

IV. Autres techniques de vectorisation:

1. Essai clinique 1 :

Des chercheurs de l'université de Navarre en Espagne ont étudié sur des nanoparticules mucopénétrantes pour l'administration orale du paclitaxel [171].

Le paclitaxel (PTX) est un agent anticancéreux utilisé en solution pour perfusion intraveineuse dans le traitement de différents types de cancer. Ces dernières années, de nombreuses stratégies ont été proposées pour le développement d'une formulation orale de cet anticancéreux. Toutefois, la faible solubilité aqueuse du paclitaxel et le fait qu'il soit un substrat de la p-glycoprotéine intestinale et du complexe enzymatique cytochrome P450 compliquent énormément le problème.

Dans cette expérience, des nanoparticules pégylées avec des propriétés mucopénétrantes ont été développées pour acheminer le paclitaxel jusqu'à la surface des entérocytes. En fonction du PEG utilisé, trois types de formulations ont été étudiées : PTX-NP2 (nanoparticules contenant du PTX et pégylées avec du PEG 2000, PTX-NP6 (nanoparticules contenant du PTX et pégylées avec du PEG 6000) et PTX-NP10 (nanoparticules contenant du PTX et pégylées avec du PEG 10000).

Des particules présentant une taille moyenne d'environ 180 nm et un contenu en paclitaxel proche de 15% ont été préparées. Une étude pharmacocinétique chez la souris a montré que les nanoparticules permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces et stables du paclitaxel pendant trois jours. Au total, la biodisponibilité relative orale du paclitaxel, encapsulé dans des nanoparticules pégylées avec du PEG 2000, est proche de 85%.

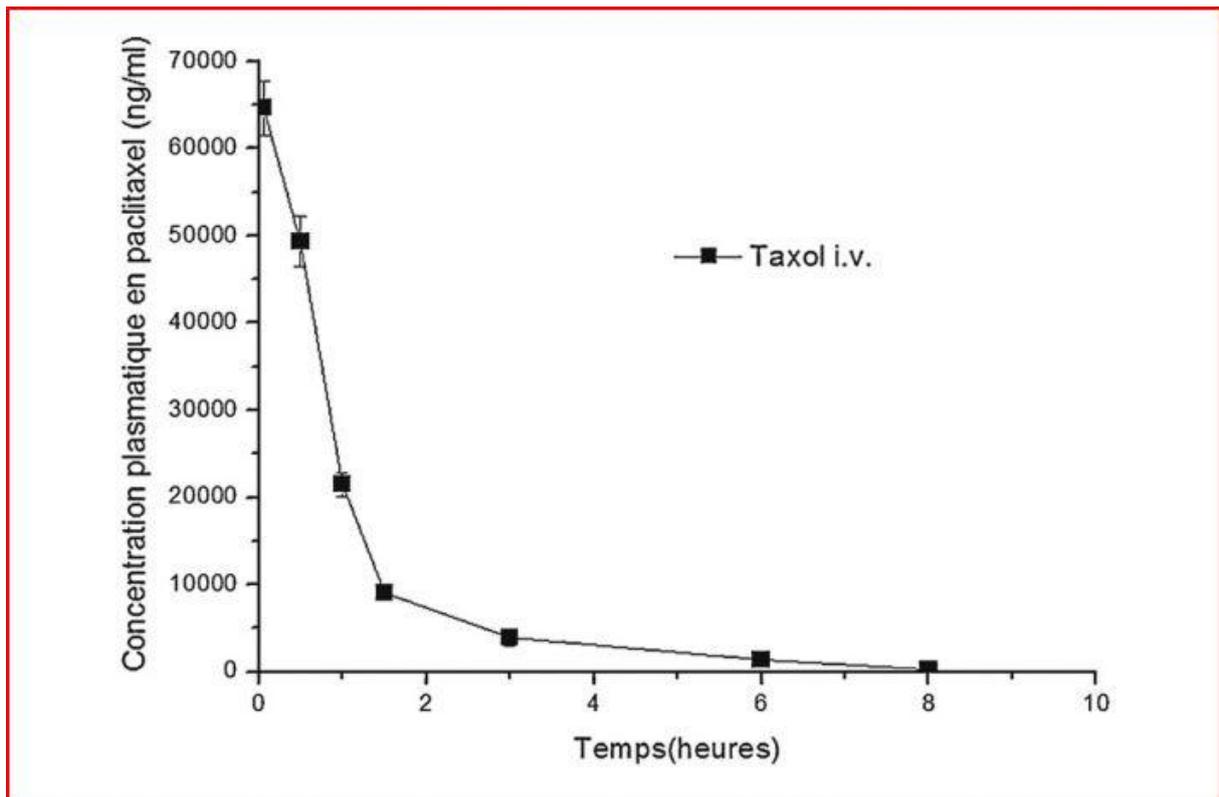


Figure 36 : Concentrations plasmatiques de paclitaxel en fonction du temps après administration intraveineuse de taxol® à la dose unique de 10mg/kg [171].

La figure 36 représente les concentrations plasmatiques de PTX chez la souris C57BL/6J en fonction du temps après l'administration intraveineuse de taxol ® (dose unique de 10mg/kg).

