

Le cancer est une des plus grandes causes de décès dans le monde à l'origine de 7,6 millions de décès en 2008, soit environ 13% de la mortalité mondiale, un chiffre qui pourrait atteindre 13,1 millions en 2030 selon l'OMS [1]. La lutte contre le cancer est un enjeu majeur de santé publique. Il existe à ce jour de nombreux traitements, qui sont plus ou moins efficaces suivant la forme du cancer. Ces traitements incluent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie. Ce sont des traitements lourds pour le patient, souvent accompagnés de très nombreux effets secondaires. Aujourd'hui la lutte contre le cancer se fait sur trois axes majeurs : la prévention, contre des causes comme le tabagisme ou l'alcoolisme qui favorisent le développement de la maladie ; le diagnostic, afin de détecter de façon de plus en plus précoce la maladie et améliorer ainsi le succès des traitements ; le traitement, qui passe par l'utilisation de molécules de plus en plus efficaces et par le ciblage de ces molécules vers les cellules tumorales. L'idée du ciblage est de préserver les tissus sains, diminuer les doses administrées tout en conservant une bonne biodisponibilité, et ainsi diminuer les effets secondaires des traitements et améliorer la qualité de vie des patients [1].

L'application des nanotechnologies dans la détection précoce et le traitement des cancers promet d'offrir des solutions nouvelles. En particulier, le développement de nanoparticules fonctionnelles, capables d'assurer le transport de principes actifs pour une thérapie ciblée, est un axe de recherche actuellement très développé. En effet, grâce à leur taille, les nanoparticules sont capables de s'accumuler préférentiellement dans les tumeurs. Cette accumulation peut être améliorée par l'utilisation de molécules ciblant les cellules cancéreuses. Grâce à leur texturation, les nanoparticules peuvent porter des molécules thérapeutiques. Structurées à l'échelle nanométrique, elles peuvent posséder des propriétés physiques (optiques, magnétiques, etc...) intéressantes pour la thérapie et le diagnostic [2].

L'objectif de notre travail est d'étudier les différentes techniques de traitement du cancer à base de nanoparticules activables.

Le travail est divisé en deux parties :

- La première partie est composée de deux chapitres :
 - Le chapitre I est consacré aux généralités sur les nanoparticules ;
 - Le chapitre II donne un rappel sur les cancers.
- La deuxième partie est consacrée aux applications des nanoparticules activables pour le traitement du cancer comprend :
 - Le chapitre III qui aborde le système de vectorisation dans les cancers ;
 - Le chapitre IV qui traite les différentes biotechnologies.

Chapitre I : généralités sur les nanoparticules

I. Notions générales:

Les nanoparticules sont utilisées depuis de nombreux siècles (nanoparticules de cuivre dans les tessons gallo-romains pendant l'antiquité, nanocristaux d'argent et de verre dans les vases ou encore nanoparticules d'or pour sublimer les couleurs des vitraux) [3] mais le terme et sa signification physique n'ont été définis qu'au XX^{ème} siècle. Le lipiodol, mélange d'acide gras et d'huile iodée utilisé comme agent de contraste en radiologie, développé par le Dr. Guerbet à Paris en 1901 (toujours utilisé aujourd'hui), se présentait déjà sous une forme nanoparticulaire. Richard Freymann, lors de sa lecture du 29 décembre 1959 lors du congrès de la société américaine de physique, « There's plenty of room at the bottom », prédisait déjà l'essor du monde des nanoparticules dans les décennies qui ont suivies.

L'emploi du terme « nanoparticule » est apparu au début des années 1960 avec la formulation de liposomes (découverte en 1961, publiée en 1964) [4, 5]. Le concept de « nanomédecine » a été introduit bien après, avec les premiers essais dans le domaine médical et les premières publications dans les années 2000 [6, 7].

Employé pour la première fois en 1974 par le chercheur japonais Norio Tanigushi, le terme « nanotechnologie » n'a cessé de connaître des évolutions remarquables [8]. Le préfixe « nano » provient étymologiquement du mot grec nano signifiant le tout petit faisant référence au nanomètre qui désigne un milliardième de mètre ($1\text{nm}=10^{-9}$).

Les nanotechnologies peuvent être définies comme étant la conception, la manipulation ou la production contrôlée de dispositifs et de systèmes nouveaux à l'échelle nanométrique.

II. Définition des nanoparticules :

Une nanoparticule est un assemblage de quelques centaines à quelques milliers d'atomes, formant un objet dont au moins une dimension est comprise entre 1 et 100 nm. Cette définition exclue donc tous les objets dont la plus petite dimension est comprise entre 100 et 1000 nm.

