



## CHAMPS ÉLECTROMAGNÉTIQUES : DE LA DOSIMÉTRIE À LA SANTÉ HUMAINE

### Nanoparticules et stimuli magnétiques pour l'imagerie médicale et la thérapie

#### Nanomagnetism for medical imaging and therapy

Florence Gazeau\*, Claire Wilhelm\*

\*Laboratoire Matière et Systèmes Complexes, UMR 7057 CNRS / Université Paris Diderot, [florence.gazeau@univ-paris-diderot.fr](mailto:florence.gazeau@univ-paris-diderot.fr), [claire.wilhelm@univ-paris-diderot.fr](mailto:claire.wilhelm@univ-paris-diderot.fr)

Mots-clefs : magnétisme, nanoparticules, oxyde de fer, imagerie médicale, thérapie  
magnetism, nanoparticles, iron oxide, biomedical imaging, therapy.

#### Résumé

Les nanotechnologies ont fait leur entrée dans nos organismes. De taille comparable à celle des constituants élémentaires du vivant, des objets de quelques nanomètres peuvent franchir nombre de barrières biologiques et s'insérer au cœur des cellules en y important leurs propriétés physiques. Au sein de l'environnement biologique, ces nano-objets intelligents peuvent répondre à des stimuli physiques externes, comme par exemple un champ magnétique. C'est ainsi que des nano-aimants administrés dans l'organisme peuvent servir à la fois de traceurs pour l'imagerie médicale, des vecteurs pour transporter un médicament jusqu'à sa cible, des nano-robots à l'intérieur des cellules, ou encore des sources locales de chaleur pour brûler les cellules malignes. Chacune de ces fonctionnalités repose sur une stimulation à distance par un champ magnétique de caractéristique différente – uniforme ou variable dans l'espace, constant ou dépendant du temps. La maîtrise du magnétisme au cœur du vivant et des nanoparticules multifonctions permet d'inventer de nouvelles solutions diagnostiques, thérapeutiques et réparatrices. Pour ce faire, elle expose l'organisme à différents stimuli magnétiques et aux effets de nanoparticules inorganiques. Nous aborderons les différentes applications médicales des nanoparticules magnétiques et évaluerons les risques associés à leur devenir à court et long termes.

#### Introduction

L'utilisation du magnétisme en médecine suscite depuis l'antiquité les espoirs les plus fous. Il a acquis ces lettres de noblesse avec l'invention de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) qui exploite le magnétisme nucléaire des tissus. Ces dernières années, le développement de nano-aimants « exogènes » injectables dans l'organisme et capables d'interagir intimement avec les constituants du vivant ouvrent de nouvelles perspectives. Elles reposent toutes sur la possibilité d'activer à distance ces nano-aimants grâce à un champ magnétique externe.

On distingue différents types de réponse selon le stimulus magnétique (*Fig. 1*).

Dans un champ magnétique uniforme (comme celui utilisé en IRM), les nano-aimants (monodomains ferro- ou ferrimagnétiques) créent localement une inhomogénéité de champ, qui perturbe la dynamique magnétique des protons environnants et engendre un contraste sur l'image. Les nanoparticules magnétiques se comportent alors comme des *traceurs* cellulaires ou moléculaires pour l'imagerie IRM.

Dans un champ magnétique non uniforme dans l'espace (comme celui créé au voisinage d'un aimant), un vecteur de drogue, une cellule ou tout objet biologique contenant un nombre suffisant de nanoparticules magnétiques se verra soumis à une force magnétique, qui tendra à le rapprocher de l'aimant. On peut ainsi manipuler physiquement des entités biologiques par attraction magnétique, les trier, les retenir ou encore les attirer vers une cible spécifique.

Enfin, dans un champ magnétique dépendant du temps (à des fréquences de quelques centaines de kHz), les nano-aimants oscillent en échauffant leur environnement. L'hyperthermie locale qui en résulte peut affecter des cellules malignes, potentialiser un traitement de chimio- ou de radiothérapie ou bien aider à la délivrance de médicaments sur une cible bien précise de l'organisme. L'hyperthermie magnétique appliquée au traitement de certaines tumeurs (glioblastome, tumeur de la prostate...) fait actuellement l'objet de plusieurs études cliniques.

Ces multiples fonctionnalités des nanoparticules magnétiques vont de pair avec une innocuité biologique remarquable. En effet, les nanoparticules composées d'oxyde de fer peuvent être à terme assimilées par l'organisme, grâce au

métabolisme régulant finement la quantité (et les différentes formes) du fer dans nos organes. Par ailleurs, le stimulus lui-même – le champ magnétique – n'a pas (ou peu) d'effets connus sur les fonctions biologiques. Ainsi les propriétés inédites associées à la compatibilité biologique des nanoparticules magnétiques en font un des outils les plus prometteurs et les plus étudiés pour la nanomédecine.