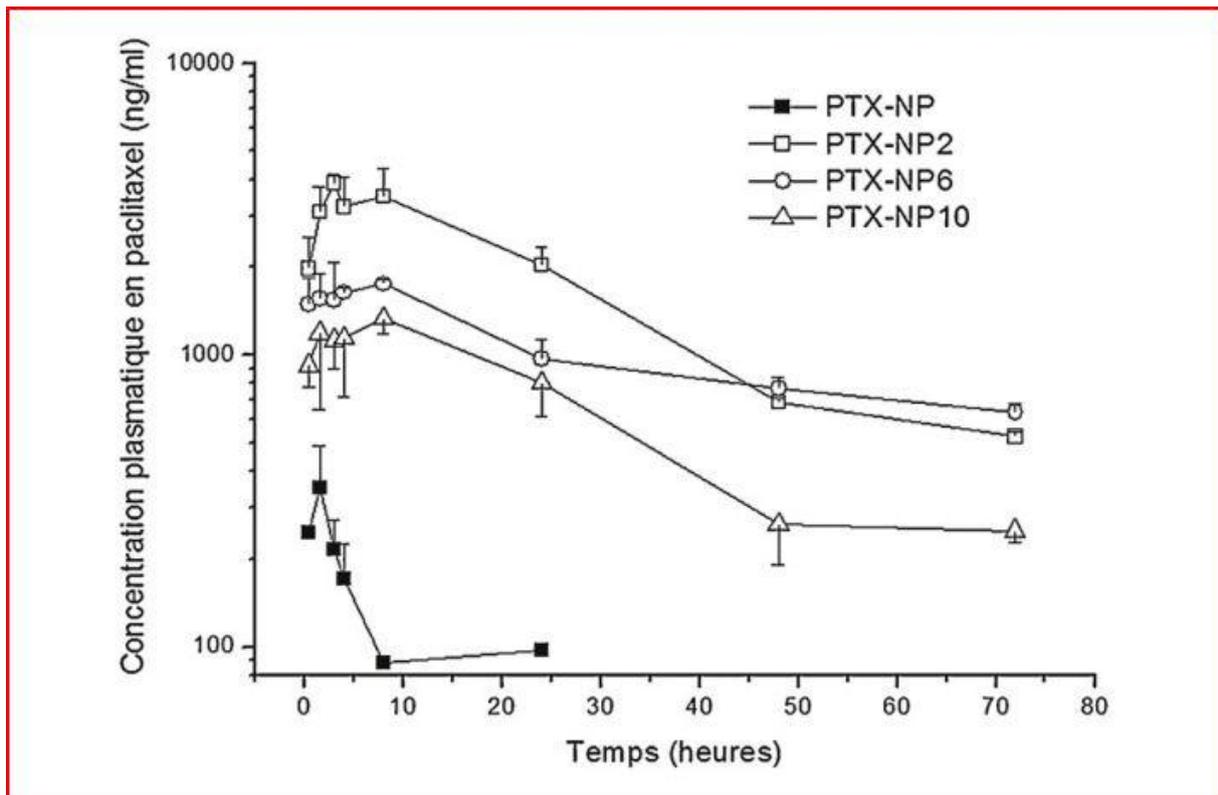


Figure 37 : Concentrations plasmatiques de paclitaxel en fonction du temps après administration orale d'une dose de 10mg/kg de paclitaxel encapsulée dans des nanoparticules (PTX-NP, PTX-NP2, PTX-NP6 et PTX-NP10 [171]).

La figure 37 montre l'évolution des concentrations plasmatiques de PTX après l'administration orale d'une dose unique (10 mg/kg) de cet anticancéreux formulé sous forme de nanoparticules. L'administration de taxol® ne permet pas d'observer des niveaux plasmatiques de PTX supérieure à la limite de détection de la technique chromatographique (80 ng/mL) utilisée. Avec les nanoparticules pégylées en revanche, les concentrations plasmatiques de PTX augmentent rapidement pendant les premières trois à six heures après l'administration. Plus intéressant encore, ces niveaux élevés et thérapeutiques de l'anticancéreux se maintiennent pendant 72 heures. A noter que les concentrations plasmatiques de PTX sont plus élevées avec PTX-NP2 et PTX-NP6 qu'avec PTX-NP10.

Dans le cas des «nanoparticules contrôle» (PTX-NP), les niveaux plasmatiques de PTX restent médiocre et l'anticancéreux ne reste dosable que pendant les premières huit heures suivant l'administration.

Chez la souris, sur un modèle de tumeur sous-cutanée, ces même nanoparticules administrée par voie orale, une fois tous les trois jours, ont permis d'obtenir une efficacité similaire à celle offerte par le médicament commercialisé administré par voie intraveineuse journallement pendant neuf jours.

