



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE



Année : 2022

Thèse N° :07

LES SYSTÈMES DE DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS
ANTICANCÉREUX : APPORT DE LA PHARMACIE GALÉNIQUE
ET DES NOUVELLES TECHNOLOGIES DE FORMULATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:...../...../....

PAR

Mlle. Zineb BELKAID

Née le 05/01/1997

*Pour l'obtention du diplôme
De Docteur en Pharmacie*

Mots clés : Pharmacie galénique, systèmes de délivrance des médicaments, nanoparticules, nanomédecine, cancer, thérapie anticancéreuse, ciblage thérapeutique

Membres du Jury :

Monsieur Yahya BENSODA
Professeur de pharmacie galénique
Monsieur Sidi Yassir EL ALAOUI
Professeur de pharmacie galénique
Monsieur Yassir BOUSLIMAN
Professeur de toxicologie
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de chimie thérapeutique

Président
Rapporteur
Juge
Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003- 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPT
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

*Enseignant militaire

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. FELLAT Nadia

Pr. BIROUK Nazha

Pr. KADDOURI Nouredine

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie – Obstétrique

Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*

Pédiatrie

Traumatologie – Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique

Cardiologie

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique

*Enseignant militaire

Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami

*Enseignant militaire

Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. ZENTAR Aziz*

*Enseignant militaire

Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie -**Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
*Enseignant militaire
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

*Enseignant militaire

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima

*Enseignant militaire

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie

Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal

*Enseignant militaire

Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie

Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

*Enseignant militaire

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSI Karim*

Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignant militaire

Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIE NE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR





A mon père Abdelmoula Belkaid,

*Pour son soutien, sa croyance en moi son amour et sa générosité
je tiens à honorer par ce travail l'homme que tu es.*

*A mes deux mères, celle qui m'avait mise au monde, Khadija
Taoufiq, et qui n'est malheureusement pas avec nous aujourd'hui
(dieu repose son âme) et à celle qui avait offert sa vie pour mon
bonheur et bien être Latifa Taoufiq, ton soutien fut une lumière
et une véritable motivation le long de mon parcours. Ce modeste
travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour
mon éducation et ma formation.*





A ma cousine, Saadia El Amari, qui était une sœur et un pilier sur lequel je m'appuyais, notamment pendant mon parcours de pharmacie pendant lequel tu m'avais accompagné, tu étais ma famille lorsque j'étais loin d'elle. Que nos liens se consolident et se pérennisent encore plus.

A mes deux frères Khalil et Zakaria Belkaid, merci pour vos encouragements. J'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A tous les membres de ma famille, qui étaient impliqués activement dans mon parcours. Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes amies et collègues, Amal Miftah (dieu repose son âme), Mariam Afahli et Chaimae lehbhel, d'avoir partager les moments les plus prospères et les plus délicats de mon parcours, d'atténuer le stress par la collaboration et le sourire. c'était un honneur de travailler ensemble.





*Tout d'abord, je remercie dieu le tout puissant, de m'aider à
surmonter tous les obstacles et les difficultés et de m'avoir
permis de voir ce jour là.*



**A NOTRE MAITRE, PRESIDENT DE THESE,
MR LE PROFESSEUR YAHYA BENSODA, PROFESSEUR DE
PHARMACIE GALENIQUE**

Permettez-moi Monsieur le président, de vous remercier d'avoir accepté de présider ce jury, et de mettre votre confiance en ce travail. Vous aviez toujours été une source d'inspiration et un exemple le long de mon parcours et c'est un grand honneur de vous avoir parmi nous aujourd'hui. Veuillez agréer Cher maître, l'expression de ma profonde estime et de ma haute considération.





**A NOTRE MAITRE, RAPPORTEUR DE THESE,
MR LE PROFESSEUR SIDI YASSIR EL ALAOU, PROFESSEUR DE
PHARMACIE GALENIQUE**

Je tiens Monsieur, à vous remercier pour votre encadrement et votre bienveillance sur le bon déroulement de ce travail auquel vous revient le mérite.

J'avais toujours admiré votre sérieux, votre compétence, votre gentillesse et votre humanisme qui n'ont cessé de susciter mon plus grand respect. Veuillez accepter ma gratitude pour l'aide considérable que vous m'aviez prodigué.





**A NOTRE MAITRE, JUGE DE THESE,
MR LE PROFESSEUR YASSIR BOUSLIMAN, PROFESSEUR DE
TOXICOLOGIE**

Vous m'avez fait honneur de faire partie du jury de ma thèse malgré vos préoccupations. Votre compréhension, vos qualités humaines et professionnelles suscitent mon admiration. Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.





**A NOTRE MAITRE, JUGE DE THESE,
MR LE PROFESSEUR JAOUAD EL HARTI, PROFESSEUR DE
CHIMIE THERAPEUTIQUE**

C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail et de faire partie de mon comité de thèse. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de mes vifs remerciements et de mon plus grand respect.





LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les différents types de libération des PA.....	6
Figure 2: Devenir du médicament dans l'organisme	9
Figure 3: Distribution du médicament selon les différentes voies d'administration.....	9
Figure 4: Représentation schématisque d'un nanotransporteur avec ligands de ciblage.....	13
Figure 5: Représentation schématisque du mécanisme de sélectivité d'accumulation des nanoparticules contenant un anticancéreux dans les tumeurs vis à vis des tissus normaux.....	15
Figure 6: Représentation schématisque du concept de réticulation stérique qui évite l'opsonisation et la reconnaissance par les macrophages (vecteurs de 2ème génération)	16
Figure 7: Représentation schématisque du ciblage thérapeutique	17
Figure 8: Structure d'un phospholipide exemple de la phosphatidylcholine	21
Figure 9: Structure des lipides impliqués dans la formulation des vaccins à ARNm	22
Figure 10: Structure des lipides ionisables C12-200 et ckk-E12	22
Figure 11: Représentation schématisque des bolaamphiphiles.....	23
Figure 12: Structure d'une Lipoprotéine	24
Figure 13: Exemple d'un copolymère associant le PEG et le PLGA.....	27
Figure 14: Copolymère Styrene anhydride maléique utilisé dans les conjugués Polymère protéine.....	27
Figure 15: Représentation schématisque d'une coupe transversale d'un liposome.....	31
Figure 16: Classification des liposomes basée sur la lamellarité	31
Figure 17: Représentation schématisque d'un liposome furtif	32
Figure 18: Représentation schématisque d'une nanocapsule et d'une nanosphère lipidiques ..	32
Figure 19: Représentation schématisque d'une nanoémulsion lipidique.....	33
Figure 20: Représentation schématisque d'une nanoparticule lipidique solide.....	34
Figure 21: Représentation schématisque des formes cristallines que peuvent prendre les nanoparticules lipidiques solides.....	35

Figure 22: Schéma général de la structure chimique du squalène et d'un principe actif (PA) modifié par greffage d'un dérivé du squalène.....	38
Figure 23: Représentation schématique de l'auto-assemblage d'un système auto-émulsionnant in vivo chez l'homme	39
Figure 24: Représentation schématique d'une nanocellule.....	39
Figure 25: Représentation schématique d'une nanocapsule et d'une nanosphère polymérique	40
Figure 26: Représentation schématique d'un conjugué polymère-médicament	41
Figure 27: Représentation schématique des micelles polymériques	42
Figure 28: Représentation schématique d'un dendrimère et de son unité principale le dendron	43
Figure 29: Une démonstration schématique de divers types de blocs copolymères amphiphiles qui peuvent s'auto-assembler en polymersomes pour l'encapsulation et la libération contrôlée de groupements bioactifs de manière passive ou en réponse à des stimuli	45
Figure 30: Les propriétés des hydrogels selon les différentes échelles.....	47
Figure 31: Différence entre le liposome et le phytosome	48
Figure 32: Représentation schématique de la structure des liposomes contre celle des exosomes.....	49
Figure 33: Stratégie d'utilisation des exosomes comme système de délivrance de médicaments anticancéreux (73).....	50
Figure 34: Fonctionnement des microbulles dans l'organisme.....	51
Figure 35 : Différentes façons dont les médicaments peuvent être incorporés dans une microbulle (76).....	52
Figure 36: Représentation schématique des micro-aiguilles pour libération du principe actif	55
Figure 37: Représentation schématique d'un nanotube de carbone (36)	57
Figure 38: Représentation schématique d'une nanoparticule d'or pouvant rendre service dans plusieurs applications médicales (82)	58

Figure 39: Représentation schématique d'une nanoparticule d'oxyde de Fer (.....)	84)
Figure 40: Modifications de surface de nanoparticules de silice mésoporeuses (MSN) pour un ciblage actif vers les récepteurs surexprimés dans le microenvironnement du cancer. (86) ...	61
Figure 41: Les bâtonnets de silice mésoporeuse (MSR) s'assemblent spontanément in vivo et recrutent des cellules hôtes pour la maturation. (77)	62
Figure 45: Organigramme illustrant les différentes méthodes de fabrication de nanosphères polymériques (31)	71
Figure 46: Organigramme illustrant les différentes méthodes de fabrication de nanocapsules polymériques (31)	71
Figure 47: Préparation des nanoparticules par polymérisation interfaciale	72
Figure 48: Représentation schématique des étapes de la méthode divergente.....	73
Figure 49: Représentation schématique des étapes de la méthode convergente	73
Figure50: Modifications structurelles des hydrogels sensibles aux stimuli.....	75
Figure51: Méthodes de fabrication de microbulles.....	76
Figure52: Etape 1 du procédé d'hydratation du film lipidique	77
Figure53: Etape 2 du procédé d'hydratation du film lipidique	78
Figure 54: Représentation des différentes étapes de la formation de liposomes par évaporation inverse	80
Figure 56: Empreinte par biomimétisme configurationnel dans un hydrogel.....	88
macromoléculaires produisent des régions d'affinité et de spécificité variables (la molécule liée est un isomère de la molécule modèle).....	88
Figure57: Schémas de principe de la réalisation d'une impression moléculaire à la surface de nanoparticules	89
Figure 58: Aperçu de base sur la caractérisation des nanomatériaux	90
Figure 59: Représentation schématique de la double couche électrique.....	92
Figure 60: Essais cliniques enregistrés sur clinicaltrials.gov de 2010 à 2019	96
Figure 61: Taux d'événements cardiaques par rapport à la dose cumulée d'anthracycline....	104
Figure 62: Performances précliniques et cliniques d'AuroLase Performances précliniques et cliniques d'AuroLase	108