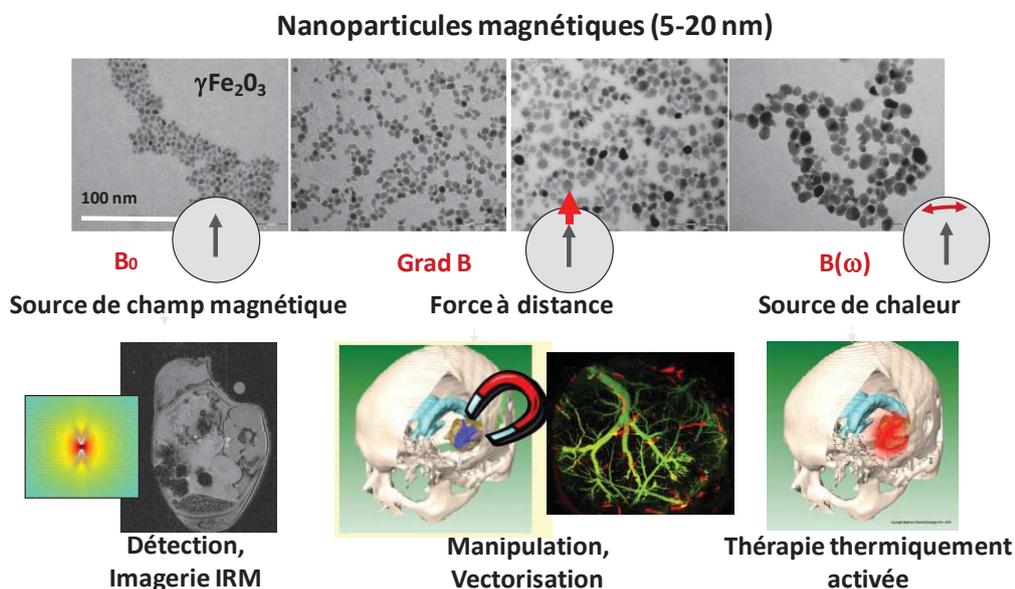


Figure 1 : Nanoplateformes magnétiques pour la nanomédecine

## 1. Les nano-aimants : des agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM compte parmi les méthodes d'imagerie biomédicale les plus intéressantes car elle permet d'obtenir des informations à la fois morphologiques et fonctionnelles, tout en évitant l'utilisation de radiations ionisantes. Parallèlement, les agents de contraste IRM - paramagnétiques (comme les chélates de gadolinium) ou superparamagnétiques (comme les nanoparticules d'oxyde de fer) – ont été considérablement développés car ils permettent, en créant des champs magnétiques locaux, de modifier les temps de relaxation des protons environnants et d'augmenter la sensibilité pour repérer une cible avec précision.

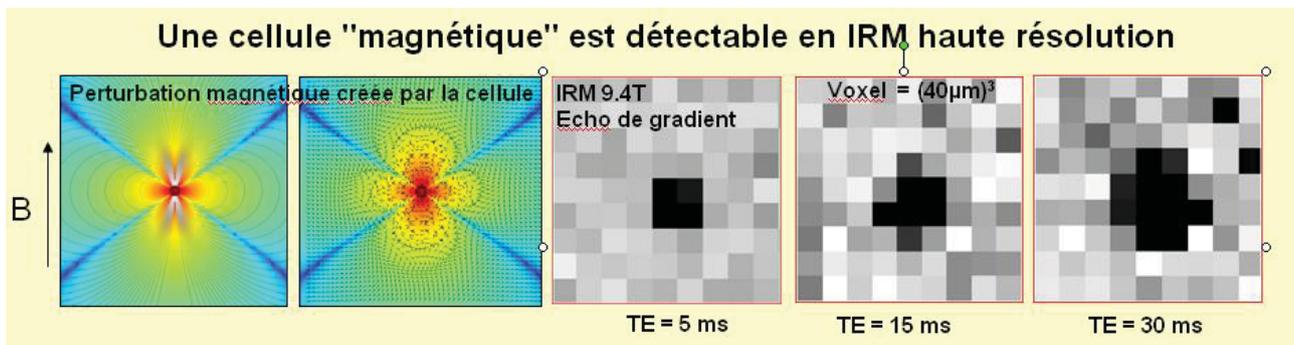
Lorsqu'on injecte par voie intraveineuse des nanoparticules d'oxyde de fer dans l'organisme, ces dernières sont rapidement capturées par les macrophages qui sont les cellules chargées d'éliminer les éléments pathogènes, exogènes ou encore les débris présents dans l'organisme. Les nanoparticules ciblent donc très spécifiquement ces cellules phagocytaires et permettent de les détecter par IRM. Les macrophages étant impliqués dans les nombreuses pathologies associant une réaction inflammatoire (et donc un recrutement de macrophages), leur détection par IRM peut permettre le diagnostic de ces pathologies et l'évaluation de différents traitements [1]. Il s'agit par exemple de maladies cardiovasculaires, telle que l'athérosclérose, ou bien d'épisodes inflammatoires faisant suite à un rejet de greffe ou une attaque cérébrale [2]. Certains de ces agents de contraste IRM sous forme de nanoparticules d'oxyde de fer sont déjà utilisés en clinique humaine, d'autres sont en cours d'évaluation [1].

Néanmoins la détection de populations cellulaires autres que les macrophages reste difficile après injection directe des nano-aimants. Une autre stratégie a donc émergé, qui consiste à associer *in vitro* les nano-aimants aux cellules d'intérêt puis à injecter ces cellules marquées dans l'organisme pour suivre leur migration par IRM en temps réel. Cette approche a particulièrement intéressante pour l'évaluation des thérapies dites « cellulaires » dans lesquelles des cellules à potentiel thérapeutique sont greffées localement ou administrées dans la circulation. Il s'agit par exemple des cellules souches dont le fort potentiel régénératif peut être exploité pour régénérer une fonction ou un organe [3].