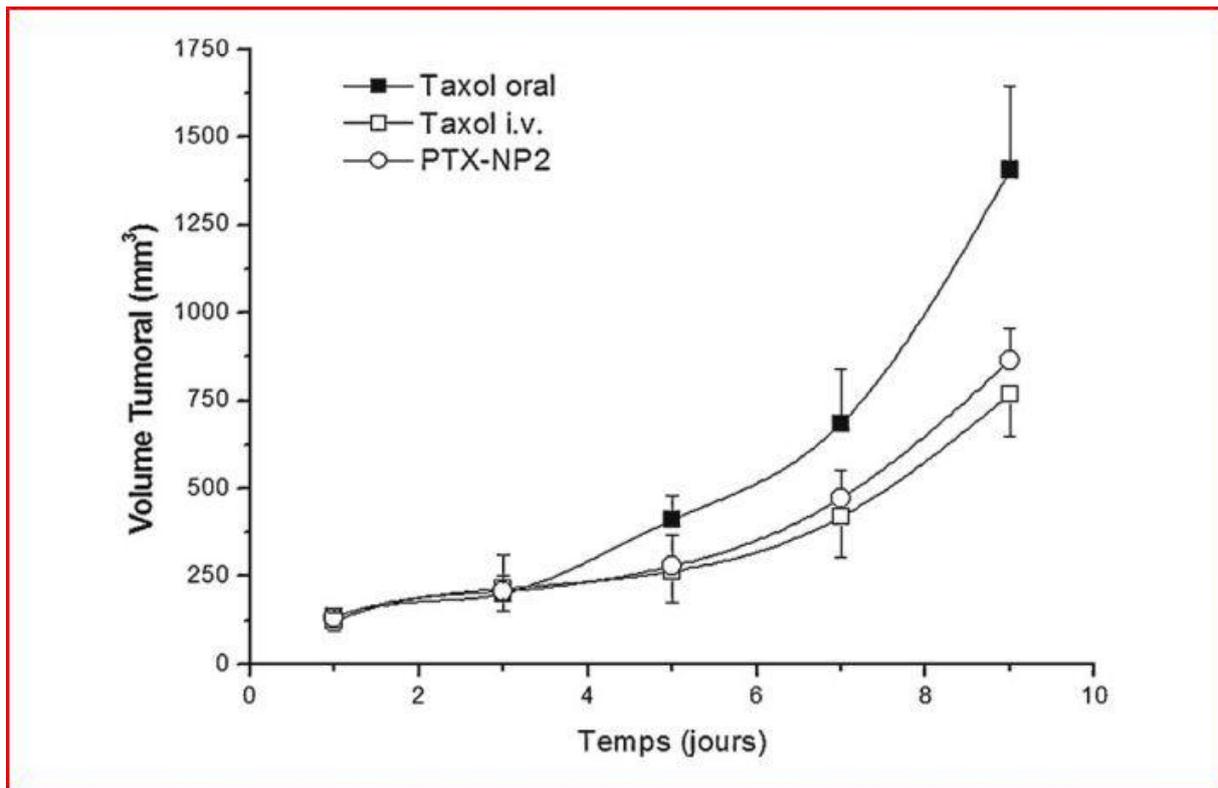


Figure 38 : Evolution du volume tumoral de souris C57BL/6J porteuses d'une tumeur sous-cutanée en fonction du traitement reçu. Taxol® intraveineux : solution de paclitaxel administré par voie intraveineuse (10 mg/kg) tous les 24 h pendant neuf jours. Taxol® oral : solution de paclitaxel administrée par voie orale (10mg/kg) toutes les 24 h pendant neuf jours. PTX-NP2 : paclitaxel encapsulé dans des nanoparticules pégylées avec du PEG 2000 et administré tous les trois jours (jour 1, 4 et 7) à une dose de 10 mg/kg [171].

La figure 38 montre l'évolution du volume des tumeurs des souris au cours de l'expérience de croissance tumorale. Au début du traitement (jour 1), le volume des tumeurs est similaire pour toutes les souris. Au terme de l'expérience, le volume des tumeurs des souris du groupe traité par voie orale avec du Taxol® (10 mg/kg toutes les 24 heures pendant neuf jours) est proche de 1500 mm³. Lorsque les animaux sont traités par voie intraveineuse avec le même médicament, en revanche, le volume des tumeurs est deux fois inférieur (environ 770 mm³).

Dans le cas des animaux traités par des nanoparticules pégylées (PTX-NP2) et recevant une dose de PTX toutes les 72 heures (jour 1, 4 et 7), le volume des tumeurs se maintient au-dessous de 300 mm³ jusqu'au cinquième jour de l'expérience. A ce moment, les tumeurs grossissent mais, à la fin de l'expérience, le volume moyen des tumeurs est du même ordre que celui observé pour les animaux traités avec du Taxol® par voie intraveineuse.

L'ensemble des résultats tend à démontrer que les nanoparticules développées sont capables de traverser la couche du mucus intestinal et d'atteindre, ainsi, la surface des entérocytes. Les molécules de PEG favorisent l'adhésion des particules à la surface des cellules, évitent la métabolisation du paclitaxel et accroissent sont absorption (figure 39).

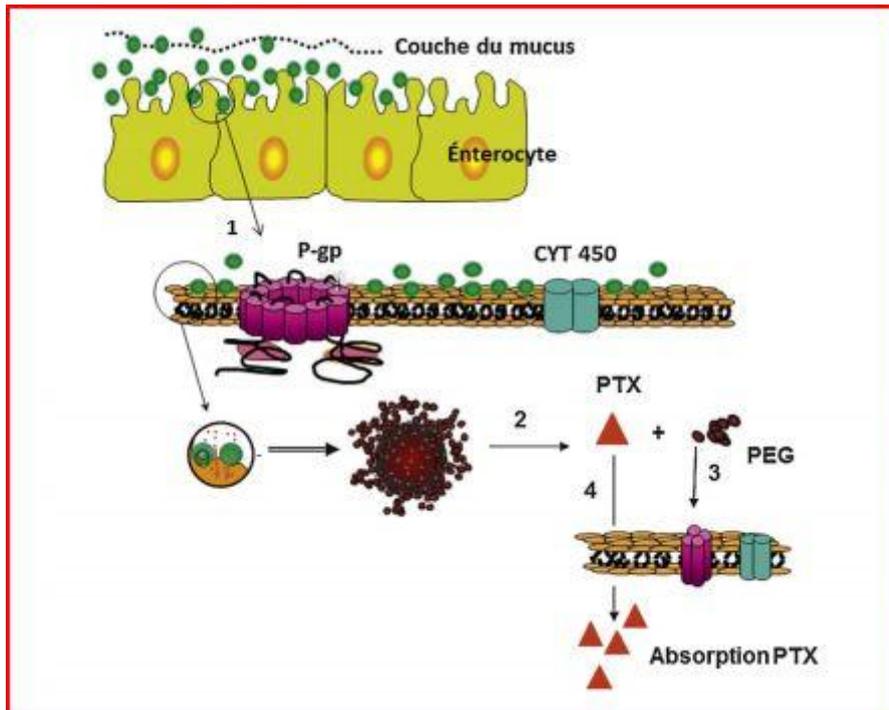


Figure 39 : Diagramme récapitulant le mécanisme d'action possible de nanoparticules muco-pénétrantes susceptibles d'être utilisées comme véhicules pour l'administration orale du paclitaxel.

1. Les nanoparticules traversent la couche de mucus et arrivent à la surface des entérocytes. 2. Les nanoparticules libèrent leur contenu. 3. La nanoparticule, en contact étroit avec la surface des entérocytes, facilite l'effet inhibiteur du PEG sur l'activité de la glycoprotéine P (P-gp) et du cytochrome P450 (CYT 450). 4. Le paclitaxel (PTX) peut s'absorber [171].

