticules dans la tumeur. De plus certaines nanoparticules sont trop volumineuses pour être distribuées en intra veineux. Les inconvénients sont une distribution éventuellement hétérogène dans la tumeur, une difficulté de ciblage d'éléments tumoraux multiples, le caractère invasif et possiblement douloureux de l'injection ainsi que le risque théorique de dissémination tumorale.

Les avantages de la voie intra veineuse sont la facilité d'utilisation, le traitement de lésions plurifocales ou inaccessibles, la possibilité d'injections répétées. Les inconvénients sont une plus faible concentration de nanoparticule dans la tumeur, une possible variabilité inter individuelle de la biodistribution et une exposition de l'ensemble de l'organisme à la nanoparticule. Cette voie d'abord est privilégiée pour des nanoparticules de petite dimension filtrable par le rein. Une fois les nanoparticules injectées, leur diffusion au sein de la tumeur se fait par l'effet EPR (*Enhancement Permeability and Retention*) [2]. En effet, les tumeurs malignes sont très vascularisées avec une augmentation de la perméabilité vasculaire et de la rétention. Cet effet est bien connu des radiologues et se traduit par un rehaussement des tumeurs en imagerie IRM après injection de produit de contraste. Contrairement aux agents de contraste moléculaires, les nanoparticules (qui sont bien plus volumineuses) ont tendance à rester séquestrées plus longtemps au sein des tumeurs [3]. Des études menées sur des lignées de cellules tumorales en culture ont montré que les nanoparticules de gadolinium peuvent s'accumuler au sein des cellules tumorales par 2 mécanismes distincts : la diffusion passive ou par un processus d'internalisation actif, la macropinocytose [4]. Après internalisation, les nanoparticules sont localisées dans des vésicules (lysosomes) et à l'état libre dans le cytosol mais ne sont pas retrouvées dans le noyau ou les mitochondries [5].

2.2 Effets physiques

Dans un premier temps, les nanoparticules vont être activées par le rayonnement ionisant. Les nanoparticules peuvent être activées par tous types de rayonnements ionisants, ions ou photons [6,7]. Les interactions physiques vont dépendre de la nature du faisceau incident (photons, électrons, ions

carbone, protons) ainsi que de l'énergie utilisée. Dans les services de radiothérapie, les photons utilisés ont un spectre énergétique de l'ordre du MeV. A cette énergie, le coefficient d'absorption massique des tissus est similaire à celui des atomes lourds (Z élevés) présents dans les nanoparticules. L'augmentation macroscopique de la dose physique déposée en lien avec ces nanoparticules métalliques est donc considéré comme faible. L'activation des nanoparticules par ionisation est en réalité attribuée aux électrons secondaires émis dans la trace [8]. Dans le cas des photons, les 2 mécanismes principaux d'interaction avec la matière sont l'effet photo-électrique et l'effet Compton. Ces deux effets mènent à la production d'électrons secondaires interagissant aussi avec la matière et permettant l'activation de nanoparticules.

Dans un second temps, les nanoparticules ainsi activées se relaxent via des mécanismes électroniques spécifiques. Le réarrangement au sein des atomes lourds (Z élevé) des nanoparticules conduit à l'émission de photons de fluorescence et d'électrons Auger. Ces électrons Auger génèrent alors une ionisation focale de haute densité sur une distance de près de 10 nm. Lorsque ces atomes, émetteurs Auger, sont concentrés au sein d'une nanoparticule, les électrons émis peuvent exciter les atomes lourds voisins. Ceci induit alors des processus d'excitation en cascade « cascade d'électron Auger » entraînant un fort dépôt de dose localement autour des nanoparticules, à une échelle microscopique voire nanoscopique. Ainsi, une première modélisation a été réalisée après une irradiation de 80 keV mettant en évidence que la présence de plusieurs atomes de gadolinium proches les uns des autres rend très probable la formation d'une cascade d'électrons Auger induisant un fort dépôt d'énergie à proximité de la nanoparticule [9].

Depuis, d'autres études dosimétriques à un niveau sub-micrométrique ont été réalisées avec des nanoparticules de gadolinium soulignant un dépôt de dose très hétérogène au sein de la cellule en fonction de la répartition des nanoparticules : homogène, regroupés dans les lysosomes, diffus dans le cytoplasme ou sur la membrane [10].