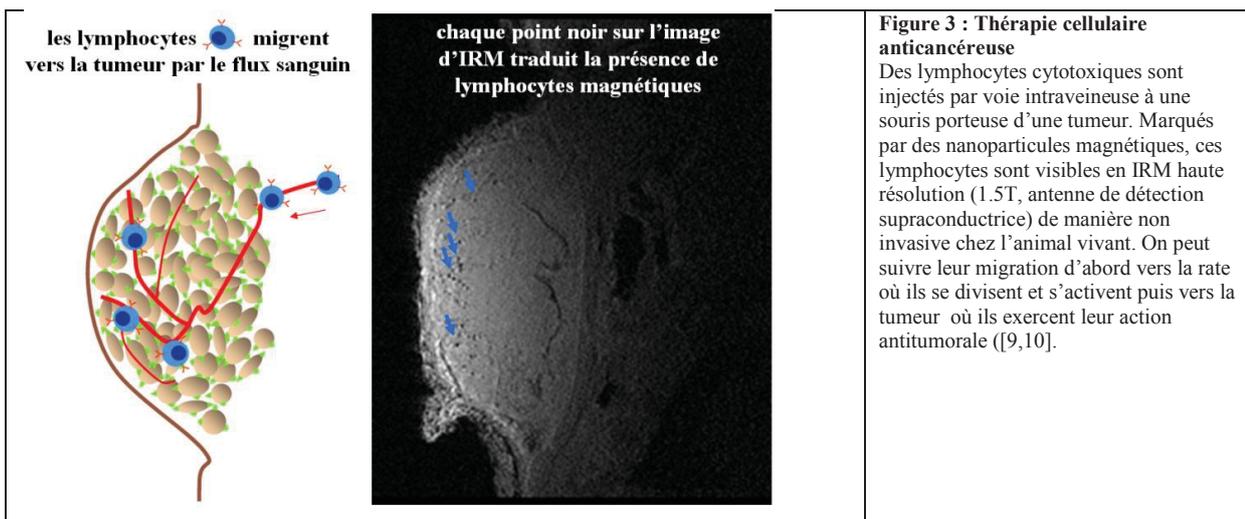
Nous avons montré que des nanoparticules d'oxyde de fer (magnhémite) de 5 à 20 nm de diamètre (synthétisées par voie chimique et stabilisées sous forme de suspension colloïdale) interagissent avec les cellules vivantes en s'adsorbant sur leur membrane externe, puis en étant internalisées par les cellules dans des vésicules intracellulaires, appelés endosomes [4]. Les nanoparticules sont ainsi séquestrées par la cellule par le processus spontané d'endocytose qui lui permet d'ingérer des substances extracellulaires. De manière remarquable, cette capture cellulaire des nano-aimants dépend essentiellement de leur état de surface, favorisant ou non leur affinité pour les cellules [5]. Ainsi, des nanoparticules chargées négativement par de simples ligands citrate, peuvent être internalisées de manière rapide et efficace par n'importe quel type cellulaire. La quantité de nanoparticules dans une cellule, déterminée par des mesures magnétiques (magnétophorèse cellulaire par exemple), peut atteindre plusieurs millions sans affecter la viabilité ni les fonctions

cellulaires. Lorsqu'elles sont soumises à un champ magnétique extérieur, les nanoparticules contenues dans la cellule peuvent aligner leur moment magnétique dans la direction du champ et confèrent à la cellule une aimantation. Lorsqu'on coupe le champ, les cellules perdent leur aimantation car les moments magnétiques de chaque nanoparticule relaxe dans des directions aléatoires. Ce comportement est appelé superparamagnétisme.

Dans le champ magnétique de l'IRM, les cellules se comportent donc comme des sources de champs locaux qui affectent les protons des molécules d'eau environnantes. La cellule « magnétique » va créer très localement une perte du signal IRM (diminution de l'aimantation protonique) [6]. Elle sera donc visible par un défaut ponctuel de signal (Fig.3). En fonction de la résolution spatiale de l'IRM, on peut distinguer deux approches pour détecter des cellules magnétiques *in vivo*. A faible résolution, la présence de cellules marquées va modifier le signal global de l'image en fonction de leur concentration dans l'organe considéré [7]. En revanche, à très haute résolution, les cellules magnétiques vont pouvoir être détectées individuellement, en créant localement une perte de signal [6]. La résolution de l'IRM dépend essentiellement du rapport signal à bruit, le signal augmentant avec le champ appliqué. Par conséquent l'utilisation d'IRM haut champ (de 4.7T à 9T) est particulièrement bien adaptée pour détecter la migration de cellules marquées magnétiquement dans l'organisme. Des progrès sur les antennes de détection (utilisant par exemple des matériaux supraconducteurs à haute température [8]) permettent également d'atteindre des résolutions spatiales élevées, typiquement de l'ordre de 50µm dans les trois directions de l'espace, sur des IRM bas champ utilisées en clinique (1.5 T). Poussant à l'extrême les capacités de l'IRM clinique à 1.5T, nous avons montré qu'il était possible de détecter individuellement des lymphocytes en train d'infiltrer une tumeur cancéreuse chez la souris [9] (Fig.3). Grâce à l'IRM associée aux nano-aimants intracellulaires, on peut ainsi reconstituer le cheminement de ces cellules immunitaires depuis leur injection dans la circulation jusqu'à leur recrutement dans la tumeur où elles vont conduire à la régression tumorale [10]. On voit sur cet exemple que l'IRM peut devenir un outil incontournable pour suivre une population de cellules dans l'organisme et ainsi mieux évaluer les thérapies cellulaires [3].



**Figure 2** Détection par IRM d'une cellule marquée par des nano-aimants. De gauche à droite : Perturbation magnétique vue par les protons au voisinage de la cellule marquée (5 millions de nanoparticules intracellulaires) dans un champ B. L'aimantation nucléaire est d'autant plus déphasée que les protons sont proches de la cellule. Le déphasage intravoxel se traduit par une perte de signal en IRM haute résolution. Ici la taille du voxel est de 40µm. La taille de l'hyposignal créé par la cellule (très supérieure à la taille réelle de la cellule) augmente avec le temps d'écho [6].