2. Essai clinique 2 :

La majorité des molécules anti-tumorales sont très efficaces mais présentent de nombreux effets secondaires, par action sur les cellules saines, qui limitent leur utilisation. Ainsi, une des nouvelles stratégies proposées pour améliorer l'efficacité thérapeutique des principes actifs est l'utilisation des systèmes de transport de taille nanométrique, tels que les liposomes ou les LNC.

D'autre part, le Taxol®, première formulation du paclitaxel, a permis des avancées majeures pour le traitement des tumeurs solides, en particulier les cancers du sein, de l'ovaire et les cancers du poumon non à petites cellules. Le paclitaxel présente de nombreuses activités pharmacologiques : anti-proliférative, anti-angiogénique, anti-métastatique et pro-apoptotique.

Dans cette étude, ils ont comparé l'activité anti-tumorale du paclitaxel encapsulé ou non dans des LNC, sur un modèle de tumeur IGROV1 sensible à cette drogue. Ils ont choisi de traiter les animaux (9 souris par groupe) deux fois par semaine à la dose de 2 mg/kg, pendant 5 semaines. L'administration du traitement a été réalisée par injection intrapéritonéale.

Le suivi du volume tumoral a été fait trois fois par semaine. Les groupes contrôles ont été traité soit par du sérum physiologique soit par des LNC ne contenant pas de paclitaxel.

La dose de 2 mg/kg est 10 fois inférieure à la dose efficace induisant une inhibition du volume tumoral dans le modèle utilisé [172].

Les résultats montrent qu'à cette dose le paclitaxel ne modifie pas la croissance des tumeurs IGROV1, qui est comparable à celle des groupes contrôles (**Figure 40**). En revanche, lorsqu'il est encapsulé dans les LNC, il ralentit la croissance tumorale d'un facteur **2,5**. Ainsi l'encapsulation du paclitaxel dans les LNC améliore son efficacité thérapeutique, ce qui permet d'envisager une réduction des doses à utiliser pour obtenir un effet thérapeutique comparable, tout en limitant les effets secondaires.

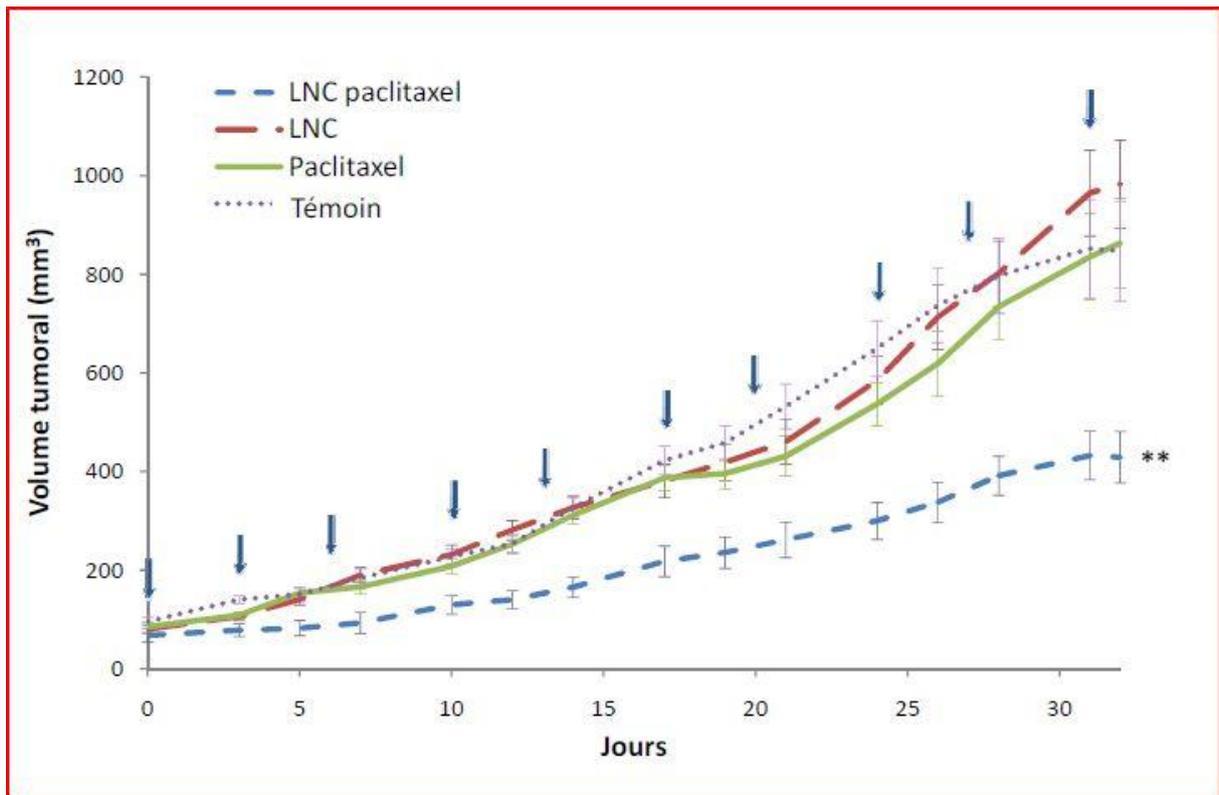


Figure 40 : Activité anti-tumorale des LNC-paclitaxel sur des tumeurs sous-cutanées induites par les cellules IGROV1 [172].

Chapitre II : utilisation physique des nanoparticules dans le traitement des cancers.

