

## CANCER

## Nanogel contre glioblastome

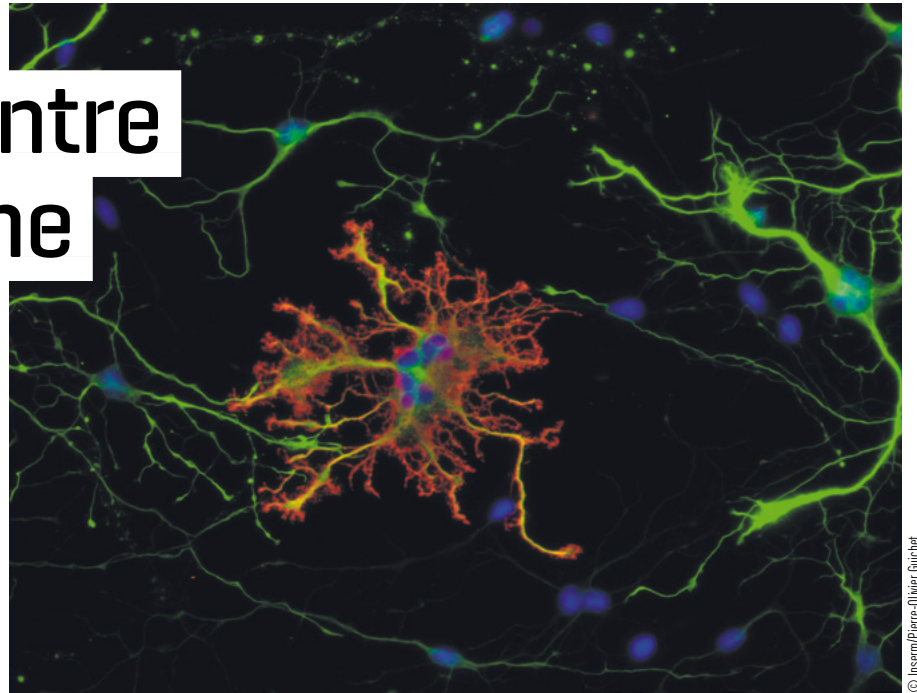
Pour traiter le glioblastome, une forme de cancer cérébral très agressive, des chercheurs développent le Gliogel, un gel composé de nanocapsules transportant des molécules thérapeutiques et applicable directement sur la zone de la tumeur.

**Le glioblastome est le cancer du cerveau le plus fréquent : en Europe et aux États-Unis, son incidence est estimée à 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an. Et près de 200 000 en meurent dans le monde chaque année.** Il reste cependant assez difficile à diagnostiquer et à traiter. « Les personnes qui en sont atteintes ne présentent pas de signes cliniques spécifiques, si ce n'est des maux de tête, des nausées et vomissements, et des dérèglements neurologiques tels que des troubles affectant la parole, la vision, le comportement, l'humeur, la mémoire, décrit **Guillaume Bastiat**, biophysicien de l'université d'Angers et porteur du projet Gliogel. Une fois la maladie diagnostiquée, l'espérance de vie est de 3 mois sans traitement. Avec le traitement standard, la médiane de survie, soit le délai dans lequel seule la moitié des malades est encore en vie, est d'environ 14 mois. La survie à 5 ans est quant à elle inférieure à 10 %. » Un pronostic sombre pour de nombreux patients.

## Un traitement complémentaire et sans délais

Pour améliorer la prise en charge de cette maladie, le chercheur et son équipe tentent de mettre au point un nouveau traitement,

**Guillaume Bastiat** : unité 1066 Inserm/CNRS/Université d'Angers - CHU d'Angers, Micro et nanomédecines translationnelles (Mint)



© Inserm/Pierre-Olivier Gouchez

le Gliogel, un gel de nanocapsules thérapeutiques qui viendrait s'intégrer de façon complémentaire au protocole de soins déjà appliqué, sans le remplacer. Aujourd'hui, lorsque la localisation de la tumeur le permet et que celle-ci n'est pas trop grosse, les médecins proposent une opération chirurgicale pour l'éliminer. Puis, après une pause de 4 à 6 semaines nécessaire au malade pour récupérer, une radiothérapie et une chimiothérapie sont dispensées. « Avec le Gliogel, nous voulons intervenir tout de suite après la chirurgie, afin de ne pas laisser le patient sans traitement pendant la pause thérapeutique », explique le scientifique. En général, lorsque qu'une tumeur est opérée, les cellules affectées sont retirées, tout comme une partie des tissus entourant celles-ci. Dans le cas des tumeurs cérébrales, c'est tout simplement impossible : les médecins ne prennent pas le risque de retirer du « cerveau sain » et se contentent d'éliminer la seule