## 2. Vers la manipulation magnétique du vivant : de nouveaux outils pour la médecine régénérative

Pouvoir manipuler des cellules pour contrôler leur migration ou les guider vers un organe cible est séduisante, en particulier dans le contexte du développement des thérapies cellulaires. En effet, les essais actuels de thérapie cellulaire se heurtent à une difficulté majeure : seule une faible proportion des cellules à fonctionnalité thérapeutique parviennent réellement et/ou demeurent au niveau de l'organe cible. Une fois injectées dans le tissu endommagé, les cellules peinent généralement à s'implanter et peuvent s'en échapper par la circulation. Un très faible pourcentage des cellules vont véritablement participer à la régénération tissulaire. Ce problème est particulièrement sensible pour l'utilisation de cellules souches qui vont se différencier en différents lignages en fonction de leur environnement. Pour assurer une régénération tissulaire, il faut de fait qu'un nombre suffisant de cellules séjourne, survive et s'auto-organisent dans l'organe lésé. Le succès mitigé des essais de thérapie cellulaire souligne l'intérêt d'améliorer les techniques de transfert pour optimiser la rétention des cellules et la survie du greffon.

### 2.1. Des thérapies cellulaires assistées par des forces magnétiques

Parallèlement au suivi par imagerie, l'idée d'utiliser des forces magnétiques pour retenir ou attirer des cellules thérapeutiques sur un organe cible a récemment émergé.

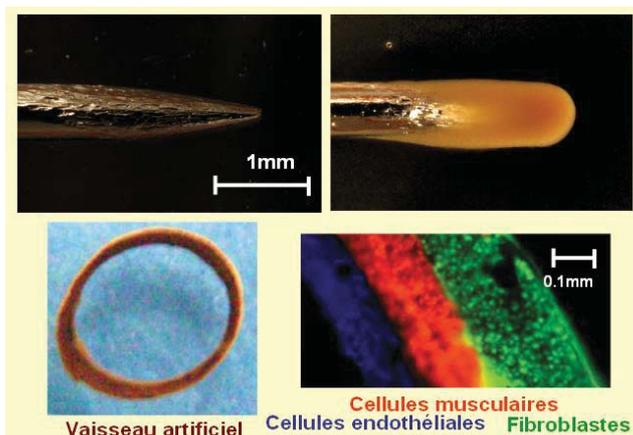
Les cellules marquées par des nanoparticules magnétiques peuvent être manipulées à distance par des gradients de champ magnétique. La force magnétique appliquée sur la cellule est alors proportionnelle au gradient de champ magnétique et à l'aimantation de la cellule dans le champ appliqué, c'est-à-dire au nombre de nanoparticules transportées par la cellule [11]. Des simples aimants permettent de mettre en mouvement des cellules en suspension et de les diriger dans une direction donnée avec des vitesses de l'ordre de quelques  $\mu\text{m/s}$ . Une des techniques pour quantifier la capture en nanoparticules est d'ailleurs de mesurer la vitesse des cellules dans un gradient de champ donné [12].

L'intérêt d'une attraction magnétique de cellules s'est récemment illustré dans le domaine cardiovasculaire. Le défi est de contrebalancer l'effet d'entraînement du flux sanguin en appliquant à distance des forces magnétiques sur les cellules. Des modèles *in vitro* ont d'abord été réalisés. Des substituts synthétiques de vaisseaux ont pu être recouverts d'une couche uniforme de cellules progénitrices endothéliales grâce à l'utilisation de forces magnétiques sur les cellules marquées par des nano-aimants [13]. Poursuivant la même stratégie *in vivo*, des stents magnétisables [14] ont été proposés pour retenir des cellules endothéliales après injection dans une artère lésée. Le concept de thérapie génique couplée à l'attraction magnétique a également été testé *in vivo* en présence d'un flux hydrodynamique : la force magnétique potentialisait la transfection génique et favorisait le positionnement des cellules transfectées dans l'endothélium [15]. Toutes ces études montrent une augmentation significative du nombre de cellules, même en présence d'un fort cisaillement. Nous avons également montré qu'on pouvait favoriser l'implantation de cellules progénitrices endothéliales dans un tissu cardiaque endommagé par l'effet de forces magnétiques [16]. Une étude similaire a démontré un bénéfice thérapeutique du ciblage magnétique de cellules souches dans la thérapie cellulaire cardiaque [17]. Des cellules souches autologues provenant directement d'une biopsie du tissu cardiaque ont été marquées par des particules magnétiques et implantées en présence d'un aimant externe dans la zone infarctée d'un cœur de souris. Trois semaines après injection, le groupe d'animaux soumis à l'aimant présentait une meilleure régénération du tissu cardiaque et des fonctions améliorées par rapport au groupe témoin. D'après les auteurs, ce type de technique chirurgicale, pourrait facilement être translatée en clinique humaine. D'autres stratégies de thérapie cellulaire pourraient dans l'avenir bénéficier d'un guidage magnétique de cellules.

### 2.2. Optimiser l'organisation cellulaire pour réaliser des substituts de tissus

L'ingénierie tissulaire propose des approches alternatives à l'injection de cellules thérapeutiques dans l'organe lésé ou dans la circulation, trop souvent jugée peu efficace pour la régénération tissulaire : des manipulations et cultures cellulaires peuvent être réalisées *in vitro* afin de favoriser l'implantation ultérieure du greffon ou de construire directement *in vitro* un tissu fonctionnel. Pour cela, il faut créer *de novo* un environnement favorable à la prolifération, l'organisation et l'éventuelle différenciation cellulaire.