I. Nanoparticules magnétiques dans le traitement du cancer par hyperthermie :

Le but de la recherche en thérapeutique cancéreuse est d'aboutir à une technique permettant la destruction des cellules cancéreuses sans effets sur les cellules saines. Cependant, les procédures utilisées comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie ne permettent pas de répondre à cette condition. Ce pourrait être le cas avec l'hyperthermie.

La possibilité de traiter des tumeurs par un traitement thermique a fait l'objet de nombreux essais cliniques. Le potentiel d'une telle technique est basé sur la sensibilité des cellules tumorales aux températures modérément élevées ($> 41^{\circ}\text{C}$) [173-175].

I.1 Principe:

Les premières expérimentations eurent lieu en 1957, Gilchrist et al ont fait subir des traitements thermiques à plusieurs types cellulaires en utilisant des nanoparticules de fer ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) exposées à un champ magnétique de 1,2 MHz [176].

Depuis les essais cliniques se sont multipliés, utilisant différents types de nanoparticules, de champs magnétiques d'intensité et fréquence variables et différentes méthodes d'administration des nanoparticules.

De manière générale, la méthode consiste en une application des nanoparticules sur le site à traiter, puis l'application d'un champ magnétique alternatif d'intensité et de fréquence suffisantes pour induire un échauffement des nanoparticules et par conséquent des tissus pathologiques l'entourant.

Ce traitement thermique (42°C pendant au moins 30 min) va permettre une destruction du tissu tumoral sans affecter les tissus sains (**figure 41**) [177].

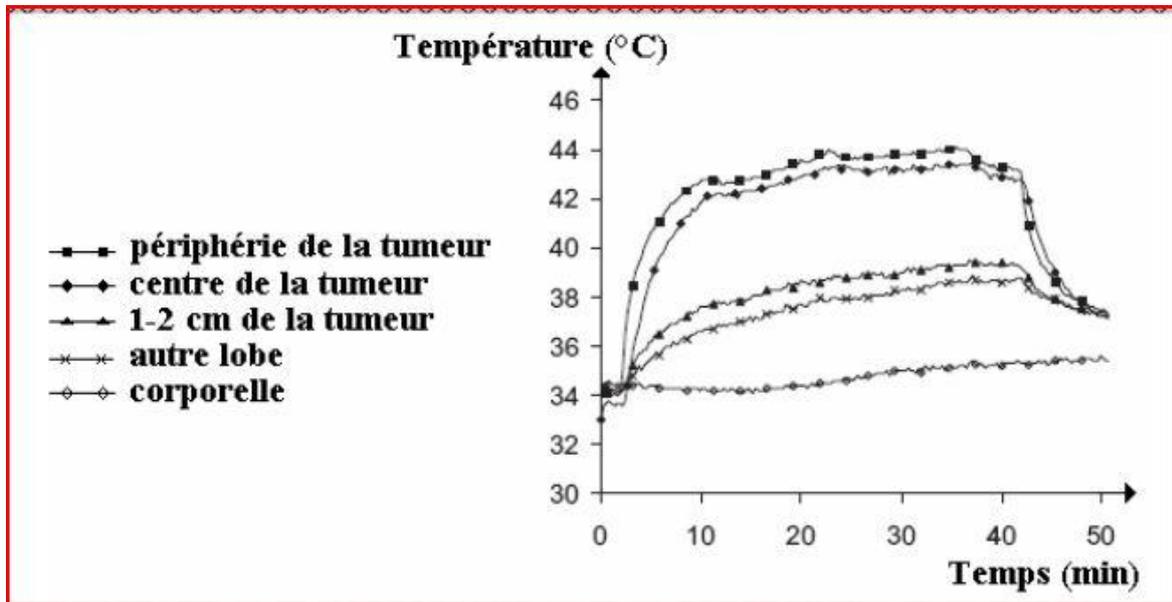


Figure 41: Essai clinique sur des lapins montrant l'échauffement préférentiel de la tumeur lors de l'injection de nanoparticules ferromagnétiques. Représentation des courbes de température au cours du traitement selon la localisation [178].

I.2 Mécanismes et Méthodes:

Il est important de comprendre par quels mécanismes l'énergie thermique est produite.

L'hyperthermie thérapeutique n'est valable que si l'on parvient à chauffer à 42°C pendant 30 min au moins les tissus pathologiques. Cependant le calcul de l'énergie à fournir pour un tel échauffement reste difficile à évaluer et à reproduire de par les paramètres variables à prendre en compte comme le débit sanguin et la perfusion tissulaire qui augmentent au cours du traitement et sont des causes de refroidissement. Malgré les analyses menées sur les transferts thermiques, une règle empirique admet que l'énergie à fournir doit être de 100 joules.cm⁻³ de tissu pour une action thérapeutique [178-179].

De plus l'intensité et la fréquence du champ magnétique externe utilisées sont limitées par les effets néfastes sur l'organisme. En effet en réponse à des champs magnétiques de haute fréquence, on a une stimulation des muscles squelettiques, une possible stimulation cardiaque avec arythmie et un échauffement des tissus non spécifique [180]. Par conséquent les valeurs utilisables en médecine sont de l'ordre de: $f=0,05-1,2$ MHz et $H=0-15$ K Am⁻¹.

L'échauffement dépend:

- De la quantité de matériel ferromagnétique accumulée sur le site à traiter, cela est fonction de la voie d'administration. L'injection intra tumorale permet une quantité locale supérieure aux autres voies. On peut considérer que 5-10 mg de nanoparticules métalliques par cm³ de tissu tumoral permettent un traitement thermique chez l'homme,

- De la nature des nanoparticules, les plus utilisées étant des oxydes de fer (Fe₃O₄, γ -Fe₂O₃) de par leurs propriétés magnétiques et leur biocompatibilité. Elles sont de taille égale ou inférieure à 10 μ m, encapsulées ou en suspension dans un solvant afin de faciliter leur accumulation dans un tissu donné. Plus généralement les nanoparticules métalliques peuvent être divisées en 2 classes, les ferromagnétiques ou ferrimagnétiques et les superparamagnétiques, avec des mécanismes générateurs d'énergie thermique spécifiques combinant avantages et inconvénients.