D'après l'institut national de recherche et de sécurité (INRS) [9, 10] : « une nanoparticule (ou particule ultra-fine) est définie par la norme ISO/27687 comme étant un nano-objet dont les trois dimensions (longueur, diamètre, épaisseur) sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire une particule dont le diamètre est inférieur à 100 nm environ ».

En taille, les nanoparticules sont du même ordre de grandeur que les anticorps, les récepteurs membranaires, les acides nucléiques, les protéines et les virus [11].

III. Propriétés physico-chimiques des nanoparticules :

Les nanoparticules présentent souvent des propriétés physico-chimiques qui sont très différentes de ces mêmes matériaux à des échelles plus grandes. Cependant, en plus de la taille, on peut citer d'autres paramètres qui influent sur les propriétés physico-chimiques des particules tels que la distribution de la taille, le nombre, la forme et la réactivité de surface [12].

Les nanoparticules peuvent avoir une couche de protection (coating), générer des radicaux libres ou de l'oxygène actif.

Les nanoparticules peuvent présenter différentes formes et morphologies (tube, fibre, bâtonnet etc.).

Elles peuvent se dissoudre, se dégrader chimiquement, former des agglomérats ou des dispersions stables etc.

Les nanoparticules présentent un rapport surface/volume élevé, d'ailleurs plus ce rapport est élevé, plus la particule est réactive. La réactivité de la surface peut être modifiée par les interactions entre les nanoparticules et leur matrice permettant ainsi de nouvelles fonctionnalités [12].

Les nanoparticules peuvent être présentées sous forme d'aérosols, de suspensions ou d'émulsions et en présence d'agents chimiques (agents tensioactifs), leurs propriétés de surface et des interfaces peuvent être modifiées. Indirectement, ces agents tensioactifs peuvent stabiliser contre la coagulation ou l'agrégation en conservant la charge des particules et en modifiant la surface [13].

Les nanoparticules inorganiques présentent des propriétés optiques inattendues. On peut citer l'exemple des nanoparticules métalliques à base d'or qui possèdent des propriétés remarquables résultant de leur résonance appelée résonance de plasmon de surface. En effet lorsqu'une particule métallique est soumise à un champ électromagnétique dont la longueur d'onde est beaucoup plus grande que la taille des particules, tous les électrons libres de la bande de conduction subissent le même champ, oscillent collectivement et en phase. Les électrons libres du métal entrent en résonance avec le champ magnétique associé à la lumière, ce qui polarise le nuage électronique formé par les électrons libres du métal (**figure 1**). Le phénomène de résonance se produit lorsque la fréquence de l'onde incidente correspond à la fréquence propre de ces oscillations. Typiquement des nanoparticules d'or de 20 nm ont une bande de résonance de plasmon à 520 nm et sont rouges perdant ainsi leur couleur dorée caractéristique [14].

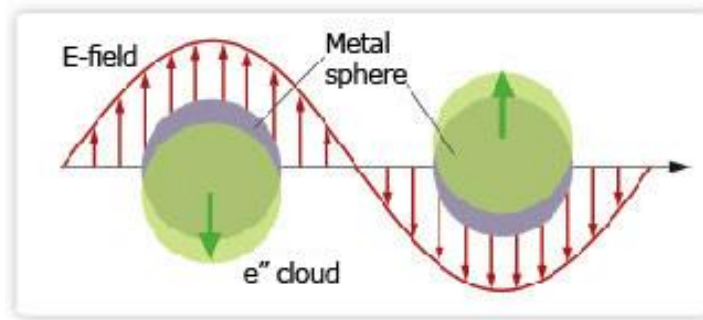


Figure 1: Interaction d'une nanoparticule métallique sphérique avec la lumière [15].

Les nanoparticules organiques sont largement représentées par des liposomes surtout pour ce qui est du domaine médical. Nous allons étudier les propriétés de ces derniers.

Les propriétés physico-chimiques des liposomes obéissent à celles des phospholipides. L'état physique de la bicouche lipidique influe de manière importante sur les propriétés des liposomes. En effet, les molécules uniquement composées de phospholipides maintenues à une température inférieure à la température de transition de phase principale (T_c) de ces phospholipides, sont considérées comme « solides » (état gel dans lequel les chaînes acyles ont un aspect rigide). A l'inverse, si la température du milieu ambiant est supérieure à T_c , ces liposomes sont considérés comme « fluide » (état cristal liquide dans lequel les chaînes ont une certaine liberté de mouvement) [16].