Figure 63: Les quatres types de nanoparticules polymériques utilisées comme thérapies pour le cancer de la bouche cités dans le paragraphe précédent	110
Figure 64: Défis technologiques auxquels les formulations de nanoparticules intraveineuses sont confrontées.....	119

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Profil du cancer au Maroc 2020	10
Tableau 2: Exemples des principaux Lipides utilisés en nanoformulation.....	20
Tableau 3: Polymères synthétiques les plus répandus dans la nanoformulation.....	25
Tableau 4: Monomères synthétiques les plus couramment utilisés dans la fabrication des hydrogels	26
Tableau 5: Les métaux utilisés dans la formulation des nanoparticules inorganiques.....	28
Tableau 6: Oxydes de métaux utilisés dans la formulation des nanoparticules inorganiques .	28
Tableau 7: Classification des vecteurs selon différents critères.....	29
Tableau 8: les différents procédés de formulation des nanocapsules et nanosphères lipidiques procédés de formulation des nanocapsules et nanosphères lipidiques	63
Tableau 9: Thérapies anticancéreuses nanoparticulaires par voie intraveineuse approuvées par la FDA et l'EMA jusqu'à 2019	98
Tableau 10: Exemples de nanoparticules combinant médicament cytotoxique et chimiosensibilisants	114

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE 1 : LA PHARMACIE GALENIQUE : DE LA SIMPLE FORMULATION CONVENTIONNELLE A LA THERAPIE ANTICANCEREUSE CIBLEE.....	3
1 Histoire de la pharmacie galénique :.....	4
2 Modulation du devenir des principes actifs dans l'organisme : rôles et enjeux de la pharmacie galénique	5
2.1 Modulation de la libération :	6
2.2 Modulation de la distribution :	7
3 Pourquoi la thérapie anticancéreuse ?	10
3.1 Quelques données épidémiologiques :	10
3.2 Cancer et thérapie anticancéreuse :	11
4 Introduction sur les nanotransporteurs :.....	12
4.1 Définition :	12
4.2 Le ciblage thérapeutique :	14
A Ciblage passif :	14
B Ciblage actif :	16
PARTIE 2 : LES NANOTRANSPORTEURS COMME SYSTEMES DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX.....	18
1 Définition des SDM	19
2 Matériaux :.....	20
2.1 Les matériaux organiques :	20
A Les lipides :	20
B Les lipoprotéines :	23
C Les polymères :	24
2.2 Les matériaux Inorganiques :	27
3 Classifications:.....	29
3.1 Les systèmes organiques :	30
A Les systèmes lipidiques:.....	30

B	Les nanoparticules polymériques :	40
C	Autres systèmes organiques :	47
3.2	Les systèmes inorganiques :	55
A	Les nanoparticules de carbone :	56
B	Les nanoparticules d'or :	57
C	Nanoparticules d'oxyde de Fer (ION) :	58
D	Les nanoparticules à base de la silice mésoporeuse (MSN) :	60
4	Méthodes de préparation :	62
4.1	Conception des nanotransporteurs :	62
A	Systèmes organiques :	62
B	Systèmes inorganiques :	84
4.2	Conception d'immuno-conjugués et ciblage actif :	86
5	Caractérisation :	89
5.1	Analyse de la taille :	90
5.2	Analyse de la morphologie :	91
5.3	La charge de surface :	91
5.4	La composition :	92
5.5	La surface et la porosité :	93
 PARTIE 3 : INTERET ET DEFIS DES NANOMEDICAMENTS EN		
CANCEROLOGIE.....		94
1	Intérêt scientifique de la nanomédecine :	95
2	Intérêt clinique de la nanomédecine :	96
2.1	Le processus d'approbation des nanomédicaments :	96
2.2	Résumé d'études pré-cliniques et cliniques de quelques nanoparticules commercialisées :	101
A	Vincristine liposomale non pegylée :	101
B	Doxorubicine liposomale pegylée :	103
C	Le Paclitaxel lié à l'albumine :	105
D	Nanoparticules d'oxyde d'hafnium stimulées par un rayonnement externe :	106
2.3	Résumé d'études réalisées sur d'autres molécules en cours de la phase II/ III : ...	107

A	Nanoparticules inorganiques ex : Aurolase :	107
B	Nanoparticules polymériques:	109
C	Microbulles pour traitement du cancer du sein :	110
D	Nanoparticules pour Immunothérapie :	111
E	Nanoparticules en thérapie combinatoire :	112
3	Challenges et perspectives :	115
3.1	Les défis biologiques.....	115
A	Modulation de la biodistribution	115
B	Franchissement de la barrière biologique :	116
C	Hétérogénéité des maladies humaines et modèles animaux :	116
D	L'interaction entre les défis biologiques	117
3.2	Défis technologiques	118
A	Synthèse à grande échelle	118
B	Optimisation des nanoparticules pour essais cliniques :	118
C	Prédiction de l'efficacité et de la performance des nanoparticules :	120
3.3	Défis de conception des essais cliniques :	120
3.4	Coût élevé :	121
	CONCLUSION GENERALE :	122
	RESUMES.....	124
	BIBLIOGRAPHIE	128

ABREVIATIONS

PA : principe actif

MPS : Système phagocytaire mononuclée

RES : Système réticulo-endothélial

EPR : Perméabilité et rétention augmentées

SDM : système de délivrance de médicaments

CAC : concentration d'agrégation critique

LDL : lipoprotéine à faible densité

CARPA : allergie liée à l'activation du complément

SLN : nanoparticules lipidiques solides

NLC : transporteurs lipidiques nanostructurés

TEL : tétra éthers lipides

SEDDS : système de délivrance de médicaments auto-émulsionnant

PM : micelles polymériques

aAPC : cellules artificielles présentatrices d'antigènes

NTC : nanotube de carbone

MSN : nanoparticules de silice mésoporeuse

SCF : extraction par fluide supercritique des émulsions

CMC : concentration micellaire critique

CVD : dépôt chimique en phase vapeur

LAsis : la synthèse par ablation laser en solution

PCS : spectroscopie de corrélation des photons

LD : diffraction laser

XPS : spectroscopie de corrélation des photons

NCL : institut national du cancer

IND : nouveau médicament expérimental

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

EMA : Agence européenne des médicaments

VLSI : vincristine liposomale non pegylée

VCR : vincristine standard

LAL : leucémie lymphoblastique aigue

LNH : lymphome non hodgkinien

PLD :doxorubicine liposomale pegylée

EPP : Erythrodysthésie palmo-plantaire

SPR : résonnance plasmonique de surface

NIR : rayonnement proche infra-rouge

SCC : carcinome cellulaire squameux

OSCC : carcinome cellulaire squameux orale

BC :cancer du sein

PTX :paclitaxel

PEI :polyéthylèneimine

MDR : multirésistance aux médicaments

DOX :doxorubicine



Le cancer est l'une des principales causes de décès et son traitement reste l'un des plus grands défis dans le monde entier. Dans le moment où la recherche de nouvelles molécules anticancéreuses reste un processus complexe et qui s'étale sur plusieurs années, le développement galénique des molécules déjà existantes occupe une position clé. Dans le cadre de cette approche, Les nanotechnologies constituent un champ de recherche très important, impliquant l'utilisation de nouveaux dispositifs permettant d'étudier la matière au niveau moléculaire ou supramoléculaire : les échelles caractéristiques des nanotechnologies vont de 1 à 100 nanomètres (nm) .À ces échelles, la matière acquiert des propriétés inattendues et souvent différentes de celles des mêmes matériaux à l'échelle micro- ou macroscopique. En terme du développement galénique, les nanoparticules sont les systèmes de délivrance des médicaments issus de la nanotechnologie. Les nanoparticules forment une famille de vecteurs nanométriques qui permettent de véhiculer les principes actifs jusqu'au site d'action dans le cadre d'une thérapie ciblée.

L'objectif de cette revue de littérature est d'identifier et de classifier les différents systèmes de délivrance des médicaments issus de la nanotechnologie (nanotransporteurs) et leur intérêt dans le traitement des cancers.

Le travail sera réparti sur trois parties :

Partie 1 : Cette partie servira d'introduction au sujet. On abordera l'histoire de la pharmacie galénique, l'effet qu'a cette discipline sur la modulation du devenir des médicaments dans l'organisme, des notions de base sur le cancer et la thérapie anticancéreuse aussi bien que des définitions relatives aux nanotransporteurs et au ciblage thérapeutique.

Partie 2 : Dans cette partie, nous allons identifier et classifier les systèmes nanométriques de délivrance des anticancéreux, aborder leurs méthodes de fabrication et de caractérisation.

Partie 3 : Cette partie s'intéressera finalement à l'apport de la nanotechnologie en clinique et les défis à laquelle elle est confrontée.

**PARTIE 1 : LA PHARMACIE
GALENIQUE : DE LA SIMPLE
FORMULATION CONVENTIONNELLE A
LA THERAPIE ANTICANCEREUSE
CIBLEE**

1 HISTOIRE DE LA PHARMACIE GALÉNIQUE :

L'origine du mot « galénique » a fait l'objet de diverses propositions. Quelques exégètes estiment qu'il pourrait venir d'un mot grec, signifiant « calme, calmant », utilisé par Andromaque dans un poème célébrant la thériaque. L'opinion généralement admise est qu'il provient, en réalité, de Galien (Claudius Galenus), médecin grec né à Pergame qui exerça la médecine, au II^e siècle après J.-C., notamment à Rome. Aujourd'hui, le terme galénique est essentiellement associé au mot « pharmacie ». Il est utilisé pour désigner, parmi les disciplines pharmaceutiques, celle qui a en charge l'étude des formes d'administration des médicaments (= formes pharmaceutiques = formes galéniques). Considérée comme la science chargée de la conception et de l'élaboration, sur des bases physico-chimiques et biologiques, des formes pharmaceutiques, puis de la transposition, de la fabrication et du conditionnement industriels des médicaments. Elle recouvre ainsi ce qu'il est convenu d'appeler la biopharmacie, la pharmacotechnie et le génie pharmaceutique (1). La pharmacie galénique avait commencé en fait, par une très longue période artisanale suivie d'une période de progressive industrialisation puis une profonde évolution liée à l'apport des sciences fondamentales et aux progrès de la technologie. Au cours des dernières décennies, la pharmacie galénique a changé de dimension. Jusqu'à la fin des années 1950, la pharmacie n'avait d'yeux que pour les principes actifs (PAs). La forme d'administration était considérée comme une simple présentation et personne n'imaginait qu'elle put intervenir dans l'activité d'un médicament. Le postulat était que la nature et l'intensité des effets biologiques ne dépendaient que de la structure moléculaire du PA. Au cours des années 1950, quelques auteurs osèrent contester ce dogme mais l'influence possible de la forme pharmaceutique ne fut définitivement admise qu'en 1961 après les premiers articles sur la biopharmacie. Désormais partie prenante dans l'optimisation de la qualité d'un médicament, la recherche galénique s'est fortement développée. Des sociétés se sont spécialisées dans ce domaine et dès les années 1970, de nouvelles formes d'administration particulièrement originales sont apparues, systèmes osmotiques pour la voie orale, systèmes transdermiques pour la voie cutanée, systèmes réservoirs pour les voies oculaire et vaginale, etc. Les recherches se sont

poursuivies et les résultats ont montré que le choix d'une forme de délivrance appropriée pouvait contribuer à l'optimisation des qualités fondamentales de tout médicament : amélioration de la biodisponibilité, modulation de la durée d'action, maîtrise du moment et du lieu de l'effet ; amélioration du ratio bénéfice/risque par le biais d'une distribution plus favorable dans l'organisme (2). Ainsi la pharmacie galénique peut contribuer à la modulation du devenir des principes actifs (PAs) dans l'organisme. Et ce en général, en agissant sur deux étapes essentielles, la modulation de la libération et de la distribution des PAs.