Les nanoparticules ferromagnétiques possèdent des propriétés d'hystérésis lorsqu'elles sont exposées à un champ magnétique variable dans le temps, ce qui conduit à la production d'énergie thermique. Cette énergie est évaluée par la fréquence que multiplie l'aire sous la courbe d'hystérésis.

$$P_{FM} = \mu_0 f \oint H dM.$$

Cette formule ignore l'énergie induite par les courants d'Eddy et la résonance ferromagnétique, mais ils sont négligeables dans ce contexte, les particules étant trop petites et la fréquence du champ magnétique trop faible. Dans cette équation, la fréquence n'étant pas dans l'intégrale, la quantité d'énergie produite peut être mesurée par la mesure de l'aire sous la courbe d'hystérésis, avec un VSM ou SQUID magnétomètre [178].

Ce sont les dispositifs les plus sensibles pour la mesure des champs magnétiques, en fait ils ne permettent pas de mesurer un champ mais plutôt sa variation. De plus l'énergie P_{FM} maximum est obtenue pour une courbe d'hystérésis rectangulaire, ce qui n'est possible qu'avec un ensemble de particules uni axiales parfaitement alignées avec le champ magnétique, ce qui est impossible in vivo.

L'énergie maximum que l'on peut obtenir n'est que de 25% [178]. L'intérêt se porte donc vers d'autres particules, les nanoparticules superparamagnétiques utilisées en suspension, on parle de 'Ferro-liquide' [174-176; 181].

A l'arrêt du champ magnétique, l'aimantation du 'Ferro-liquide' redevient nulle par le phénomène de relaxation de Brown et de Néel. Chacun de ces processus est caractérisé par le temps de relaxation τ_B et τ_N , τ_B dépendant des propriétés hydrodynamiques de la suspension et τ_N de l'anisotropie des nanoparticules.

Ces deux processus coexistent dans une suspension alors que seule la relaxation de Brown persiste si la nanoparticule est fixée (pas de rotation physique possible).

La quantification de l'énergie thermique dégagée par ces nanoparticules est notée : taux d'absorption spécifique (Specific Absorption Rate, SAR en terminologie anglaise) exprimée en $W.g^{-1}$. Ce paramètre décrit l'énergie convertie en chaleur par unité de temps et de masse [182]. En multipliant le SAR par la densité de la particule on peut comparer P_{FM} et P_{SPM} .

Un tel paramètre permet de visualiser l'efficacité des particules quelle que soit leur taille.

De ces études, on peut déduire que l'utilisation des nanoparticules ferromagnétiques nécessite un champ magnétique d'intensité d'au moins de 100 K.Am^{-1} , alors que pour les nanoparticules superparamagnétiques elle est très inférieure [178].

I.3 Essais cliniques:

A la lecture des divers essais cliniques, deux approches différentes se distinguent. Une première basée sur l'utilisation de températures allant de 45-47°C nommée hyperthermie magnétique. Celle-ci est régulièrement associée avec la chimiothérapie ou radiothérapie, rendant les cellules plus sensibles à ces traitements [183]. La seconde, utilise des températures de l'ordre de 43 à 55°C, plus élevées elles ont un effet cytotoxique sur les cellules tumorales mais aussi sur les cellules normales. On parle de thermoablation magnétique. Les effets délétères sur les cellules normales peuvent être réduits par une injection intratumorale [174; 176; 184].

Le terme d'hyperthermie intracellulaire a été introduit par Gordon en 1979, mais des études plus récentes démontrent que ce terme est inadéquat. Il s'agirait plus tôt d'hyperthermie extracellulaire [185]. Jordan et al. ont ainsi démontré que les particules absorbées par une cellule étaient insuffisantes pour permettre sa destruction [186]. De plus l'absorption est très hétérogène, selon cette étude plus de 70% des cellules ne contiennent pas assez de particules pour le traitement thermique. Il ne s'agit donc pas d'hyperthermie intracellulaire mais d'hyperthermie extracellulaire [178; 186, 187]. Néanmoins une cytotoxicité accrue est observée pour les cellules contenant des nanoparticules, mais cela est du aux effets chimiques comme le stress oxydatif avec la formation de radicaux

hydroxyle et d'ions ferriques, et aux effets mécaniques (vibrations, rotations) altérant les organites de la cellule [178; 180; 188].

La réussite de tels traitements nécessite non seulement la mise au point de nanoparticules adaptées, mais aussi d'applicateurs pour le champ magnétique. Celui-ci est produit par un courant alternatif appliqué à une structure type anneaux métalliques ou noyaux métalliques.

Dans le cadre de l'hyperthermie, ce champ magnétique doit présenter plusieurs caractéristiques :

- Homogène sur une surface importante
- Intensité et fréquence précises
- Ne pas présenter un danger pour le patient.

De plus l'homogénéité du champ est très importante car on doit aimanter chaque particule qui à un SAR spécifique pour obtenir un échauffement homogène. Un tel cahier de charge n'a pu être rempli qu'en 2000, avec la mise au point du seul système opérationnel. Il s'agit d'un prototype construit à Berlin (**figure 42**), un applicateur constitué d'un noyau de ferrite opérant à des fréquences de 100 kHz et des intensités de 0 à 15 kA.m⁻¹, et possédant une ouverture de 30-45 cm.