tumeur, sans marge de sécurité autour. « Le problème, c'est que des tumeurs finissent toujours par repousser à partir des cellules qui n'ont pas pu être retirées. Les glioblastomes sont en effet des tumeurs infiltrantes, elles se développent à partir du site principal de la tumeur comme le ferait une pieuvre avec ses tentacules », illustre le chercheur. Ces nouvelles tumeurs peuvent elles aussi être retirées, mais leur nombre trop important et leur profonde localisation rendent bien souvent

l'opération trop complexe et risquée pour le patient.

Avec le Gliogel, les chercheurs espèrent ainsi limiter cette repousse. « Notre gel est composé de nanocapsules lipidiques : ce sont des petites gouttes de lipides disposant à leur surface d'un système qui leur permet de s'assembler les unes aux autres à la manière d'un scratch. Grâce à cet assemblage, qui les fait s'organiser comme un collier de perles en 3D, les nanocapsules se comportent comme un

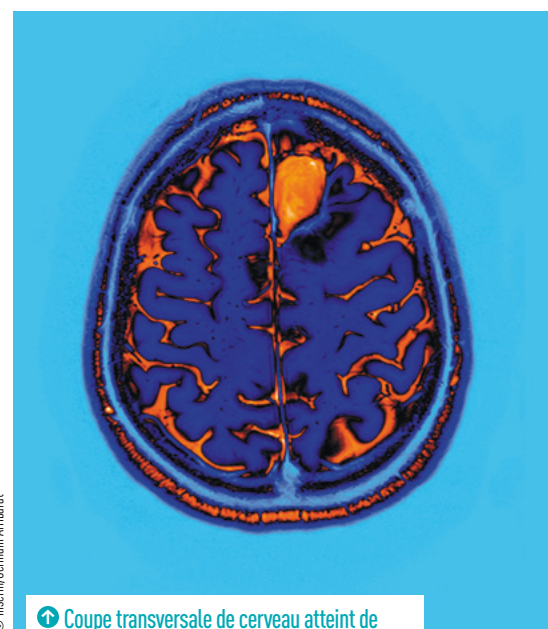
« Les nanocapsules se comportent comme un gel, facile à localiser et à injecter avec une seringue au niveau de la cavité de résection, la zone laissée vacante une fois la tumeur retirée »

gel, qu'il est facile de localiser et d'injecter avec une seringue au niveau de la cavité de résection, la zone laissée vacante une fois la tumeur retirée », explique le scientifique.

### Moins d'effets secondaires

Les nanocapsules ne contiennent pas que des lipides : elles embarqueront également des principes actifs à même d'agir contre les tumeurs cérébrales. Un implant, baptisé Gliadel®, est déjà utilisé de façon assez semblable. « Au lieu de gel, il s'agit de petites pastilles rigides de 1,5 cm de diamètre, qui sont appliquées à même la cavité de résection après l'opération chirurgicale. Celles-ci libèrent ensuite de façon continue un principe actif anticancer, la carmustine, jusqu'à ce que la radiothérapie et la chimiothérapie prennent le relais. En plus de la spécificité limitée de la molécule thérapeutique pour les cellules de glioblastome, ces implants causent de nombreux effets secondaires : comme ils sont solides, ils peuvent se déplacer dans le cerveau et sont souvent à l'origine d'œdèmes douloureux et d'infections », détaille Guillaume Bastiat. Parce qu'il se présentera sous forme de gel, le Gliogel pourrait pallier ces points négatifs. Les chercheurs ont d'ores et déjà démontré que le concept fonctionnait in vivo, sur