2 MODULATION DU DEVENIR DES PRINCIPES ACTIFS DANS L'ORGANISME : ROLES ET ENJEUX DE LA PHARMACIE GALENIQUE

L'administration par une voie quelconque d'une dose unique ou de doses répétées d'un principe actif contenu dans une forme galénique a pour but d'obtenir un effet thérapeutique chez un sujet malade. Cet effet thérapeutique recherché dépend de la concentration en principe actif au niveau du récepteur ou du site d'action. Par ailleurs, entre le moment de l'administration de la forme pharmaceutique et celui de l'obtention de l'effet pharmacologique, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases appelées phases biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique. La phase biopharmaceutique comprend les événements entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite du principe actif (la libération, la dissolution et l'absorption proprement dite du principe actif). La phase pharmacocinétique comprend les étapes suivantes l'absorption (interface avec la biopharmacie), la distribution, le métabolisme et l'élimination du PA et quand à la pharmacodynamie elle concerne l'étude des effets biochimiques, physiologiques et moléculaires des médicaments sur l'organisme et concerne la liaison de ce médicament sur son récepteur. Le long de ces différentes étapes l'enjeu principal de la pharmacie galénique est de promouvoir le rapport bénéfice/risque, exprimé en index thérapeutique (rapport de deux quantités caractérisées, celles de la dose létale 50, soit la quantité de substance entraînant la mort chez 50 % des individus, et de la dose efficace).

2.1 Modulation de la libération :

Formes à libération immédiate, retardée, prolongée et séquentielle sont toutes des formes galéniques à libération modifiée. Le but est de contrôler la vitesse et le lieu de la libération du principe actif par rapport aux formes conventionnelles. Voir figure 1.

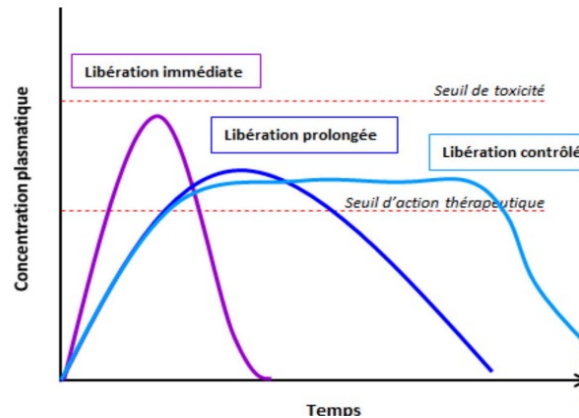


Figure 1: Représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les différents types de libération des PA (3)

Tel, la libération immédiate permet une absorption rapide du principe actif et ainsi un délai d'action réduit. Les formes galéniques utilisées sont des comprimés dispersibles, orodispersibles, effervescents et les lyophilisats oraux.

La libération retardée : La dissolution et l'absorption du principe actif s'effectuent au niveau intestinal. Ces formes empêchent l'irritation gastrique ou la dégradation des principes actifs fragiles à pH acide. Il s'agit majoritairement des formes gastrorésistantes. Les comprimés ou granulés sont recouverts d'un film polymérique, insoluble en milieu acide mais perméable à l'eau en milieu alcalin ou de type lipidique dégradé par les lipases intestinales.

La libération séquentielle (libération à intervalles de temps précis) et prolongée (libération continue du principe actif jusqu'à épuisement) favorisent l'étalement de la libération du principe actif dans le temps afin de maintenir une concentration plasmatique stable et efficace et de réduire également le nombre de prises assurant ainsi une meilleure observance du traitement.

Au-delà, comme précisé précédemment, dès les années 1970, de nouvelles formes d'administration particulièrement originales sont apparues, en voilà quelques exemples ; un

comprimé osmotique à base d'un antihypertenseur alpha-bloquant, la prazosine, qui a permis une importante amélioration de l'observance des patients hypertendus nécessitant une parfaite acceptabilité du traitement connu à vie. En plus d'une moindre survenue des effets indésirables notamment de l'hypotension orthostatique en évitant une libération massive du PA.

Un comprimé muco-adhésif permettant une libération prolongée sur 15 heures du miconazole pour le traitement des candidoses bucco-pharyngées chez les patients immunodéprimés généralement polymédiqués.

Les patchs pour libération prolongée transdermique tel les patchs nicotiniques ou encore pour la voie parentérale, un implant sous-cutanée de Goséréline destiné au traitement du cancer de la prostate ainsi que les inserts dont la pose ne nécessite pas une effraction des barrières biologiques, un insert ophtalmique de Tropicamide et chlorhydrate de phényléphrine qui sera placé sous la paupière inférieure de l'œil concerné et enlevé lorsque la dilatation de la pupille sera suffisante, avant l'opération ou l'examen.

Plus récemment, une nouvelle génération de médicaments dont un des objectifs principaux est de modifier la libération des PAs dans le temps et dans l'espace, voit le jour. Et ce dans le cadre d'une nouvelle discipline appelée nanomédecine, qui se base sur un ensemble de systèmes de délivrance de médicaments submicroniques (dits nanotransporteurs) capables de protéger le principe actif de la dégradation et de contrôler sa libération dans le temps et dans l'espace (3).

2.2 Modulation de la distribution :

Après son administration et son absorption, le ou les principe(s) actif(s) doit atteindre son site d'action. Il s'agit de la « distribution ». (Voir figure 2 et 3). Elle est résumée en deux étapes essentielles ; le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire). La limite principale de cette étape du devenir du médicament dans l'organisme est le manque de spécificité. Une fois dans le compartiment sanguin, le PA arrive dans les différents organes irrigués, chose qui peut être à l'origine d'une toxicité systémique, exprimée sous forme d'effets indésirables.

Des préparations galéniques destinées aux voies locales sont conçues aussi bien pour limiter cette toxicité systémique, diminuer les doses, protéger le PA et augmenter sa disponibilité au niveau du site d'action. Il s'agit des collyres, des ovules, ou des pommades...qui sont des préparations conventionnelles mais qui démontrent par contre, l'amélioration via la formulation galénique de l'index thérapeutique (4).

Les aérosols, une autre forme galénique qui a eu beaucoup de succès dans le traitement de pathologies aussi bien pulmonaires que systémiques. Administrés par voie inhalée, les aérosols avaient permis l'administration de molécules bronchodilatatrices, de l'insuline, du facteur de croissance humain, de la calcitonine ainsi que certains analgésiques (5). Ceci est dû à la capacité du système à libérer une quantité importante de PA directement au niveau du site d'action (si il s'agit de pathologie pulmonaire) avec un minimum d'effets indésirables, en plus d'une très bonne absorption du PA pour le traitement de pathologies systémiques. Une véritable contribution de la galénique en agissant aussi bien sur la forme pharmaceutique que sur son conditionnement primaire, le dispositif d'administration de l'aérosol, dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique.

Plus récemment, une nouvelle notion permettant d'améliorer la distribution du PA dans l'organisme, il s'agit du ciblage thérapeutique. Il se base sur la décoration de la surface de systèmes de délivrance de médicaments nanoparticulaires par des ligands et des groupements de reconnaissance permettant de ne délivrer le médicament qu'à son site d'action particulier.

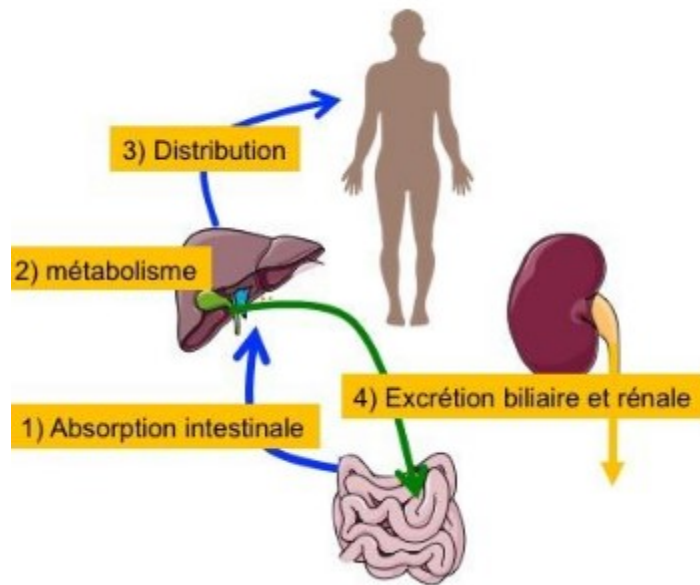


Figure 2: Devenir du médicament dans l'organisme (6)