2.3 Effets physico-chimiques

Les électrons produits par la relaxation électronique de la nanoparticule peuvent directement ioniser des biomolécules et induire des dommages biologiques directs ou créer des radicaux libre

comme les $\text{HO}\cdot$ à partir de l'eau présente en grande quantité dans les tissus irradiés. En présence de nanoparticules, les électrons émis par celle-ci vont réagir avec les molécules d'eau environnante et produire des grappes de radicaux. Ces nanoparticules laissées dans un état fortement positifs, peuvent aussi capturer des électrons de l'eau environnante, augmentant la production de radicaux [11]. C'est l'action de ces radicaux localement concentrés dans le volume périphérique de la nanoparticule (de taille nanométrique) qui explique l'induction des dommages complexes dans les biomolécules du milieu menant à la mort cellulaire.

Les électrons secondaires peuvent aussi interagir avec l'oxygène moléculaire O_2 présent dans les tissus. L'oxygène étant un puissant oxydant, il possède une très grande affinité pour les électrons et peut ainsi capturer l'électron émis lors de l'ionisation d'une molécule empêchant sa recombinaison immédiate. Ces phénomènes conduisent à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) pouvant mener également à la mort cellulaire [12].

2.4 Effets biologiques

Une fois passée la phase physique d'interaction entre le rayonnement et les nanoparticules, il a ainsi été mis en évidence la création de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui vont réagir avec les membranes cellulaires, l'ADN, les protéines, les lipides et le G-SH (Gluthation) [13] entraînant alors une toxicité au niveau cytoplasmique et nucléaire [14,15,16]. L'atteinte des mitochondries, centrales énergétiques de la cellule qui possèdent de l'ADN et dont la mobilisation du cytochrome C peut entraîner la mort cellulaire par apoptose semble aussi être un des éléments explicatifs de la radiosensibilisation cellulaire [17]. Ainsi l'utilisation d'une irradiation ultra ciblée du cytoplasme associée à des nanoparticules d'or a mis en évidence un effet radiosensibilisant sans atteinte du noyau cellulaire [18]. Le cycle cellulaire joue un rôle important sur la radiosensibilité des cellules et la réparation des lésions de l'ADN. L'irradiation seule est connue pour modifier le cycle cellulaire avec un arrêt en phase G1 ou G2 [19]. Plusieurs équipes ont mis en évidence que l'ajout de nanoparticules entraîne des modifications du cycle cellulaire [20, 21]. Ainsi l'analyse en cytométrie de flux d'une lignée cellulaire de cancer de prostate incubée avec des nanoparticules d'or retrouve une

accumulation des cellules dans la phase la plus radiosensible G2/M [22]. De plus des modifications ont été rapportées concernant l'homéostasie cellulaire avec l'activation de l'autophagie et du stress du réticulum endoplasmique pouvant expliquer l'effet radiosensibilisant [23]. Enfin, il est probable que l'ajout de corps étrangers métalliques au sein de la tumeur combiné avec une irradiation puisse majorer la réponse immunitaire et participer là aussi à l'effet radiosensibilisant.

3. Toxicité des nanoparticules

Les nanoparticules véhiculent une image plutôt négative pour le grand public liée à leurs utilisations dans la cosmétique, l'alimentation, et les textiles, avec les craintes légitimes concernant leurs toxicités potentielles. Ainsi, la plupart des études toxicologiques étudient le passage de ces nanoparticules dans le corps humain et ces effets néfastes potentiels. Dans le cadre de la recherche médicale, les enjeux sont différents et l'analyse de la toxicité potentielle est de toute façon une démarche systématique préliminaire au développement de tout agent thérapeutique. Les développements ultérieurs dépendent alors de la balance bénéfice/risque pour le patient.