Le cholestérol joue un rôle fondamental dans la stabilité des liposomes. En dessous de la température de transition de phase d'un lipide (état solide), le cholestérol a un effet faiblement fluidifiant de la bicouche alors qu'au-dessus de cette température (état fluide), il provoque l'effet inverse et diminue la fluidité [17, 18].

IV. Les différentes nanoparticules développées:

La définition des nanoparticules étant uniquement basée sur leur taille (au moins une dimension inférieure à 100 nm), leur composition n'est pas limitée. Il existe donc une grande variété de nanoparticules, allant des liposomes aux nanoparticules d'or en passant par des systèmes polymériques. Cependant, leurs propriétés intrinsèques conditionneront leur devenir après administration. Le choix du cœur, qui peut être organique ou inorganique, est primordial pour protéger puis aider à la libération des agents d'intérêt, alors que les propriétés de la surface influenceront la distribution des agents thérapeutiques et diagnostiques vers la zone ciblée.

Seules les nanoparticules les plus prometteuses, à notre avis, pour des applications médicales seront détaillées.

IV.1 Les nanoparticules organiques :

Parmi les nanoparticules organiques les plus utilisées, on peut citer :

❖ Les liposomes :

Les liposomes sont des vésicules, constituées de phospholipides, qui ont une structure membranaire en bicouche comparable à celle des membranes biologiques, avec une phase interne aqueuse. Leur taille varie de 10 nm à quelques μm . Les liposomes sont classés, selon leur taille et le nombre de couches de phospholipides en multi-, oligo- ou uni-lamellaires

Leur nature amphiphile leur permet de véhiculer des drogues hydrophiles dans leur cœur aqueux et des drogues lipophiles dissoutes dans leur membrane. Du fait de leurs caractéristiques physico-chimiques, ils présentent d'excellentes propriétés de circulation, pénétration et diffusion. De plus, leur surface peut être modifiée par des ligands et/ou des polymères capables d'améliorer la spécificité du « drug delivery » (**figure 2**) [19].

Cependant, ils présentent également certaines limitations : leur capacité d'encapsulation est relativement faible (notamment pour les molécules lipophiles piégées dans la couche de phospholipides), leur production est délicate, leur stabilité est modérée et la libération des principes actifs hydrophiles dans le sang est précoce [20].

Parallèlement aux liposomes, différents autres systèmes vésiculaires sont développés. Ainsi, les liposomes sont constitués de phospholipides, les niosomes de tensioactifs non anioniques [21], et les polymerosomes de copolymères amphiphiles [22].