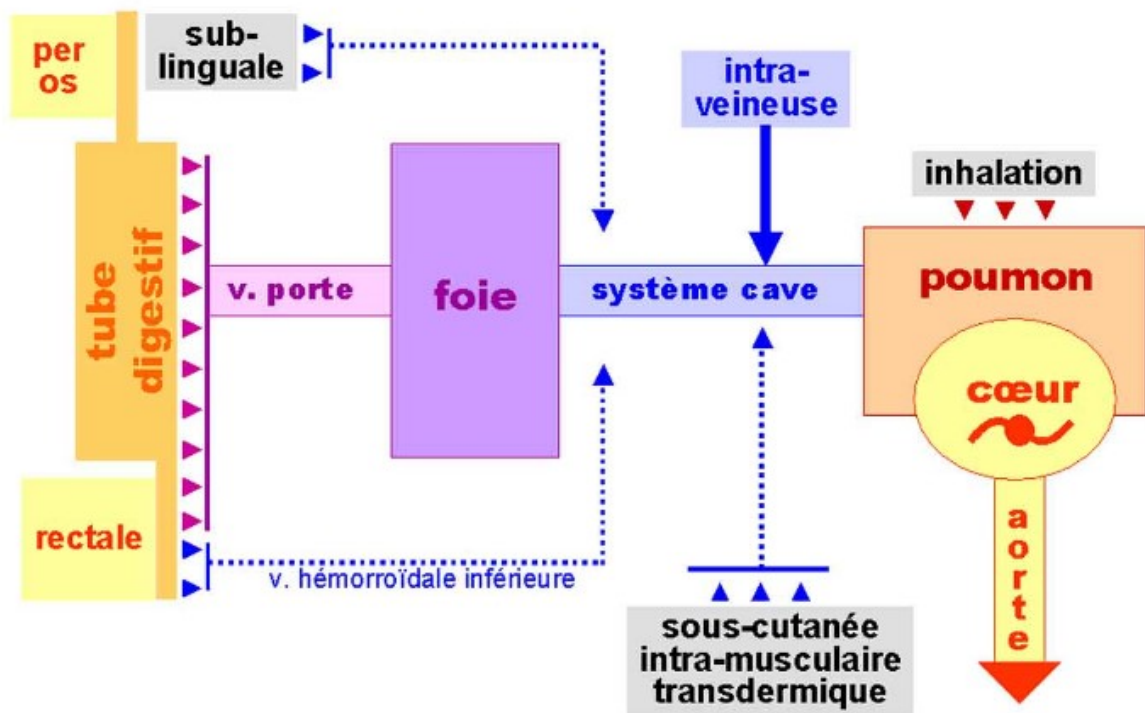


Figure 3: Distribution du médicament selon les différentes voies d'administration (6)

L'objectif de cette revue de littérature est d'identifier et de classer les différents systèmes de délivrance de médicaments de la nanomédecine (nanotransporteurs) et leur application dans le domaine de la thérapie anticancéreuse.

3 POURQUOI LA THÉRAPIE ANTICANCÉREUSE ?

3.1 Quelques données épidémiologiques :

Deuxième cause de décès dans le monde, le cancer fait environ 10 millions de morts par an. Près d'un décès sur six est dû au cancer à l'échelle mondiale. Environ 70 % des décès par cancer surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il arrive fréquemment qu'un cancer soit détecté tardivement ou qu'un patient n'ait pas accès à un diagnostic et à un traitement. Selon les données à disposition, plus de 90 % des pays à revenu élevé offrent des traitements complets, contre moins de 15 % des pays à revenu faible (7). Des données nationales sont représentées dans le tableau suivant.

Tableau 1: Profil du cancer au Maroc 2020 (8).

	Hommes	Femmes	Les deux sexes
Population	18 316 887	18 593 671	36 910 558
Nombre de nouveaux cas	29 171	30 199	59 370
Risque de développer un cancer avant l'âge de 75 ans (%)	16.0	14.5	15,5
Nombre de décès par cancer	20325	14 940	35 265
Risque de mourir d'un cancer avant l'âge de 75 ans (%)	10.8	7.4	9.1
Cas prévalents à 5 ans	54134	72 986	127 120
Top 5 des cancers les plus fréquents à l'exclusion des cancers cutanés non mélaniques (classés par cas)	Poumon Prostate Colorectum Vésicule biliaire Estomac	Sein Col de l'utérus Colorectum Thyroïde Ovaire	Sein,Poumon Colorectum Prostate Lymphome non-hodgkinien

3.2 Cancer et thérapie anticancéreuse :

Le cancer est un groupe de maladies qui impliquent une division cellulaire incontrôlée, une immortalité répliative et une résistance à la mort cellulaire. Les cellules cancéreuses se développent en une masse cellulaire anormale appelée tumeur, à l'exception de cancers hématologiques, où les cellules cancéreuses se développent et se propagent à travers les systèmes sanguin et lymphatique et la moelle osseuse. Les processus cancéreux sont principalement causés par des dommages ou une mutation de proto-oncogènes qui codent pour des protéines impliquées dans l'induction de la prolifération et de la différenciation cellulaires, et des gènes suppresseurs de tumeurs qui codent pour des protéines qui produisent des signaux inhibiteurs de la croissance et / ou stimulent l'apoptose. Des altérations à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur sont nécessaires pour le développement de la tumeur et sont favorisées par des mutations dans les gènes de susceptibilité tumorale, qui codent pour une famille de protéines impliquées dans le contrôle de dommages d'ADN. Les mutations qui initient une tumeur sont sélectionnées par clonage pour favoriser la division cellulaire aberrante et incontrôlée, l'absence d'inhibition de la croissance cellulaire excessive, l'évitement du système immunitaire, le blocage de la mort cellulaire et de la transmission et l'accumulation d'erreurs de matériel génétique. La chirurgie et la radiothérapie sont les traitements les plus efficaces et les plus précieux pour les cancers locaux et non métastatiques, mais sont insuffisants lorsque le cancer s'est propagé dans tout le corps. L'utilisation de médicaments anticancéreux (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies biologiques) est le choix actuel pour le traitement des cancers métastatiques, puisqu'ils sont capables d'atteindre tous les organes du corps via la circulation sanguine (9). Les médicaments chimiothérapeutiques sont basés sur des composés toxiques qui inhibent principalement la prolifération rapide des cellules cancéreuses, mais malheureusement, ils inhibent également la croissance rapide nécessaire pour le maintien des follicules pileux, de la moelle osseuse et des cellules du tractus gastro-intestinal, ce qui conduit aux effets indésirables observés dans les traitements contre le cancer (10). Malgré des progrès importants dans le traitement du cancer, tels que les chimiothérapies combinatoires et adjuvantes, ou l'approbation de médicaments anticancéreux importants, tels que le cisplatine et le paclitaxel ; la destruction aveugle des cellules, et les effets secondaires toxiques des agents chimio thérapeutiques, ont

été pendant de nombreuses années, la seule approche possible pour le traitement de la maladie métastatique. Cette stratégie non spécifique et loin d'être idéale avait changé avec la découverte des réseaux de signalisation cellulaire impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires, ce qui a permis la conception de médicaments affectant spécifiquement ces réseaux, et a ouvert la porte à l'utilisation de la thérapie ciblée, à la fin des années 1990. Les traitements ciblés visent à bloquer les voies de transmission biologiques spécifiques ou les protéines cancéreuses impliquées dans la croissance et la progression de la tumeur, c'est-à-dire les cibles moléculaires (récepteurs, facteurs de croissance, cascades de kinases ou molécules liées à l'apoptose et à l'angiogenèse) qui sont présentes dans les tissus normaux, mais on en trouve surexprimés ou mutés dans les cellules cancéreuses. L'idée de ces thérapies révolutionnaires est soit de bloquer les signaux qui aident les cellules malignes à croître et à se diviser de manière incontrôlable, de produire la mort de cellules cancéreuses au moyen de l'induction de l'apoptose, de stimuler le système immunitaire ou de cibler la délivrance d'agents de chimiothérapie spécifiquement pour les cellules cancéreuses, minimisant la mort des cellules normales et évitant les effets indésirables (11). Les thérapies ciblées peuvent être réalisées par des approches directes qui modifient des événements de signalisation cellulaire spécifiques au moyen d'anticorps monoclonaux ou d'inhibiteurs de petites molécules, ou par des approches indirectes utilisant des cibles moléculaires, surexprimées ou exclusivement exprimées à la surface des cellules tumorales, d'envoyer des molécules cytotoxiques, telles que des agents chimiothérapeutiques, des toxines, des cytokines ou radionucléides qui peuvent être conjugués à des anticorps monoclonaux ou ligands peptidiques via un linker chimique ou inclus dans des nanotransporteurs pour éviter le manque de spécificité de la chimiothérapie conventionnelle, de cette façon, obtenir des concentrations plus élevées de molécules cytotoxiques dans les tumeurs et réduire la toxicité périphérique (12).

4 INTRODUCTION SUR LES NANOTRANSPORTEURS :

4.1 Définition :

Les nanotransporteurs sont des systèmes colloïdaux à échelle nanométrique capables de transporter des médicaments, tels que des principes actifs de faible poids moléculaire ou des

macromolécules (gènes ou protéines), dans le cadre d'une approche indirecte de thérapie ciblée, afin de permettre à ces molécules de viser les sites pathologiques, atteignant une concentration plusieurs fois plus élevée dans ces sites avec une toxicité réduite pour le reste du corps par rapport aux médicaments libres voir figure 4. En plus, les nanotransporteurs protègent le principe actif de la dégradation, réduisent sa clairance rénale, augmentent sa demi-vie dans la circulation sanguine, permettent le contrôle de la cinétique de sa libération, et améliorent sa solubilité(13). On distingue les microparticules des nanoparticules. Le terme microparticule désigne des systèmes de plus de 1 μm alors que nanoparticules est un terme utilisé pour définir des particules submicroniques. La taille des particules est un paramètre fondamental lié au mode d'administration du médicament. Cependant, lorsque le médicament doit être dirigé vers des tissus cibles via la circulation systémique ou à travers la membrane muqueuse, des particules de moins de 500 nm sont nécessaires (14). Les microparticules, sont, notamment utilisés en microembolisation, dont le mécanisme se base sur la réduction du flux sanguin régional par occlusion du lit vasculaire lors de l'administration du médicament vers la tumeur hépatique, le foie étant un organe à flux sanguin élevé, recevant une grande partie du débit cardiaque, conduisant immédiatement au transport du médicament hors de l'organe cible (15).

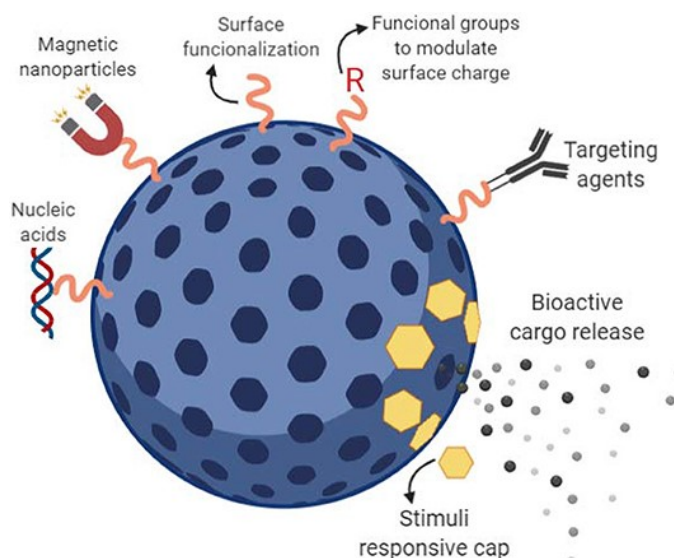


Figure 4: Représentation schématique d'un nanotransporteur avec ligands de ciblage (16)

4.2 Le ciblage thérapeutique :

Malgré les avancées indéniables associées aux administrations locorégionales, la voie I.V reste fondamentale en cancérologie. Comme discuté précédemment, cette voie présente cependant l'inconvénient majeur de ne pas pouvoir contrôler la distribution et le métabolisme des anticancéreux. L'idée de combiner la facilité d'administration I.V avec un ciblage tumoral était donc très séduisante et a conduit à de nombreux travaux expérimentaux dont plusieurs ont débouché sur de nouveaux médicaments. L'amélioration du ciblage d'un médicament correspond en fait à une modification de sa distribution tissulaire. De façon simple, ce ciblage peut être actif ou passif.