des modèles animaux. Chez la souris, la médiane de survie a été multipliée par deux entre un traitement chirurgical du glioblastome seul et un traitement comprenant en plus l'application du Gliogel qui diffusait, comme principe actif, de la gemcitabine. « Nous étudions différentes substances pharmaceutiques afin de voir celles qui pourraient être complémentaires des molécules déjà utilisées, telles que le témozolomide. Mais aussi quelles combinaisons de molécules donneront des résultats encore meilleurs que ceux acquis à ce jour. » Aujourd'hui, les scientifiques se focalisent surtout sur la mise au point de molécules qui seront accrochées aux nanocapsules afin de cibler les cellules cancéreuses – et de ne pas détruire les cellules saines. Financé dans le cadre du programme européen Euronanomed III pour trois ans, ce projet réunit d'autres partenaires, dont Véronique Préat, spécialiste de la conception de nanomédecines et de leur évaluation in vivo à l'université catholique de Louvain, Nicolas Bertrand, dont les travaux portent sur les interactions entre les nanomatériaux et biomatériaux et leur environnement biologique à la faculté de pharmacie de l'université Laval et au centre de recherche du CHU de Québec, ainsi que Claire Lépinoux-Chambaud,



↑ Coupe transversale de cerveau atteint de glioblastome (zone enflée orangée) par IRM

scientifique au sein de GlioCure, une start-up spécialisée dans les molécules de ciblage à Angers.

### Des partenaires indispensables

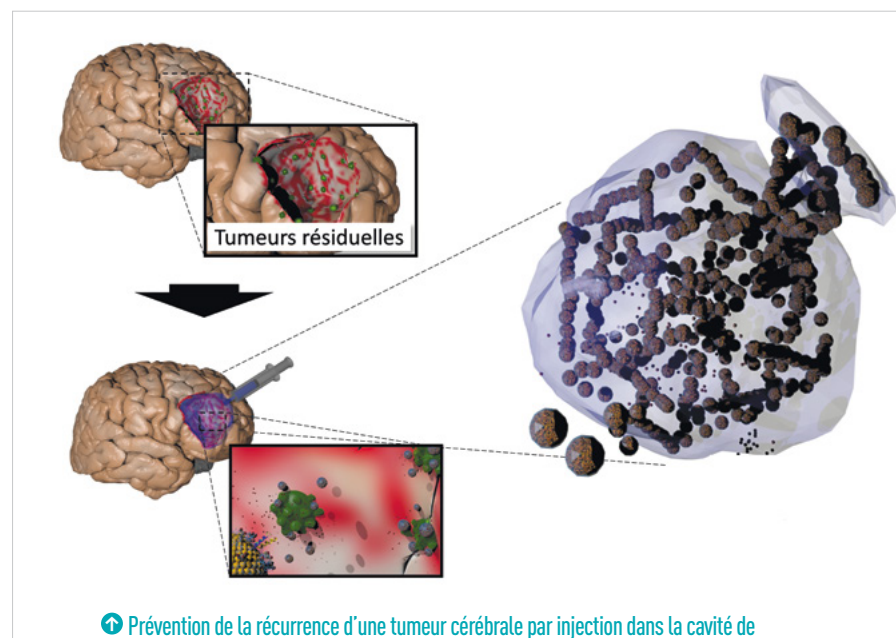
« Ces partenariats sont essentiels, ils apportent des compétences complémentaires indispensables à celles de notre équipe », souligne Guillaume Bastiat. À l'issue de ces trois années de développement, les chercheurs espèrent qu'ils parviendront à mettre au point un gel capable de cibler les cellules cancéreuses. Une étude de toxicité du Gliogel sur les cellules saines du cerveau sera également menée. « Si tout se passe bien, c'est-à-dire si nos résultats sont très prometteurs et que nous réunissons suffisamment de fonds, nous pourrions envisager la mise en place d'un premier essai clinique dans un délai de 7 à 10 ans », espère le scientifique. La mise au point du Gliogel serait en tout cas une première : jamais un tel gel de nanocapsules n'a encore été utilisé pour traiter les tumeurs après leur résection.

**Alice Bomboy**

⚡ **Euronanomed III.** Plateforme de financement de projets de recherche centrés sur les nanotechnologies et leurs applications médicales

[www.euronanomed.net](http://www.euronanomed.net)

<http://mint.univ-angers.fr/en/presentation/eu-projects-1/euronanomed-iii-gliogel-2018-21.html>



↑ Prévention de la récurrence d'une tumeur cérébrale par injection dans la cavité de résection d'un hydrogel (en bleu) formé par des nanocapsules auto-associées, ciblant de manière spécifique et prolongée les cellules tumorales résiduelles

© Nicolas Bertrand, faculté de pharmacie de l'université Laval / Centre de recherche CHU Québec, Canada