Les techniques de construction d'un tissu *in vitro* ne permettent pas de reconstituer l'organisation cellulaire caractéristique, souvent complexe, du tissu fonctionnel. Nous avons proposé d'utiliser des forces magnétiques sur les cellules pour mieux contrôler leur organisation [18]. Un de nos objectifs est de réaliser des substituts de tissus implantables *in vivo* dont la géométrie et l'organisation cellulaire (pouvant associer différents types cellulaires) sont optimisées. Sur ce principe d'attraction magnétique, un groupe japonais a proposé une méthode pour créer des couches cohésives de cellules et générer ainsi des tapis cellulaires utilisables comme substituts de rétine [19]. Par ailleurs des couches de différents types de cellules ont pu être superposées, mimant l'architecture de la paroi d'un vaisseau [20]. En jouant sur la géométrie des attracteurs magnétiques, des organisations plus complexes peuvent être réalisées en trois dimensions. Ainsi nous avons pu moduler l'organisation des cellules souches mésenchymateuses dans une matrice tridimensionnelle de polysaccharide biodégradable en exerçant des forces magnétiques au moment de leur ensemencement [21]. Afin de construire un substitut de vaisseau, les cellules souches sontensemencées dans le corps de la matrice (pour se différencier par la suite en cellules musculaires), tandis que les cellules endothéliales adhèrent sur la lumière du tube de polysaccharide sous l'effet de forces magnétiques radiales [22]. Toujours grâce aux nano-aimants, l'organisation cellulaire, puis l'implantation du « tissu » dans l'organisme peut être suivi par IRM [23].



**Figure 4** : Une pointe magnétique permet d'attirer des cellules marquées par des nanoparticules et de former un manchon cellulaire. L'équipe d'Ito [19,20] au Japon a réussi à reconstruire un substitut de vaisseau comprenant trois types cellulaires différents, en superposant des couches des cellules déposées magnétiquement.

### 3. Thérapies ciblées sous stimulation magnétique : où en sommes-nous ?

Les progrès de nanotechnologie suscite l'espoir de nouveaux traitements du cancer, plus efficaces, mieux ciblés et sans effet secondaire. Les nanoparticules, de part leur taille, leurs propriétés physiques et leurs interactions avec les tissus vivants, peuvent répondre à ces critères : elles peuvent se concentrer à un endroit précis de l'organisme et sont activables à distance par l'effet d'un champ extérieur. En particulier, les nanoparticules magnétiques répondent à un champ magnétique oscillant à haute fréquence en s'échauffant. Introduites au sein d'une tumeur, elles peuvent endommager les cellules cancéreuses en provoquant une hyperthermie. Introduit il y a une vingtaine d'années, où en est aujourd'hui le traitement du cancer par hyperthermie magnétique ?

#### 3.1. Des nanoaimants qui chauffent de mieux en mieux

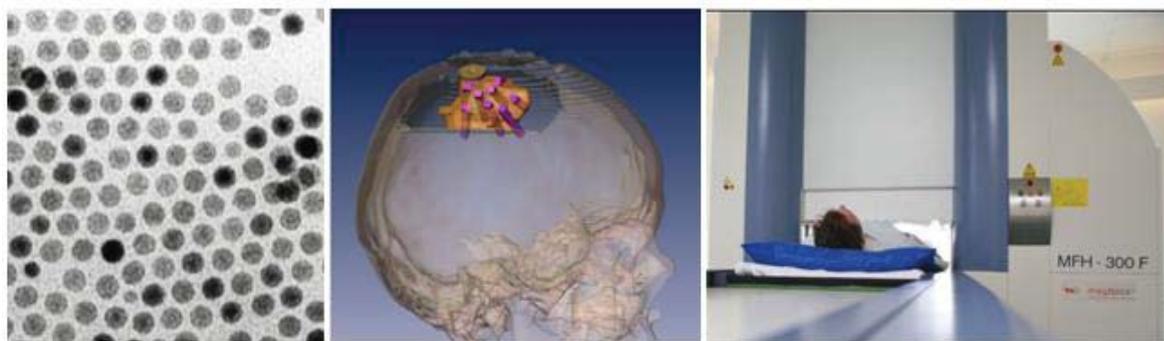
Une des limitations de l'hyperthermie magnétique est le faible pouvoir chauffant des nanoparticules magnétiques usuelles. En conséquence, pour avoir un effet thérapeutique, de fortes doses de nanoparticules (typiquement l'équivalent de 2 mol/l de fer) sont injectées localement dans la tumeur. La plupart des travaux vise donc à optimiser le pouvoir chauffant des nanoparticules magnétiques. Certaines propriétés physiques bien précises sont nécessaires à une conversion optimale de l'énergie magnétique fournie en chaleur. La dissipation thermique de l'énergie magnétique dépend de la friction des nanoparticules vis-à-vis du milieu environnant (dissipation de type Brownienne) ou plus efficacement d'une friction interne du moment magnétique vis-à-vis du réseau cristallin de la nanoparticule (dissipation de Néel) [24]. Cette dernière est régie par l'anisotropie magnétocristalline, une propriété du matériau, qui donne une orientation privilégiée au moment magnétique. Pour une fréquence du champ magnétique donnée (compatible avec une utilisation clinique, typiquement inférieure à 200kHz), la puissance de chauffe sera optimale pour une certaine taille des nanoparticules, de l'ordre de 15 nm pour des nanoparticules d'oxyde de fer de maghémite. Il faut noter qu'une variation d'un seul nanomètre dans la taille des nanoparticules peut faire chuter considérablement leur pouvoir chauffant [25]. Outre le contrôle de la taille, l'anisotropie magnétocristalline et l'aimantation à saturation des particules sont les paramètres clé gouvernant la capacité de chauffage des nanoparticules, mais sont difficilement modulables car intrinsèques au matériau. Des chercheurs de l'Université de Yonsei en Corée [26] ont réussi à faire varier ces paramètres pour augmenter de plus d'un facteur 10 la capacité de chauffage des nanoparticules usuelles. Pour cela, ils ont associé deux matériaux d'anisotropie différente au sein de la même nanoparticule, composée d'un cœur de forte anisotropie et d'une coquille de faible anisotropie. Le couplage magnétique entre les deux matériaux s'est révélé particulièrement efficace pour optimiser la puissance de chauffe des nanoparticules. L'effet antitumoral de telles nanoparticules est, chez la souris, bien supérieur à l'injection d'un médicament anticancéreux tel que la doxorubicine à dose équivalente. Si de telles particules s'avèrent prometteuses, il reste néanmoins à déterminer leur toxicité à long terme car elles incluent des métaux tels que le cobalt, le manganèse ou le zinc, qui contrairement au fer, ne sont pas nécessairement pris en charge par le métabolisme de l'organisme. Leur utilisation chez l'homme n'est donc pas encore à l'ordre du jour.