A Ciblage passif :

Le ciblage passif par la taille est un des moyens les plus simples pour améliorer la spécificité de fixation par les tissus tumoraux. En effet, l'endothélium des néo-vaisseaux tumoraux présente des caractéristiques uniques, comme la taille des espaces entre cellules adjacentes (liaisons intercellulaires ou desmosomes) ou le diamètre des microvaisseaux. Pour un endothélium vasculaire normal, ces espaces (liaisons dites « serrées ») sont de 1-2 nm pour la majorité des organes et les pores des veinules post-capillaires atteignent 6 nm. Les pores des endothéliums fenêtrés des glomérules rénaux sont de 40-60 nm alors que ceux de l'endothélium sinusoïdal du foie et de la rate atteignent 150 nm. Par contre, dans les endothéliums vasculaires tumoraux, ces espaces sont très distendus, variant de 200 nm à 780 nm en fonction de l'organe (17). De ce fait, les nanoparticules qui ne pourront pas diffuser entre les liaisons serrées des endothéliums vasculaires normaux vers l'espace péricellulaire des tissus sains, pourront s'accumuler facilement dans ceux des tumeurs et libérer ainsi leur contenu de façon sélective. C'est la propriété de perméabilité accrue des tissus tumoraux qui, ensemble avec le mauvais drainage lymphatique des tumeurs, dits effet EPR, permettent l'accumulation passive des nanotransporteurs dans les tissus tumoraux (18). Une représentation schématique de ce phénomène est proposée dans la figure 5.

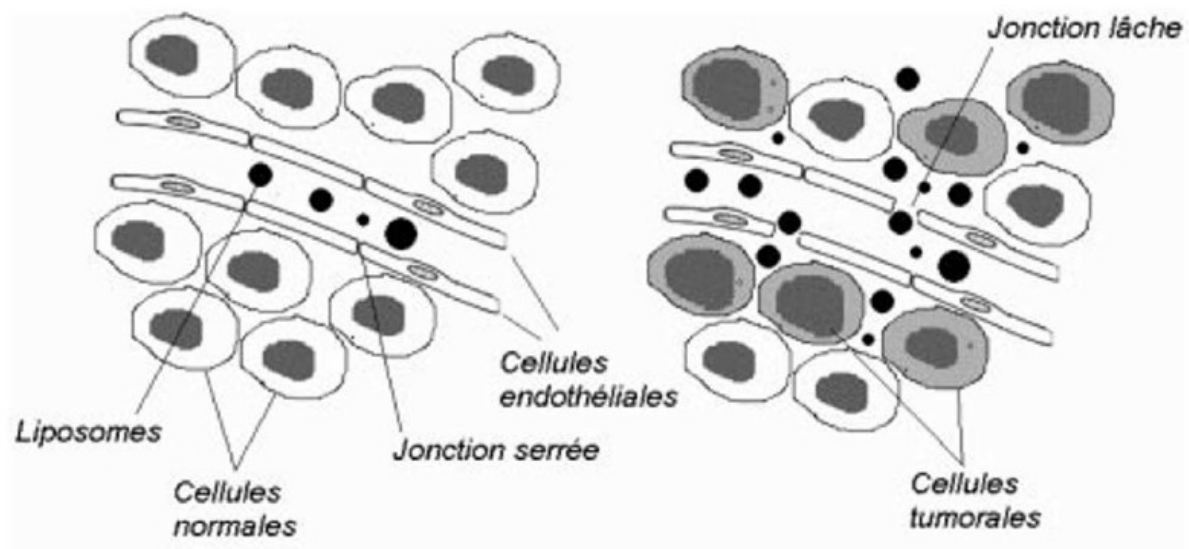


Figure 5: Représentation schématique du mécanisme de sélectivité d'accumulation des nanoparticules contenant un anticancéreux dans les tumeurs vis à vis des tissus normaux (19)

Pour exploiter les singularités de la vascularisation tumorale, les nanotransporteurs doivent avoir une demi-vie de circulation suffisante pour passivement cibler l'environnement tumoral, en évitant l'action du système phagocytaire mononucléé (MPS) pendant leur transport dans la circulation sanguine, et libérant ainsi les médicaments anticancéreux dans le site tumoral. Pour cela, la taille des nanotransporteurs ne doit pas dépasser 400 nm pour s'échapper du MPS et réaliser l'extravasation dans les tumeurs par effet EPR qui est beaucoup plus efficace avec des diamètres inférieurs à 200 nm. De plus, la surface de ces supports nanométriques doit être hydrophile et neutre ou légèrement anionique pour éviter les protéines plasmatiques (opsonines) et retarder l'attaque des macrophages. Ceci est obtenu par la décoration de la surface des supports avec des polymères hydrophiles comme le poly (éthylène glycol) (PEG), ou polymères amphiphiles comme les copolymères synthétiques d'oxyde de polyéthylène (bloc hydrophile) et d'oxyde de propylène (bloc hydrophobe). Il s'agit de nanotransporteurs de deuxième génération (figure 6). En outre, il convient de noter que la surface des vaisseaux sanguins et des cellules contient des constituants chargés négativement qui pourraient repousser les nanotransporteurs dont la surface est chargée négativement, il

faudra donc mieux, utiliser des artifices en surface pour la charger de manière légèrement négative ou positive (20).

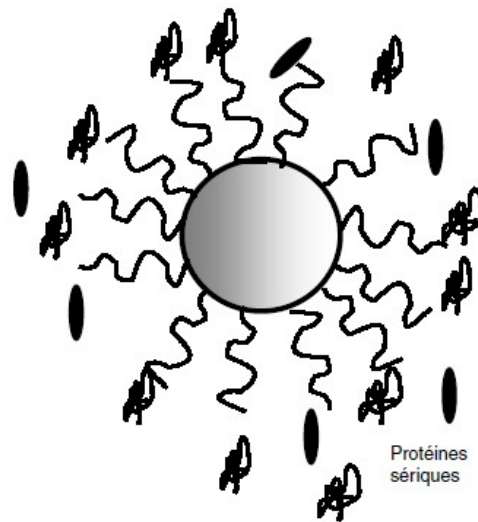


Figure 6: Représentation schématique du concept de réticulation stérique qui évite l'opsonisation et la reconnaissance par les macrophages (vecteurs de 2ème génération) (3)

B Ciblage actif :

On peut obtenir un ciblage actif par la conjugaison de différents fragments, tels que des anticorps monoclonaux, des fragments d'anticorps, des peptides et des facteurs de croissance, à la surface des nanotransporteurs, dits dans ce cas vecteurs de troisième génération, contenant des médicaments de chimiothérapie. En effet, les nanotransporteurs permettent l'adhésion de multiples ligands de ciblage à leur surface en raison de leur rapport surface/volume élevé ; il en résulte de multiples possibilités de liaison aux récepteurs du site cible. Le ciblage actif n'augmente pas l'accumulation des médicaments cytotoxiques dans le site cible, ne délivre pas une quantité plus élevée de médicaments cytotoxiques à la tumeur par rapport aux systèmes ciblés passivement, puisque l'accumulation initiale des nanotransporteurs dans la tumeur repose sur l'effet EPR, avant que le ciblage actif n'ait lieu. Cependant, le ciblage cellulaire actif améliore l'efficacité thérapeutique en diminuant le manque de spécificité et en augmentant l'adhésion aux sites actifs. De plus, la décoration des nanotransporteurs avec des fractions de ciblage surmonte la résistance multiple aux médicaments (MDR), en utilisant des peptides, et évite les limitations du ciblage passif,

puisque l'effet EPR n'est pas produit dans certaines tumeurs hypovasculaires et la perméabilité des vaisseaux sanguins peut varier dans une même tumeur. Les nanotransporteurs à ciblage actif sont capables d'augmenter sur plusieurs plans, l'efficacité antitumorale par rapport aux nanotransporteurs non ciblés (21). La figure 7 ci-dessous résume l'ensemble des mécanismes du ciblage actif et passif.

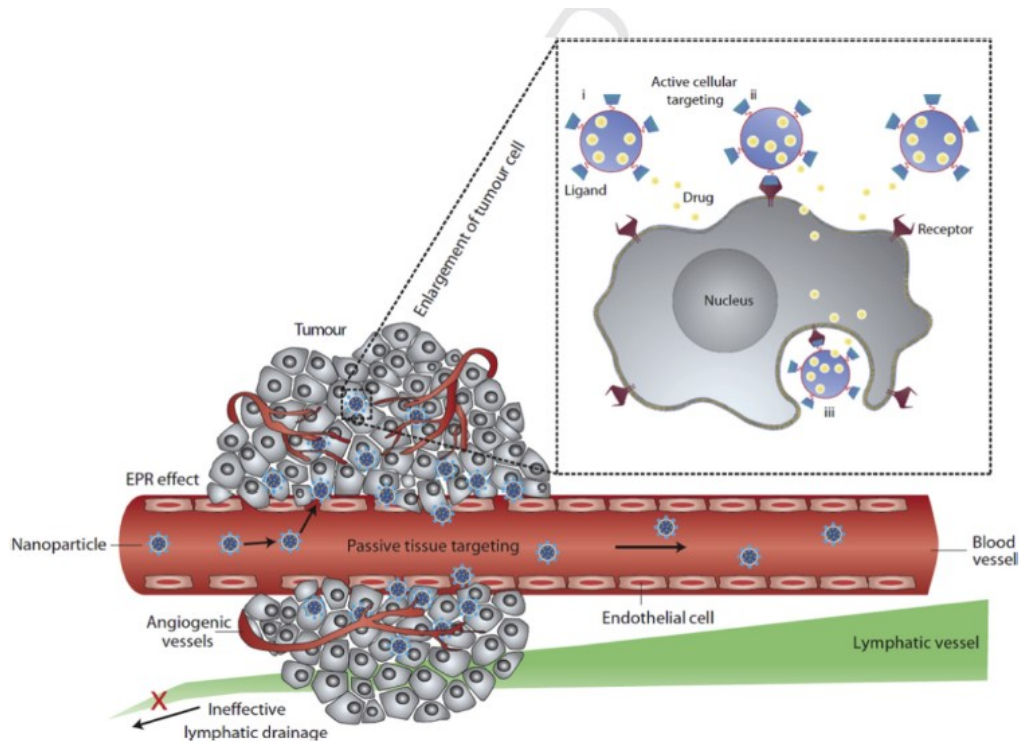


Figure 7: Représentation schématique du ciblage thérapeutique (13)