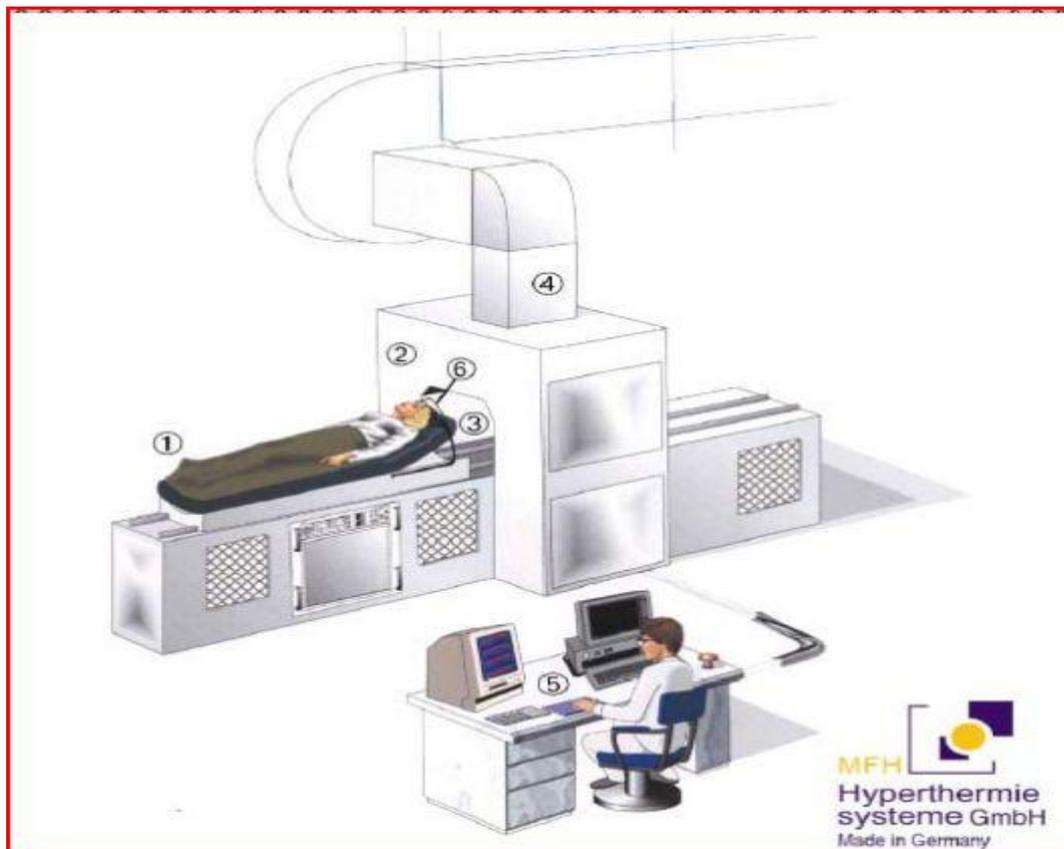


Figure 42 : Prototype du système permettant l'application d'hyperthermie (MFH Hyperthermie système GmbH, Berlin, Allemagne). Le champ magnétique produit est perpendiculaire à l'axe du patient (1). Il s'agit d'un noyau de ferrite (2) délivrant un champ magnétique de fréquence 100 kHz et intensité réglable de 0 à 15 kAm⁻¹, le système est refroidi par air (4). L'ouverture (3), la température et d'autres paramètres sont surveillés et réglés par un opérateur devant l'unité centrale (5). La température est mesurée de manière invasive par une méthode fluoroptique à plusieurs endroits (6) [174].

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 [189].

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 (Nano Activator TM, 100 kHz, 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 termes d'efficacité ont été obtenus [190]. 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 [190].

II. Utilisation des nanoparticules d'or dans le traitement du cancer par photothermie:

La photothermie est une technique qui a pour but de détruire les cellules cancéreuses à l'aide des nanoparticules d'or, par irradiation et donc par réchauffement.

Cette technique repose sur un but précis: faire osciller la nanoparticule d'or. Pour cela il faut soumettre cette nanoparticule d'or à une longueur d'onde plus grande que sa taille, capable d'émettre au-delà des obstacles qui font obstruction, c'est-à-dire la peau, la graisse et les membranes des vaisseaux sanguins et l'infrarouge est parfait pour cela. En effet, il peut d'une part émettre au-delà de la peau, et d'autre part sa fréquence est aussi dans les environs de 780 nm, ce qui permettra l'apparition du phénomène de plasmon de surface.

Ainsi, soumise à cette longueur d'onde plus grande que la sienne, la nanoparticule voit ses atomes d'or réagir. Les électrons de la bande de conduction se mettent à osciller et lorsque la fréquence des oscillations correspond à la fréquence de l'onde, la molécule entre en résonance. Ce

phénomène de résonance provoque une vibration de la nanoparticule conduisant inévitablement à une production d'énergie, donc à un réchauffement de plusieurs degrés.

Pour résumer, une fois introduite dans les cellules cancéreuses, la nanoparticule d'or est soumise à une onde infrarouge très précise, ciblant la tumeur pour ne pas détruire les cellules saines environnantes. La nanoparticule entre en résonance de plasmon de surface et surchauffe, libérant de l'énergie et produisant donc de la chaleur.

La chaleur va léser la tumeur de trois manières :

- Premièrement, elle va provoquer la mort cellulaire en perçant des trous dans la membrane cytoplasmique des cellules cancéreuses. Cela provoque un déséquilibre des fluides intra et extracellulaires, et l'exposition de la cellule.

- Deuxièmement, elle dénature l'ADN. L'ADN est indispensable aux mitoses des cellules cancéreuses, un ADN défectueux empêche la réplication des cellules et donc la croissance de la tumeur. De plus, les lésions de l'ADN vont conduire à des dysfonctionnements de la cellule et donc sa mort.

- Troisièmement, elle va empêcher la formation de nouveaux vaisseaux; en effet, la dangerosité des tumeurs provient de leur capacité à construire leurs propres vaisseaux, augmentant leur irrigation sanguine et donc leur apport de nutriments. En dénaturant l'ADN des cellules, leur différenciation en vaisseaux sanguins est impossible. La cellule cancéreuse privée de ses apports, sera plus vulnérable et mourra.