Dans les études *in vitro*, la toxicité cellulaire dépend des nanoparticules utilisées, de leur taille, de leur concentration et de leur réactivité. De manière générale, on considère que les nanoparticules peuvent engendrer (en l'absence irradiation): une génération d'espèces réactives de l'oxygène, des dommages de l'ADN, une perturbation de l'activité mitochondriale et du cycle cellulaire ainsi qu'une inflammation [24]. Dans leur utilisation *in vivo*, la toxicité des nanoparticules va dépendre de leur composition, de leur concentration, de leur taille mais aussi des modalités d'administration. La difficulté dans la prédiction d'une toxicité avec des nanoparticules c'est la variation des propriétés physico-chimiques en fonction de leur état (agrégats, nanoparticules, chélates, impuretés, atomes).

Un élément important est l'élimination de ces nanoparticules qui dépend de leur taille et de la capacité de l'organisme à les éliminer. Ainsi les petites nanoparticules inférieures à 6 voire 10 nm pourront être éliminées par filtration rénale. En l'absence de dégradation, les nanoparticules plus volumineuses seront accumulées dans l'organisme, en particulier dans le système reticulo-endothélial, posant la question d'effets secondaires tardifs avec une potentielle toxicité rémanente. Les principaux organes d'accumulation sont le foie, les os, la rate, le sang, le système lymphatique et la thyroïde.

Les études toxicologiques devront s'inscrire dans la durée et tenir comptes des spécificités des nanoparticules avec leur grande surface d'interaction et leur capacité à former des agrégats modifiant alors leurs propriétés physico-chimiques. Il existe désormais des recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire édités en 2011 par l'ANSM [25].

4. Développements actuels des nanoparticules radiosensibilisantes

Après les travaux princeps sur les nanoparticules d'or en 2004, il existe actuellement 2 nanoparticules radiosensibilisantes à base d'hafnium et de gadolinium ayant réussi un transfert chez l'homme.

4.1 Nanoparticules d'or

L'or ($Z = 79$) est un atome particulièrement intéressant pour composer une nanoparticule radiosensibilisante car il possède une bonne biocompatibilité, un Z élevé et un coefficient d'absorption photoélectrique important. Les travaux princeps ont été ceux de Hainfeld avec la publication en 2004 d'une première utilisation de nanoparticules d'or dans le traitement d'un carcinome mammaire implanté chez la souris. Les particules étaient injectées en intra-veineux avec une irradiation en basse énergie de 250 keV des tumeurs implantées en sous-cutanée avec un gain significatif en survie globale avec 86% de survivants à 1 an contre 20 % dans le bras contrôle [26]. Depuis, de nombreuses expérimentations *in vitro* et *in vivo* ont confortés ces résultats et apportés des explications sur les mécanismes d'actions physique et biologique de ces nanoparticules [27]. Il existe différentes nanoparticules d'or avec des tailles très variables de 1,9 à 100 nm. Le ciblage tumoral peut être passif par effet EPR ou actif avec ajout d'anticorps, peptides, hormones ou autres molécules avec affinité spécifique pour le tissu tumoral. Ces nanoparticules à visée radiosensibilisante n'ont pas encore franchi le pas d'une première administration chez l'homme possiblement en lien avec une certaine toxicité pour les petites nanoparticules qui sont chimiquement réactives. Cependant, des essais cliniques ont été menés avec des nanoparticules d'or AuroShell® pour de la photothérapie à visée anti tumorale par la société NanospectraBioscience [28].

4.2 Nanoparticule d'Hafnium NBTXR3

L'hafnium ($Z=72$) possède l'avantage d'un numéro atomique élevé, d'une bonne stabilité chimique et de l'absence de réactivité intra cellulaire. Le premier essai thérapeutique a été réalisé chez l'homme avec une nanoparticule appelée NBTXR3 d'environ 50 nm contenant de l'hafnium produite par la société Nanobiotix SA (Paris, France). Il s'agissait d'une étude de phase I en dispositif médical avec injection intra-tumorale de la nanoparticule dans des sarcomes de membres, suivi de radiothérapie néo adjuvante puis d'une chirurgie d'exérèse. Les résultats de la phase I ont montré un profil de tolérance acceptable et des données en terme de réponse tumorale qui sont encourageants [29]. Ainsi, 22 patients ont pu être traités avec un volume d'injection retenu pour la suite du développement clinique de 10 % du volume tumoral (20 % du volume étant jugé trop toxique). Le pourcentage médian de cellules tumorales vivantes au moment de la chirurgie était de 26% (range, 10%-90%) avec une réduction moyenne de volume tumoral de 40 % (entre -71 % + 22%). Les résultats récents de l'étude randomisée portant sur la même indication d'irradiation de sarcome en néo-adjuvant ($n=180$) est positive avec un taux de réponse histologique complète de 16% vs 8% ($p=0.044$) en faveur du bras avec nanoparticules [30]. Il existe actuellement sept essais cliniques en cours avec NBTXR3 français et internationaux de phases I, II et III dans les sarcomes mais aussi les tumeurs ORL, les cancers du rectum, les carcinomes hépatocellulaires et les cancers de prostate [31].