PARTIE 2 :
LES NANOTRANSPORTEURS COMME
SYSTÈMES DE DÉLIVRANCE DES
MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

1 DÉFINITION DES SDM

D.D.S. est le sigle anglo-saxon utilisé pour *Drug Delivery System*. En français ce terme se traduit par « système de délivrance des médicaments » (S. D. M.) alors que le terme exact devrait être : « système de délivrance des substances actives ». Les S. D. M. font ainsi partie des formes d'administration des médicaments ou des dispositifs médicaux. Doivent, en effet, être considérés comme S. D. M. toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération, dans l'organisme, de la substance pharmacologiquement active. De plus, doit être ajouté à ce domaine tout système capable de favoriser l'observance des patients. Une telle définition fait que les S.D.M. comprennent :

- pratiquement toutes les formes pharmaceutiques sauf, notamment, les comprimés simples, les gélules simples et les solutions injectables, formes dites parfois conventionnelles,
- un certain nombre de dispositifs médicaux tels, par exemple, les stylos injecteurs programmés pour un mode de délivrance approprié, les ciments osseux conçus pour libérer un antibiotique selon une cinétique donnée, les endoprothèses pharmaco-actives(2).

La recherche de systèmes d'administration permettant d'améliorer les modalités d'action d'une substance médicamenteuse n'est pas récente. Dès les années 1930, et en combinant l'insuline au zinc et à la protamine (déplacement du point isoélectrique de l'insuline jusqu'au pH sanguin de 7,4) s'est élaboré l'un des premiers S. D. M. : une suspension injectable d'insuline protamine zinc administrée par voie intra-musculaire et permettant d'accroître la durée d'action de l'hormone. Les années 1970, et notamment la fin de cette décennie, voient la pharmacie galénique franchir un nouveau pas et afficher une nouvelle ambition : celle de contribuer, après l'administration d'un médicament, à une meilleure distribution de la substance active dans l'organisme du patient. Dès le début du XXe siècle, quelques auteurs réfléchissent à la possibilité de diriger spécifiquement les principes actifs vers leur seule cible pharmacologique. Et c'est ainsi qu'est née la nanotechnologie (22). Dans cette partie nous détaillerons donc les systèmes de délivrances de médicaments issus de la nanotechnologie,

aits nanotransporteurs (leur composition, classification, fabrication et caractérisation), étant les S.D.M les plus nouvellement développés avec les technologies les plus avancées.

2 MATÉRIAUX :

Les nanomatériaux destinés à être administrés in vivo chez l'homme ou chez l'animal doivent être constitués de matériaux biodégradables et biocompatibles. Ils doivent pouvoir être éliminés par l'organisme et ne pas induire de réactions toxiques et/ou inflammatoires.

2.1 Les matériaux organiques :

A Les lipides :

Parmi les matériaux possibles, les lipides occupent une place de choix. Ces composants sont retrouvés dans la nature comme constituants des membranes cellulaires. Ils ont été utilisés pour formuler des liposomes et des nanoparticules ou nanocapsules lipidiques. Les lipides utilisés peuvent être des triglycérides, des glycérides partiels, des acides gras, des stéroïdes (cholestérol), des cires, des lipides cationiques... (23) Des exemples sont cités dans le tableau

Tableau 2: Exemples des principaux Lipides utilisés en nanoformulation (24)

Lipides	Exemples
Acides gras	Acide dodécanoïque, acide myristique, acide palmitique, acide stéarique
Monoglycérides	Monostéarate de glycéryle (GMS), hydroxy stéarate de glycéryle, béhénate de glycéryle
Diglycérides	Palmitostéarate de glycéryle, dibéhénate de glycéryle
Triglycérides	Caprylate triglycéride, Caprate triglycéride, Glyceryl tristearate, tristearate, Glyceryl trilaurate , trilaurate Glyceryl trimyristate ,trimyristin, Glyceryl tripalmitate, tripalmitin, Glyceryl, tribehenate ,tribhenin
Cires	Palmitate de cétyle, cire d'abeille
Huiles liquides	Huile de soja,Huile de ricin,huile de sésame,huile de coton,huile de carthame,huile de maïs hydrolysée, acide oléique, triglycérides à chaîne moyenne (TCM) triglycérides capryliques et capriques, alpha-tocophérol / vitamine E, squalène Hydroxy octa-cosanyl, hydroxy stéarate Isopropyl myristate
Lipides cationiques	Stéarylamine (SA), chlorure de benzalkonium, cétrimide, chlorure de cétyl pyridinium, bromure de diméthyl dioctadécyl ammonium (DDAB)

Aussi bien utilisés dans la formulation des nanoparticules lipidiques, notamment les liposomes, on cite les phospholipides, qui sont des composés amphiphiles qui possèdent une tête hydrophile et une queue hydrophobe Figure 8. La tête hydrophile contient un groupement phosphate alors que la queue hydrophobe est composée de chaînes carbonées(25).

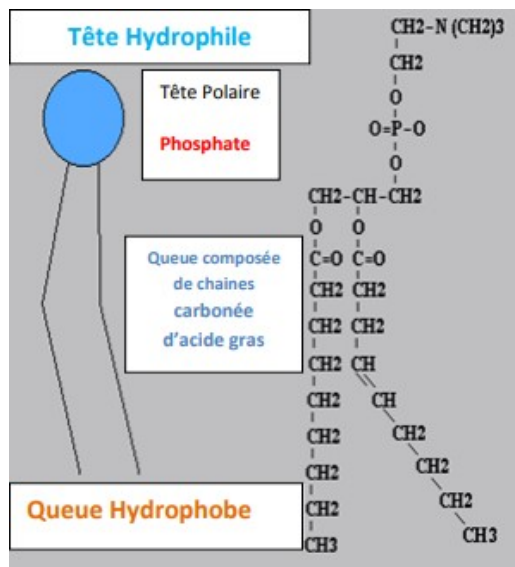


Figure 8: Structure d'un phospholipide exemple de la phosphatidylcholine (25)

Dans des études plus récentes d'immunothérapie anticancéreuse, concernant les vaccins à ARNm, s'est avéré l'intérêt de supports lipidiques à base de lipides cationiques DOTMA (1,2-di-O-octa-décényl-3-triméthylammonium-propane) et DOTAP (1, 2-dioléoyl-3-triméthylammonium-propane), ainsi que le lipide zwitterionique DOPE (1,2-dioléoyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine), qui forment des complexes avec l'ARNm anionique. Voir la figure 9 suivante (26).

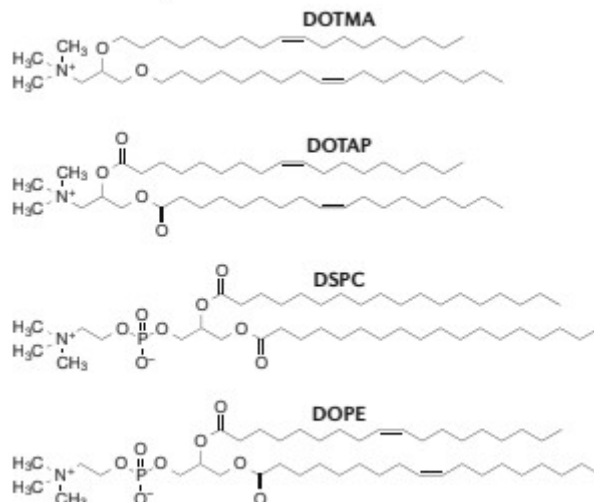


Figure 9: Structure des lipides impliqués dans la formulation des vaccins à ARNm (26)

Bien que les approches utilisant des lipides cationiques aient une efficacité prometteuse, elles sont à la fois toxiques et immunogènes. De plus, la charge positive de ces lipides peut être annulée par adsorption de protéines sériques anioniques, réduisant ainsi la délivrance d'acide nucléique intracellulaire. Afin de surmonter les défis rencontrés dans l'utilisation des lipides cationiques pour les immunothérapies à base d'ARNm, des matériaux de type lipidique ionisables (figure 10) ont été conçus pour réduire les effets secondaires toxiques des lipides cationiques tout en conservant leurs caractéristiques de transfection (26).

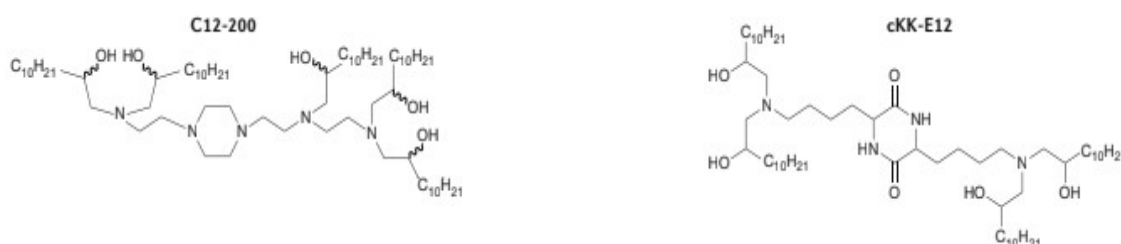


Figure 10: Structure des lipides ionisables C12-200 et ckk-E12 (26)

Une autre classe de lipides, ceux-ci étant modifiés. Les bolaamphiphiles (figure 11), également appelés détergents bolaformes, amphiphiles à deux têtes et amphiphiles bipolaires, se composent de deux groupes de tête hydrophiles reliés aux extrémités d'un squelette

hydrophobe. Le nom a son origine dans le mot «bola» qui signifie une arme composée d'une longue corde ou d'une lanière avec des boules de métal lourd à l'extrémité utilisée pour lancer et emmêler le bétail (27).