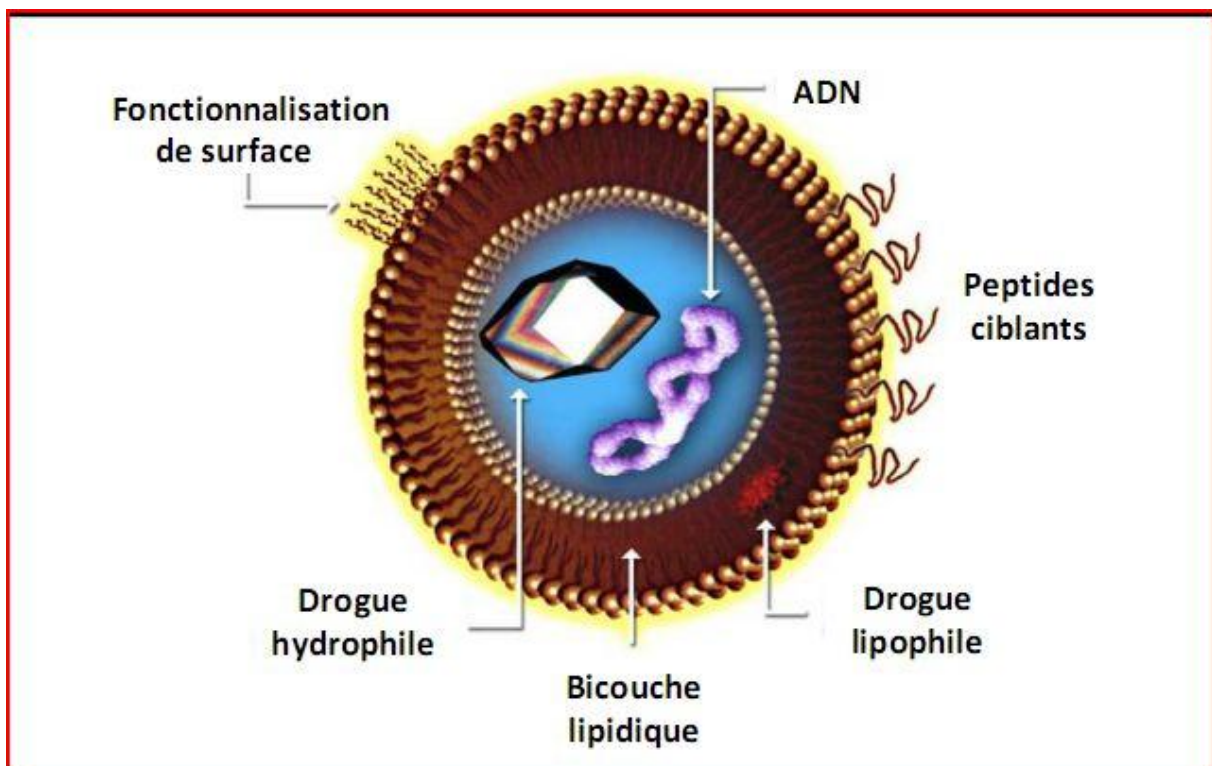


Figure 2: Représentation schématique d'un liposome développé pour le « drug delivery ». Le cœur aqueux permet l'encapsulation de drogues hydrophiles ou de biomolécules (ADN, ...), et des drogues lipophiles peuvent être dissoutes dans leur membranes [19].

❖ Les micelles :

Les micelles sont des auto-assemblages de molécules amphiphiles formant des structures de type cœur-coquille (« core-shell » en anglais) en milieu aqueux. La partie hydrophile des molécules amphiphiles est dirigée vers l'eau et la partie hydrophobe vers l'intérieur formant le cœur de la particule (figure 3). Les micelles ne se forment qu'au dessus de la concentration micellaire critique, correspondant à la concentration en tensioactifs en dessous de laquelle il n'y a pas d'auto-assemblage des tensioactifs sous forme de micelles. Les principes actifs transportés par les micelles peuvent être greffés sur la partie hydrophile ou solubilisés dans la partie hydrophobe, selon leur affinité. Composées historiquement de phospholipides, les micelles peuvent être constituées de diverses molécules amphiphiles, comme les copolymères très étudiés actuellement [23-25].

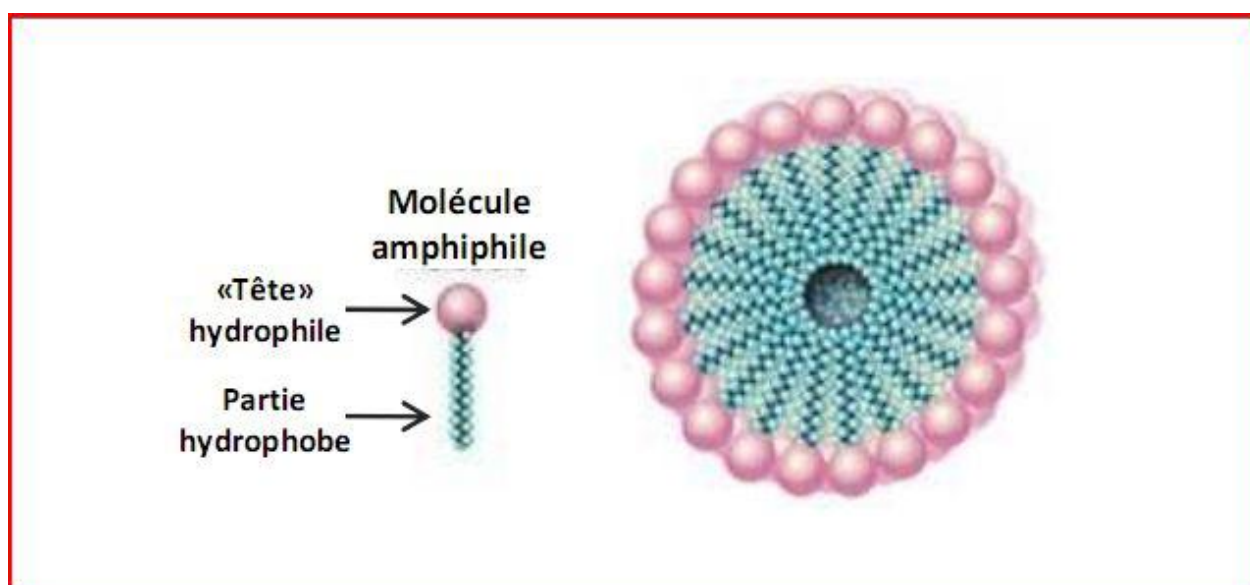


Figure 3: Représentation schématique d'une micelle [23].