4.3 Nanoparticule de gadolinium AGuIX

Le gadolinium ($Z=64$), métal appartenant aux terres rares, est déjà bien connu en application médicale sous la forme de chélate pour son utilisation en tant qu'agent de contraste IRM. Les nanoparticules actuellement utilisées en clinique sont les AGuIX : pour « Activated Guided Irradiation by X-ray » produites par la société NH Theragux SA (Grenoble, France). Il s'agit de petites nanoparticules < 5 nm injectées par voie veineuse avant l'irradiation. L'AGuIX est un médicament à vocation « théranostique » (néologisme issu de la contraction de thérapeutique et diagnostique) avec des propriétés thérapeutiques comme agent radiosensibilisant mais aussi comme agent de contraste IRM. [32].

La première étude de phase 1 portant sur le traitement des métastases cérébrales multiples est actuellement terminée (Nano-RAD: NCT02820454). Il s'agissait d'une étude de première administration intra veineuse chez l'homme avec escalade de dose d'AGuIX (15, 30, 50, 75, 100 mg/kg) suivi d'une IRM à 2h puis de la première séance de radiothérapie à 4h (30 Gy en 10 fr) [33]. Les résultats, qui seront publiés prochainement, sont encourageants en termes de tolérance et de ciblage tumoral (Fig.1). L'étude de phase 2 multicentrique randomisée est en cours (Nano-RAD2: NCT03818386) avec la dose d'AGuIX de 100 mg/kg portant sur la même indication de métastases cérébrales multiples. D'autres essais sont prévus concernant différentes indications et modalités d'irradiations notamment dans le traitement du cancer du col de l'utérus avec un essai de phase 1 en cours d'inclusion (Nano-COL: NCT 03308604).

5. Discussion et perspectives

Les perspectives de développement des nanoparticules radiosensibilisantes sont très importantes en témoigne le nombre croissant d'essais en cours. Les premiers résultats cliniques sont probants en termes de faisabilité et de tolérance. Deux nanoparticules pionnières ont réussi leur transfert clinique chez l'homme en grande partie grâce aux travaux de laboratoires académiques et hôpitaux en France. L'utilisation de nanoparticules comme agent radiosensibilisant dans nos schémas de radiothérapie est potentiellement intéressante dans toutes nos indications d'irradiation de tumeur en place. L'objectif est d'améliorer l'index thérapeutique de la radiothérapie en augmentant la dose spécifiquement dans la tumeur. Les indications de choix se porteront probablement sur les cancers considérés comme « radiorésistants » (sarcome, mélanome, glioblastome, adénocarcinome) ou situés à proximité d'organe à risque sensible (encéphale, foie, poumon). Les voies d'administration en intraveineux ou intra-tumoral présentent chacune leur intérêt et permettent de répondre à la diversité des situations cliniques que nous avons à traiter. Pour autant, les radiothérapeutes savent que l'augmentation de la dose dans la tumeur macroscopique n'est pas synonyme d'augmentation du contrôle local ou de la survie de nos patients. De plus, les évolutions technologiques sont rapides en radiothérapie permettant de réaliser des planifications de traitement toujours plus performantes avec une meilleure épargne des tissus sains environnant. Il est donc trop tôt pour savoir quelle place les

nanoparticules auront dans l'arsenal thérapeutique du radiothérapeute. Cependant leur potentiel est important car cette augmentation de dose est extrêmement ciblée autour des nanoparticules à une échelle de mesure infra cellulaire. Ces nanoparticules doivent être perçues comme des boîtes à outils multifonctions et évolutives. Il est ainsi possible pour certaines d'entre elles, d'ajouter un agent fluorescent ou radioactif pour faire de l'imagerie et de la quantification. Concernant l'AGuIX, son rôle d'agent de contraste IRM est important car permet non seulement de mieux visualiser les lésions cibles mais aussi d'évaluer sa concentration dans la tumeur. Ceci ouvre de belles perspectives pour la radiosensibilisation mais aussi pour la radiothérapie adaptative et guidée par l'image notamment en association avec les IRM-Linacs.