Une autre stratégie pour augmenter le chauffage induit par les particules est de jouer sur leur forme, qui elle aussi, peut influencer sur l'anisotropie magnétocristalline. C'est ce que font spontanément certaines bactéries qui ont la capacité de synthétiser en leur sein des nanocristaux d'oxyde de fer. Ces nano-aimants biogéniques sont entourés de protéines et de phospholipides et sont appelés magnétosomes. Grâce à l'organisation en chaîne de leurs magnétosomes, les bactéries s'orientent et se déplacent suivant les lignes du champ magnétique terrestre, avec une sensibilité inégalée à ces faibles champs magnétiques. De manière remarquable, ces magnétosomes bactériens montrent également des capacités de

chauffage bien supérieures aux nanoparticules d'oxyde de fer synthétisées par voie chimique. La start-up française NanoBactérie a eu l'idée de développer la purification des magnétosomes bactériens et leur utilisation pour l'hyperthermie anticancéreuse. Les chercheurs de cette entreprise ont montré récemment l'efficacité thérapeutique de tels magnétosomes chez la souris [27]. Dans l'avenir, ils espèrent contrôler le devenir des magnétosomes dans l'organisme afin de tirer parti de leur réponse exceptionnelle aux stimuli magnétiques pour la thérapie anticancéreuse. Des nanoparticules synthétiques de forme cubique ou des assemblages en forme de mûre, que nous avons récemment explorées, montrent également des pouvoirs chauffants très prometteurs. Un avantage décisif de ces nanoparticules est qu'elles sont composées uniquement d'oxydes de fer, qui peuvent être assimilés par l'organisme grâce à l'homéostasie du fer.

### 3.2. Des essais cliniques en cours

En parallèle, la société allemande MagForce Nanotechnology créée en 1997 et à l'origine de l'utilisation chez l'homme de l'hyperthermie magnétique, mène depuis 7 ans une série d'essais cliniques à l'hôpital de la Charité à Berlin. La première étude de phase 1 achevée en 2007, impliquait des patients souffrant d'un glioblastome multiforme, une forme sévère de tumeur cérébrale [28]. Cette étude de faisabilité a permis de définir les points d'injection des nanoparticules grâce à un contrôle par imagerie IRM et scanner, de programmer la dose injectée, l'application du champ magnétique (durée, intensité, nombre d'exposition dans un générateur dédié à l'homme (NanoActivator™, 100kHz, 2-18 kA/m) et la distribution en température dans la tumeur grâce à un logiciel ad-hoc (NanoPlan®). Une bonne tolérance au traitement et à l'hyperthermie (entre 43°C et 50°C dans la tumeur) a motivé une seconde étude de phase 2, incluant 68 patients traités par nanothermothérapie en association à la radiothérapie conventionnelle. Des résultats encourageants en terme d'efficacité ont été obtenus [29]. Suite à cet essai, une autorisation de mise sur le marché a été délivrée en 2011 par l'Union Européenne. Les études cliniques en cours étendent les indications de l'hyperthermie magnétique au cancer de la prostate (en association à la brachythérapie) et aux tumeurs locales résiduelles du pancréas et de l'œsophage en association à la chimiothérapie.



**Figure 5 :** Nanoparticules d'oxyde de fer de 15 nm recouvertes d'aminosilane (NanoTherm®) utilisée par Magforce pour le traitement par hyperthermie magnétique de tumeurs humaines. Exemple de programmation des sites d'injection des nanoparticules dans une tumeur cérébrale (NanoPlan®). Générateur de champ magnétique alternatif dédié à l'homme (NanoActivator™)

### 3.3. Perspectives : délivrer un traitement de manière contrôlée

L'approche de Magforce est particulièrement simple car elle consiste à injecter directement les nanoparticules magnétiques dans la tumeur. Son succès s'explique par les doses importantes de nanoparticules implantées, mais aussi par l'intérêt du contrôle spatial et temporel du traitement par hyperthermie et la synergie avec d'autres traitements tels la radiothérapie ou la chimiothérapie. Néanmoins elle ne permet pas de traiter des métastases ou des tumeurs non accessibles. Les stratégies de ciblage direct de nanoparticules vers une tumeur ou métastase (via un peptide ou un récepteur par exemple) ne sont pas assez efficaces pour y accumuler suffisamment de nanosources de chaleur. C'est pourquoi les recherches s'orientent plutôt vers l'encapsulation d'un grand nombre de nanoparticules dans des vecteurs qui peuvent également transporter une drogue. L'activation des nanoparticules par l'intermédiaire du champ magnétique extérieur sert alors de stimulus pour délivrer la drogue une fois le vecteur arrivé sur sa cible. Il peut s'agir d'un effet thermique ou d'un effet mécanique si les nanoparticules sont localisées à la membrane du vecteur de type liposome. Dans le dernier cas, la membrane lipidique est déstabilisée par l'activation des nanoparticules et devient temporairement perméable, comme l'a montré récemment une équipe suisse [30].