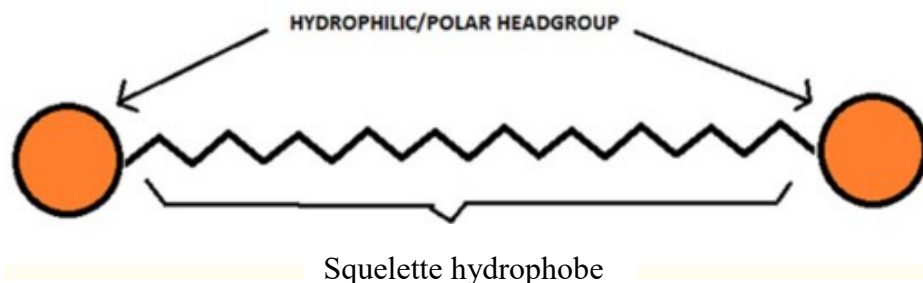


Figure 11: Représentation schématique des bolaamphiphiles (27)

Les bolaamphiphiles sont composés de deux groupes de tête polaire séparés par un, deux ou trois longs espaceurs hydrophobes qui sont principalement des chaînes alkyle, et peuvent même être des stéroïdes ou des porphyrines. Les deux groupes hydrophiles sur un bolaamphiphile peuvent être ioniques ou non ils peuvent être identiques ou différents les uns des autres. En général, les membranes composées de bolaamphiphiles sont connues pour posséder moins de perméabilité et une meilleure durabilité par rapport aux lipides monopolaires. À elles seules, les bolaamphiphiles forment des membranes monocouches contrairement aux phospholipides connus pour former des vésicules bicouches. Les bolaamphiphiles possèdent une solubilité aqueuse accrue et donc une concentration d'agrégation critique (CAC) augmentée dans la gamme de 10^{-4} à 10^{-6} M beaucoup plus élevée par rapport aux phospholipides (10^{-8}) (27).

B Les lipoprotéines :

Les lipoprotéines en tant que systèmes d'administration de médicaments deviennent un domaine de recherche attrayant et elles sont considérées comme d'excellents candidats pour l'administration ciblée de médicaments à divers tissus. Le besoin élevé de LDL par les cellules malignes et donc la surexpression des récepteurs LDL peut être utilisé pour développer un nouveau système de délivrance de médicament ciblé. Les cellules en croissance ont besoin de cholestérol pour construire les membranes cellulaires. Ils acquièrent le

cholestérol via une synthèse de novo et une absorption médiée par les récepteurs de haute affinité des lipoprotéines de faible densité (LDL). De nombreux types de cellules tumorales présentent un niveau plus élevé d'absorption de LDL par une surexpression de récepteurs par rapport aux tissus normaux correspondants. L'augmentation de l'activité des récepteurs LDL dans les cellules cancéreuses serait due à une forte demande de cholestérol pour la croissance cellulaire et / ou à un mécanisme directement lié à la transformation cellulaire. Le LDL a donc été proposé comme vecteur potentiel d'agents chimiothérapeutiques. (28) Une représentation schématique de la structure est représentée dans la figure 12.

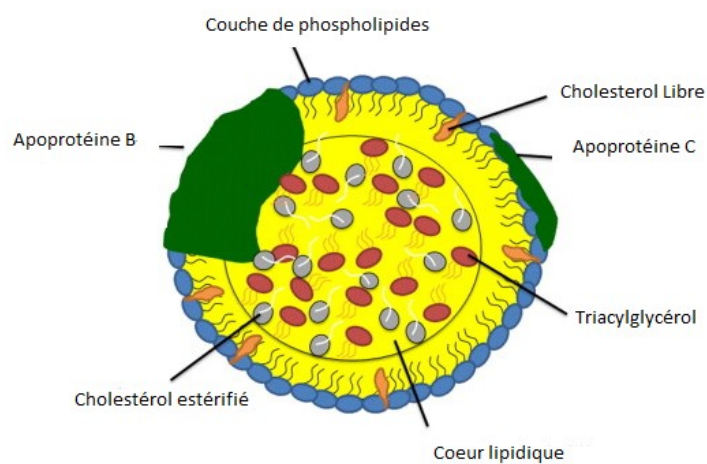


Figure 12: Structure d'une Lipoprotéine (29)

C Les polymères :

Outre les lipides, quelques polymères répondent aux critères de sélection déjà mentionnés. On peut les classer selon leur origine :

-Polymères naturels : Quelques (protéines, polysaccharides) ont été utilisés pour concevoir des nanomatériaux destinés à des applications thérapeutiques afin de transporter des principes actifs. On note principalement l'alginate, la gélatine, le chitosane, l'albumine, l'héparine et l'acide hyaluronique.

-Polymères synthétiques : sont largement utilisés dans le domaine de la nanoformulation. Les tableaux 3 et 4 présentent une liste de quelques polymères issus de la synthèse chimique qui

sont très souvent proposés pour formuler des systèmes de vectorisation de principes actifs ou de diagnostic. Deux exemples de structures sont représentés dans les figures 13 et 14.

Ou selon leur rôle :

-Polymères à rôle structurel : Ils définissent la morphologie du vecteur. C'est généralement le cas pour les polymères de poly (acide lactique) et leurs copolymères avec l'acide glycolique, les poly(cyanoacrylate d'alkyle), la poly(epsilon-caprolactone) et les poly(glutamate de benzyle).

-Polymères à rôle fonctionnel : Ils peuvent être utilisés pour décorer la surface du vecteur, comme matériaux d'enrobage. Dans cette catégorie de polymères, on trouve très souvent le poly (éthylène glycol) (PEG) et le chitosane (30). Un résumé d'un ensemble de polymères utilisés dans la formulation des nanoparticules est représenté dans le tableau suivant.

Tableau 3: Polymères synthétiques les plus répandus dans la nanoformulation (31)

Polymère	Famille	Dégradation	Produits de dégradation	Elimination
Acide Poly(lactide-co-glycolide)	Polyester	Hydrolyse de la liaison ester. Réaction en masse autocatalytique	Acide lactique Acide glycolique	Voies métaboliques ou excrétion rénale T1/2 plusieurs jours à quelques semaines
Poly(cyanoacrylate d'alkyle)	Acrylate	Hydrolyse enzymatique de la liaison ester latérale (estérases sériques, lysosomiales et pancréatiques)	Acide poly(cyanoacrylique) + alcool aliphatique)	Excrétion rénale T1/2 quelques heures
Poly(ε-caprolactone)	Polyester	Hydrolyse de la liaison ester. Réaction en masse autocatalytique	Caprolactone	Excrétion rénale T1/2 > 1 an
Poly(benzyl glutamate) Poly(acide malique)	Poly(amino acide)	Hydrolyse de la liaison peptidique	Glutamate de benzyle Acide malique	Non déterminé
Poly(éthylène glycol) (PEG)	Poly(éther)	Non dégradé in vivo	PEG	Excrétion rénale

En raison de leur localisation à la surface des nanovecteurs, ces polymères peuvent contrôler les interactions avec les composants du milieu vivant et jouent donc un rôle majeur dans l'adressage du vecteur jusqu'à sa cible biologique. D'autres polymères fonctionnels d'intérêt sont sensibles à des modifications de pH, de température, ou à la présence de certains ions dans le milieu environnant. Une faible variation d'un de ces facteurs engendre une modification importante de la conformation du polymère qui peut ainsi être mise à profit pour contrôler la libération du principe actif associé au vecteur. Par exemple, le poly (acrylamide-*n*-isopropyle) est un polymère thermosensible utilisé pour créer des nanosystèmes qui répondront à une modification de la température du milieu environnant(30). Le tableau ci-après donne des exemples de monomères les plus couramment utilisés dans la fabrication des hydrogels.

Tableau 4: Monomères synthétiques les plus couramment utilisés dans la fabrication des hydrogels (32)

Polymère	Nature
Hydroxyéthyl méthacrylate (HEMA)	Anionique
N-vinyl-2-pyrrolidone(NVP)	Anionique
Acétate de vinyl (VAc)	Neutre
Acide acrylique (AA)	Anionique
Acide méthacrylique (MAA)	Anionique
Éthylène glycol diacrylate/diméthacrylate (EGDA/EGDMA)	Neutre

Actuellement, la formulation des nanomédicaments tend à mettre en œuvre des copolymères qui associent des séquences de polymères structurants et des séquences de polymères fonctionnels.

Les polymères les plus complexes associent :

-une séquence structurelle permettant l'encapsulation du principe actif

- une séquence fonctionnelle sensible au milieu environnant ;
- une séquence fonctionnelle chargée de contrôler les interactions du vecteur avec son milieu environnant afin de le guider jusqu'à la cible biologique (31).

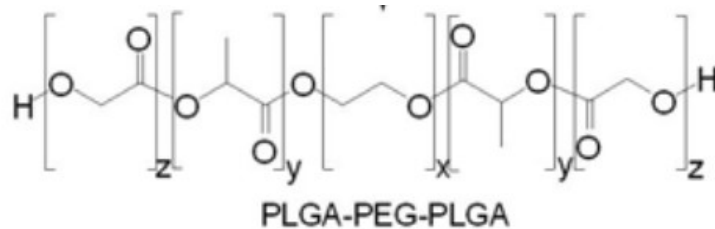


Figure 13: Exemple d'un copolymère associant le PEG et le PLGA (33)

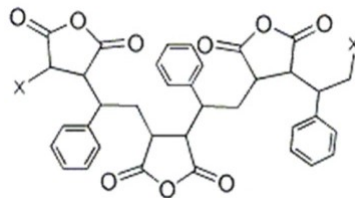


Figure 14: Copolymère Styrene anhydride maléique utilisé dans les conjugués Polymère protéine (34)

2.2 Les matériaux Inorganiques :

D'autres nanoparticules sont dites inorganiques, dont la formulation est basée sur des métaux et leurs oxydes. Les tableaux 5 et 6 montrent les différents éléments utilisés avec certaines de leurs propriétés. Egalement, la silice mésoporeuse rentre largement dans la fabrication de nanoparticules. Elle possède des propriétés uniques, notamment une grande surface spécifique et une distribution étroite de taille de pores. Elle peut être facilement fonctionnalisée et est biocompatible, ce qui en fait d'elle une candidate idéale pour des applications biologiques (35).