Dans les années à venir, les indications, les schémas d'administration et les meilleures combinaisons possibles avec la radiothérapie devront être définies. Ce travail devra être en lien avec la recherche fondamentale tout en restant vigilant sur la survenue d'une toxicité potentielle.

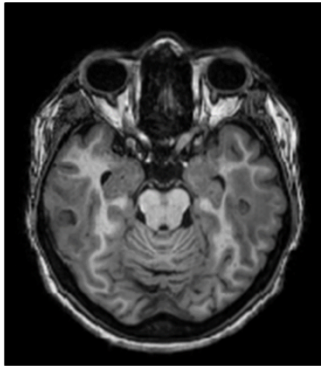
6. Conclusion

L'utilisation des nanoparticules en tant qu'agent radiosensibilisant est en plein développement avec l'espoir d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie ce qui devra être confirmé par les essais randomisés en cours.

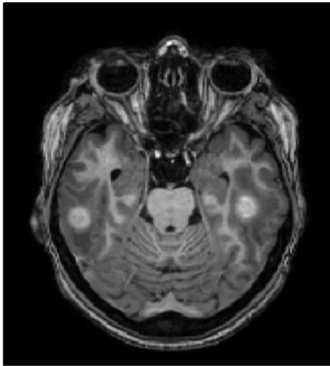
- [1] Caster JM, Patel AN, Zhang T, Wang A. Investigational nanomedicines in 2016: a review of nanotherapeutics currently undergoing clinical trials. *Nanomed. Nanobiotechnol* 2017; 9(1).
- [2] Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release*. 2000; 65 (1-2): 271-84.
- [3] Verry C, Dufort S, Barbier EL, Montigon O, Peoc'h M, Chartier P. MRI-guided clinical 6-MV radiosensitization of glioma using a unique gadolinium-based nanoparticles injection. *Nanomedicine (Lond)* 2016; 11(18):2405-17.
- [4] Rima W, Sancey L, Aloy MT, Armandy E, Alcantara GB, Epicier T et al. Internalization pathways into cancer cells of gadolinium-based radiosensitizing nanoparticles. *Biomaterials*. 2013 Jan; 34(1):181-95.
- [5] Stefančíková L, Porcel E, Eustache P, Li S, Salado D, Marco S, et al. Cell localisation of gadolinium-based nanoparticles and related radiosensitising efficacy in glioblastoma cells. *Cancer Nanotechnol* 2014; 5(1):6
- [6] Porcel E, Li S, Usami N, Remita N, Furusawa Y, Kobayashi K, et al. Nano-Sensitization under gamma rays and fast ion radiation. *Journal of Physics: Conference Series* 2012, Volume 373.012006.
- [7] Wozny AS, Aloy MT, Alphonse G, Magné N, Janier M, Tillement O, et al. Gadolinium-based nanoparticles as sensitizing agents to carbon ions in head and neck tumor cells. *Nanomedicine* 2017; 13(8):2655-2660.
- [8] Lacombe S, Porcel E, Scifoni E. Particle therapy and nanomedicine: state of art and research perspectives. *Cancer Nanotechnol* 2017; 8(1):9.
- [9] McMahon 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.

Figure 1 : Prise de contraste d'AGuIX à 100 mg/kg issue de l'essai Nano-Rad chez une patiente avec des métastases cérébrales multiples d'un adénocarcinome pulmonaire. a) IRM T1 non injecté, b) IRM T1 2 heure après injection AGuIX, c) prise de contraste dans l'ensemble des métastases (reconstruction volumique à partir de la soustraction des cartes T1 avec et sans injection)

a)



b)



c)