Au-delà du traitement direct par hyperthermie magnétique, on s'oriente donc vers des systèmes intelligents simulables à distance et capable de délivrer localement un traitement au moment choisi.

#### 4. Devenir des nanoparticules magnétiques dans l'organisme : biopersistance et biotransformation

Dès lors que l'on injecte des nanoparticules inorganiques dans l'organisme se pose la question de leur devenir à long terme. Si les réactions à court terme du milieu biologique sont souvent étudiées, on connaît mal la manière dont l'organisme se charge à long terme des nanoparticules inorganiques qui ne sont pas éliminées et sont concentrées dans différentes cellules spécialisées comme les macrophages. En terme de matériaux, les nanocristaux d'oxyde de fer bénéficient d'un statut privilégié car le fer, sous différentes formes, est réputé assimilable par l'organisme via un processus physiologique finement régulé. Nous avons tout d'abord montré au cours de nos études que le marquage magnétique des cellules *in vitro* et *in vivo* [4]. Une fois injectées dans l'organisme, les différents types cellulaires (lymphocytes [10], cellules musculaires lisses [31], cellules progénitrices endothéliales [16]...) conservaient leurs propriétés thérapeutiques. Nous avons également étudié la transformation et dégradation à long terme de nanoparticules d'oxyde de fer injectées par voie intraveineuse en adaptant des méthodes de nanomagnétisme au milieu biologique [32]. Grâce à un suivi magnétique couplé à de l'imagerie à l'échelle nanométrique (microscopie électronique), nous avons pu observer la dégradation des nanoparticules au sein des macrophages du foie et de la rate. Les propriétés magnétiques caractéristiques des nanoparticules (superparamagnétisme) sont peu à peu perdues (sur une période de trois mois) sous l'effet de la transformation des nanoparticules par la cellule. Le fer relargué par la dégradation de l'oxyde de fer vient se stocker dans des protéines spécialisées, les ferritines, par un mécanisme de transformation locale [32]. Ce mécanisme de recyclage/stockage minimise la libération d'ions fer libre qui aurait pu avoir des effets toxiques. Ainsi la prise en charge des nanoparticules par l'homéostasie du fer est particulièrement favorable à l'utilisation d'oxyde de fer. Il faut également noter que l'environnement biologique des nanoparticules affecte également leurs propriétés physiques [33]. Peu après l'internalisation cellulaire, le fort confinement des nanoparticules dans les endosomes/lysosomes intracellulaires crée des interactions magnétiques entre particules qui modifient leur dynamique magnétique et leur réponse aux champs extérieurs. Dans l'optimisation des propriétés physiques des nano-aimants pour les applications, il faut donc également prendre en compte la façon dont les nanoparticules sont prises en charge par le milieu biologique.

En conclusion, nous avons présenté quelques unes des différentes applications des nanoparticules d'oxyde de fer pour l'imagerie et la thérapie, en insistant sur l'innocuité biologique de telles nanoparticules. Le plus remarquable est sans doute le caractère multifonctionnel de ces nanoparticules, qui selon le type d'activation magnétique, peuvent jouer des rôles différents qui peuvent être combinés dans la perspective de traitements mieux ciblés et plus efficaces.

#### Références bibliographiques

1. Corot C, Robert P, Idee JM, Port M (2006) Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv Drug Deliv Rev* 58: 1471-1504.
2. Beckmann N, Cagnet C, Babin AL, Ble FX, Zurbrugg S, Kneuer R, Dousset V (2009) In vivo visualization of macrophage infiltration and activity in inflammation using magnetic resonance imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 1: 272-298.
3. Cromer Berman SM, Walczak P, Bulte JWM (2011) Tracking stem cells using magnetic nanoparticles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* 3: 343-355.
4. Wilhelm C, Gazeau F (2008) Universal cell labelling with anionic magnetic nanoparticles. *Biomaterials* 29: 3161-3174.
5. Wilhelm C, Billotey C, Roger J, Pons JN, Bacri JC, Gazeau F (2003) Intracellular uptake of anionic superparamagnetic nanoparticles as a function of their surface coating. *Biomaterials* 24: 1001-1011.
6. Smirnov P, Gazeau F, Beloeil JC, Doan BT, Wilhelm C, Gillet B (2006) Single-cell detection by gradient echo 9.4 T MRI: a parametric study. *Contrast Media Mol Imaging* 1: 165-174.
7. Riviere C, Boudghene FP, Gazeau F, Roger J, Pons JN, Laissy JP, Allaire E, Michel JB, Letourneur D, Deux JF (2005) Iron oxide nanoparticle-labeled rat smooth muscle cells: cardiac MR imaging for cell graft monitoring and quantitation. *Radiology* 235: 959-967.
8. Darrasse L, Ginefri JC (2003) Perspectives with cryogenic RF probes in biomedical MRI. *Biochimie* 85: 915-937.
9. Smirnov P, Poirier-Quinot M, Wilhelm C, Lavergne E, Ginefri JC, Combadiere B, Clement O, Darrasse L, Gazeau F (2008) In vivo single cell detection of tumor-infiltrating lymphocytes with a clinical 1.5 Tesla MRI system. *Magn Reson Med* 60: 1292-1297.
10. Smirnov P, Lavergne E, Gazeau F, Lewin M, Boissonnas A, Doan BT, Gillet B, Combadiere C, Combadiere B, Clement O (2006) In vivo cellular imaging of lymphocyte trafficking by MRI: A tumor model approach to cell-based anticancer therapy. *Magn Reson Med* 56: 498-508.
11. Wilhelm C, Bal L, Smirnov P, Galy-Fauroux I, Clement O, Gazeau F, Emmerich J (2007) Magnetic control of vascular network formation with magnetically labeled endothelial progenitor cells. *Biomaterials* 28: 3797-3806.
12. Wilhelm C, Gazeau F, Bacri JC (2002) Magnetophoresis and ferromagnetic resonance of magnetically labeled cells. *Eur Biophys J* 31: 118-125.
13. Pislaru SV, Harbuzariu A, Agarwal G, Witt T, Gulati R, Sandhu NP, Mueske C, Kalra M, Simari RD, Sandhu GS (2006) Magnetic forces enable rapid endothelialization of synthetic vascular grafts. *Circulation* 114: I314-318.