Le rayonnement étant plutôt précis, seul un petit nombre de cellules saines est détruit, ce qui limite les effets secondaires possibles lié au traitement [191-194].

Les particules utilisées sont des nanoparticules de silice de quelques dizaines de nanomètres de diamètre recouvertes d'une fine couche d'or (nanoshell) ou des nanoparticules d'or en forme de bâtonnets [195, 196].

Pour les nanoshells, l'épaisseur de la coquille d'or permet d'ajuster la position du spectre d'absorption (**figure 43**). Par exemple, des particules sphériques ayant un cœur de silice de 60 nm de diamètre et une coquille d'or de 5 nm d'épaisseur absorbent à 1000 nm.

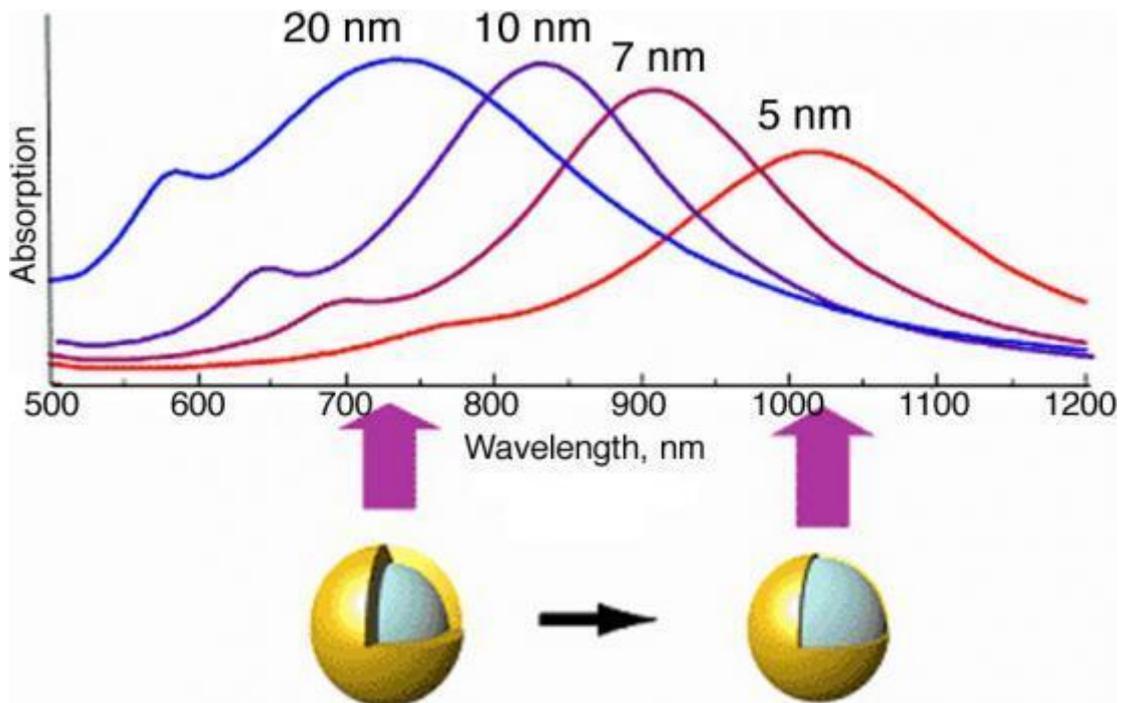


Figure 43: Evolution des spectres optiques de nanoshells d'or avec l'épaisseur de la couche métallique [197].

L'injection de nanoshells (55 nm de silice et une coquille d'or de 10 nm, ce qui correspond à une résonance de plasmon à 800 nm) dans la tumeur mammaires d'une souris, suivie d'une irradiation laser à 820 nm à faible dose de 4 W / cm^2 pendant 4 à 6 minutes permet une élévation de température moyenne de $37,4 \pm 6,6^\circ\text{C}$ et la destruction locale des tissus cancéreux. A noter qu'en l'absence de nanoparticules d'or, la dose de rayonnement infrarouge nécessaire pour détruire ces cellules est 10 à 25 fois plus élevée [198].

En 2005, Halas rapporte des résultats incroyables du traitement anticancéreux par des nano-billes chez un groupe de souris. Une solution colloïdale de nanoparticules d'or est injectée aux souris, les nano-billes se fixent naturellement au site de la tumeur par effet EPR. Ensuite, un rayonnement infrarouge est émis à travers la peau jusqu'au site de la tumeur. L'opération dure trois minutes seulement avec un laser à main simple. Les nano-billes absorbent la lumière et la transforment en chaleur. Les résultats montrent une rémission complète de toutes les tumeurs au bout de dix jours alors que dans un autre groupe de souris, on constate une progression très importante des tumeurs jusqu'au décès [199].

Halas fait remarquer que les nano-billes ne laissent aucune trace toxique dans l'organisme contrairement aux agents chimio-thérapeutiques courants. Les nanoparticules d'or sont également utilisées pour améliorer les techniques de radiothérapie anticancéreuse [200].

Hainfield et al. [201] ont démontré que l'irradiation de nanoparticules d'or accumulées dans une tumeur avec des rayons X entraîne un rétrécissement de la tumeur. Ils ont commencé par injecter à une souris des cellules cancéreuses, puis une solution saline contenant des nanoparticules d'or. Deux minutes plus tard, la souris est soumise à des rayons X de haute énergie (250 kilovolts). La combinaison nanoparticules puis traitement aux rayons X a permis de réduire la taille des tumeurs ou de les éliminer complètement, alors que les rayons X seuls ont uniquement ralenti leur croissance et que les nanoparticules seules n'ont aucun effet à elles seules (**figure 44**). Les chercheurs avancent aussi qu'un an après ce « double traitement », 86% des souris étaient encore en vie (contre 20% pour le traitement aux rayons X seuls et zéro pour les nanoparticules seules) [202].