14. Polyak B, Fishbein I, Chorny M, Alferiev I, Williams D, Yellen B, Friedman G, Levy RJ (2008) High field gradient targeting of magnetic nanoparticle-loaded endothelial cells to the surfaces of steel stents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 698-703.
15. Hofmann A, Wenzel D, Becher UM, Freitag DF, Klein AM, Eberbeck D, Schulte M, Zimmermann K, Bergemann C, Gleich B, Roell W, Weyh T, Trahms L, Nickenig G, Fleischmann BK, Pfeifer A (2009) Combined targeting of lentiviral vectors and positioning of transduced cells by magnetic nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 44-49.
16. Chaudergeur A, Wilhelm C, Chen-Tournoux A, Farahmand P, V. B, Autret G, Larghéro J, Desnos T, Hagège A, Gazeau F, Clement, Menasché P (2011) Can magnetic targeting of magnetically-labeled endothelial progenitor circulating cells optimize intramyocardial cell engraftment ? *Cell Transplant* Nov 11.
17. Cheng K, Li TS, Malliaras K, Davis DR, Zhang Y, Marban E (2010) Magnetic targeting enhances engraftment and functional benefit of iron-labeled cardiosphere-derived cells in myocardial infarction. *Circ Res* 106: 1570-1581.
18. Frasca G, Gazeau F, Wilhelm C (2009) Formation of a three-dimensional multicellular assembly using magnetic patterning. *Langmuir* 25: 2348-2354.
19. Ito A, Hibino E, Kobayashi C, Terasaki H, Kagami H, Ueda M, Kobayashi T, Honda H (2005) Construction and delivery of tissue-engineered human retinal pigment epithelial cell sheets, using magnetite nanoparticles and magnetic force. *Tissue Eng* 11: 489-496.
20. Ito A, Ino K, Hayashida M, Kobayashi T, Matsunuma H, Kagami H, Ueda M, Honda H (2005) Novel methodology for fabrication of tissue-engineered tubular constructs using magnetite nanoparticles and magnetic force. *Tissue Eng* 11: 1553-1561.
21. Robert D, Fayol D, Le Visage C, Frasca G, Brule S, Menager C, Gazeau F, Letourneur D, Wilhelm C (2010) Magnetic micro-manipulations to probe the local physical properties of porous scaffolds and to confine stem cells. *Biomaterials* 31: 1586-1595.
22. Fayol D, Le Visage C, Ino J, Gazeau F, Letourneur D, Wilhelm C (2012) Design of biomimetic vascular grafts with magnetic endothelial patterning. *Cell Transplant* To appear.
23. Poirier-Quinot M, Frasca G, Wilhelm C, Luciani N, Ginefri JC, Darrasse L, Letourneur D, Le Visage C, Gazeau F (2009) High resolution 1.5T magnetic resonance imaging for tissue engineering constructs: a non invasive tool to assess 3D scaffold architecture and cell seeding. *Tissue Eng Part C Methods*.
24. Gazeau F, Levy M, Wilhelm C (2008) Optimizing magnetic nanoparticle design for nanothermotherapy. *Nanomedicine (Lond)* 3: 831-844.
25. Fortin JP, Wilhelm C, Servais J, Menager C, Bacri JC, Gazeau F (2007) Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia. *J Am Chem Soc* 129: 2628-2635.
26. Lee J-H, Jang J-t, Choi J-s, Moon SH, Noh S-h, Kim J-w, Kim J-G, Kim I-S, Park KI, Cheon J (2011) Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. *Nat Nano* 6: 418-422.
27. Faure Sp, Seksek O, Guyot Fo, Chebbi In (2011) Chains of Magnetosomes Extracted from AMB-1 Magnetotactic Bacteria for Application in Alternative Magnetic Field Cancer Therapy. *ACS Nano* 5: 6279-6296.
28. Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R, Gneveckow U, Wust P, Thiesen B, Feussner A, von Deimling A, Waldoefner N, Felix R, Jordan A (2007) Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 81: 53-60.
29. Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*.
30. Amstad E, Kohlbrecher J, Muller E, Schweizer T, Textor M, Reimhult E (2011) Triggered Release from Liposomes through Magnetic Actuation of Iron Oxide Nanoparticle Containing Membranes. *Nano Letters* 11: 1664-1670.
31. Deux JF, Dai J, Riviere C, Gazeau F, Meric P, Gillet B, Roger J, Pons JN, Letourneur D, Boudghene FP, Allaire E (2008) Aortic aneurysms in a rat model: in vivo MR imaging of endovascular cell therapy. *Radiology* 246: 185-192.
32. Levy M, Luciani N, Alloyeau D, Elgrabli D, Deveaux V, Pechoux C, Chat S, Wang G, Vats N, Gendron F, Factor C, Lotersztajn S, Luciani A, Wilhelm C, Gazeau F (2011) Long term in vivo biotransformation of iron oxide nanoparticles. *Biomaterials* 32: 3988-3999.
33. Levy M, Wilhelm C, Luciani N, Devaux V, Gendron F, Luciani A, Devaud M, Gazeau F (2011) Nanomagnetism reveals the intracellular clustering of nanoparticles in the organism. *Nanoscale* 3: 4402-4410.