Tableau 5: Les métaux utilisés dans la formulation des nanoparticules inorganiques (36)

Métaux	
Elément	Propriétés
Aluminium	Haute réactivité, sensible à l'humidité, à la chaleur et au soleil, grande surface
Fer	Réactif et instable, sensible à l'air (oxygène) et à l'eau
Argent	Absorbe et disperse la lumière, stable, antibactérien, désinfectant
Or	Interactif avec la lumière visible
Cobalt	Instable, magnétique, toxique, absorbe les micro-ondes
Cadmeium	Semi-conducteur d'électricité, insoluble
Plomb	Toxicité élevée, hautement stable
Cuivre	Conductivité thermique et électrique très élevée, solides hautement inflammables
Zinc	Antibactérien, anticorrosif, antifongique, filtrage UV

Tableau 6: Oxydes de métaux utilisés dans la formulation des nanoparticules inorganiques (36)

Oxydes de métaux	
Elément	Propriétés
Oxyde de fer	Réactive et instable
Dioxyde de silicone	Stable, moins toxique, capable de fonctionnaliser de nombreuses molécules
Oxyde de Zinc	antibactérien, anticorrosion, antifongique et filtrage UV
Oxyde de cérium	Antioxydant, faible potentiel de réduction
Oxyde d'aluminium	Réactivité accrue, sensible à l'humidité, à la chaleur et au soleil, grande surface

3 CLASSIFICATIONS:

Les systèmes de délivrance de médicaments peuvent être classifiés selon différents critères ; leur structure (particulaire, vésiculaire ou moléculaire), composition (polymérique ou lipidiques ou inorganique), taille (microparticules ou nanoparticules), forme (sphérique ou tubulaire) , la masse (creuse ou capsule, pleine ou sphère), la cible (organe, tissus ou cellules), le ciblage (passif ou actif), la structure de leur surface (1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération) Dans ce projet on se base principalement sur la composition pour classifier. Le tableau suivant présente différentes manières de classifier les systèmes de délivrance des anticancéreux.

Tableau 7: Classification des vecteurs selon différents critères

Génération	1^{ère}	2^{ème}		3^{ème}
Cible	Organes	Tissus		Cellules
Diamètre	>1µm (micro)	<1µm (nano)		<1µm (nano)
Vecteurs	Microcapsules Microagrégats	Passifs : Liposomes Nanosphères Nanocapsules	Actifs : Liposomes Nanosphères Nanocapsules sensibles au milieu environnement	Anticorps monoclonaux Support moléculaire Support particulaire Glycoprotéines
Mécanisme	Embolisation Passif	Capture par le système de phagocytes mononuclées		Reconnaissance spécifique

3.1 Les systèmes organiques :

A Les systèmes lipidiques:

A.1 Les liposomes:

Les liposomes sont des systèmes vésiculaires, d'une taille qui varie généralement en diamètre moyen de 50 à 250 nm pour les vésicules administrées par voie systémique(28). Ils sont composés d'une bicouche (liposome unilamellaire) ou plusieurs bicouches (liposomes multilamellaires) de phospholipides organisés en phase lamellaire et délimitant un ou plusieurs compartiments aqueux (voir figure 15 et 16). Des principes actifs hydrophiles peuvent être encapsulés dans le noyau aqueux, les principes actifs hydrophobes peuvent être piégés au niveau de la bicouche. En plus des caractéristiques de chargement de médicaments amphiphiles, ces structures présentent des propriétés supplémentaires telles que la biocompatibilité et des profils presque biologiquement inertes chez la plupart des patients, ne provoquant pas de réactions antigéniques ou toxiques dans un pourcentage élevé de cas. Cependant, l'injection intraveineuse de médicaments liposomaux peut provoquer la soi-disant «Allergie liée à l'activation du complément» (CARPA), une toxicité immunitaire aiguë induite par le médicament qui se manifeste par des réactions d'hypersensibilité (37). Les liposomes présentent un temps de circulation sanguine long, qui peut être augmentée par la conjugaison des PEG à la surface des liposomes (liposomes furtifs). Ils ont la propriété de protéger leur partie interne des influences extérieures telles que la dégradation enzymatique ou le métabolisme prématuré. Ces nanoparticules présentent cependant quelques limites, telles que des problèmes de stabilité et de reproductibilité industrielle, des difficultés de stérilisation, l'oxydation de phospholipides et le contrôle limité de la libération du médicament par les formulations conventionnelles qui ont des profils de libération en rafales rapides, étant possible d'améliorer ce comportement par des stratégies comprenant la libération de médicament thermosensible, sensible au pH et déclenchée par ultrason ou par l'adjonction d'anticorps monoclonaux à leurs surfaces (38). (immunoliposomes voir la figure 17).

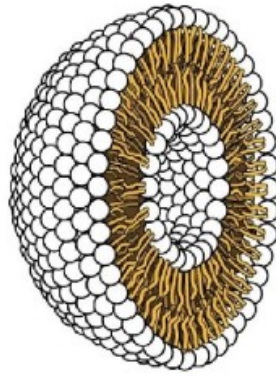


Figure 15: Représentation schématique d'une coupe transversale d'un liposome (36)

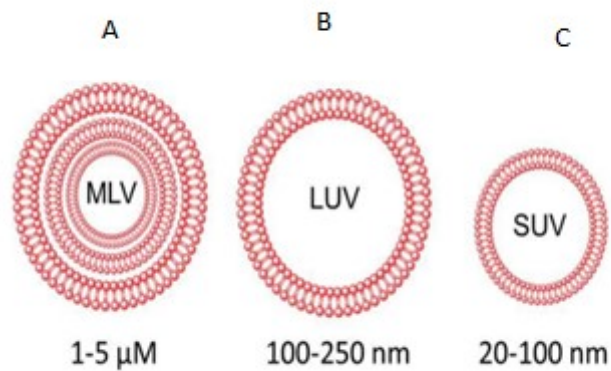


Figure 16: Classification des liposomes basée sur la lamellarité (39)

(A) Les vésicules multilamellaires (MLV) sont composées de nombreuses bicouches lipidique et ont une taille de 1 à 5 μm . (B) La grande vésicule unilamellaire (LUV) est dans la gamme de taille de 100-250 nm avec une seule bicouche lipidique. (C) Les petites vésicules unilamellaires (SUV) consistent en une seule bicouche entourant la phase aqueuse d'une taille de 20-100nm (39).

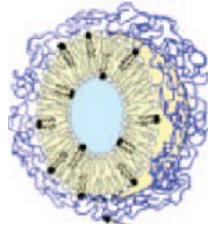


Figure 17: Représentation schématique d'un liposome furtif (31)

A.2 Les nanocapsules et nanosphères lipidiques :

Les nanocapsules sont des systèmes vésiculaires dans lesquels un médicament est confiné dans une cavité entourée d'une membrane, tandis que les nanosphères sont des systèmes matriciels dans lesquels le médicament est physiquement et uniformément dispersé. Comme illustré dans la figure 18.

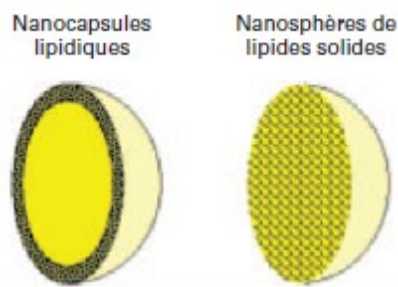


Figure 18: Représentation schématique d'une nanocapsule et d'une nanosphère lipidiques (31)

A-2-1- Les nanoémulsions :

La formulation des nanocapsules et nanosphères lipidiques repose sur la formulation de nanoémulsions. Il s'agit généralement d'émulsions d'huile dans l'eau (H/E) dont les fines gouttelettes d'huile (< 50nm) incorporent des principes actifs hydrophobes (Figure 19). Cette faible taille a permis de les utiliser pour le transport et la délivrance de médicaments par voie systémique (40).

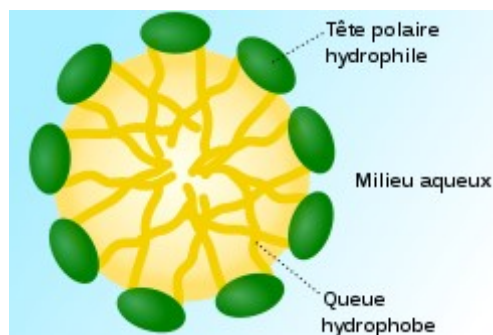


Figure 19: Représentation schématique d'une nanoémulsion lipidique (41)

La particularité principale des nanoémulsions est leur taille, qui leur acquiert des propriétés particulières, parmi les plus intéressantes dans notre cas, on peut citer leur grande stabilité, leur relative transparence, et la possibilité de les stériliser par simple filtration. Les avantages en thérapeutique des nanoémulsions comprennent la sécurité toxicologique ainsi que la possibilité d'une production à grande échelle par homogénéisation à haute pression (42). Cependant, La possibilité d'une libération contrôlée de médicament à partir des nanoémulsions est limitée en raison de la petite taille et de l'état liquide du support. Pour la plupart des médicaments, une libération rapide du principe actif sera observée. L'utilisation donc de lipides solides au lieu d'huiles liquides est une idée très intéressante pour obtenir une libération contrôlée de PA, car la mobilité du médicament dans un lipide solide devrait être considérablement inférieure à celle d'une huile liquide (43).

A-2-2- Les nanoparticules lipidiques solides :

Les nanoparticules lipidiques solides SLN (Solid Lipid Nanoparticles) ont alors été proposées pour passer outre les limitations classiques des nanoémulsions. De structure identique aux nanoémulsions, ces systèmes se singularisent par l'utilisation de lipides cristallins pour former le cœur des particules, ce qui leur confère un caractère solide. Ce sont des particules colloïdales de taille submicronique, d'un diamètre compris entre 50 et 1000 nm. Ils sont constitués d'une matrice lipidique solide à température physiologique, de tensioactifs et, dans certaines occasions, de co-surfactants (44) (figure 20).

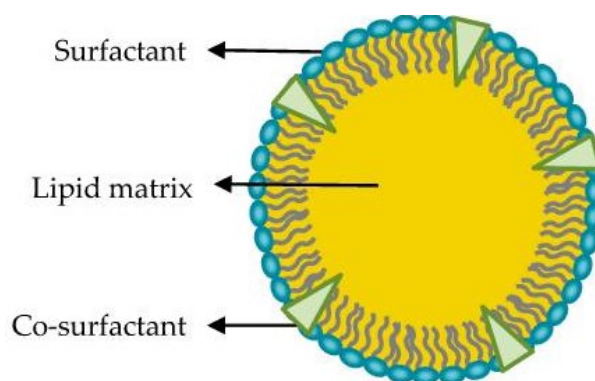


Figure 20: Représentation schématique d'une nanoparticule lipidique solide (45)

Une caractéristique des SLN, liée à la solidification des lipides après la production de nanoparticules, est que selon la nature de la matrice lipidique et la méthode de production, certaines nanoparticules peuvent cristalliser dans plus qu'une espèce cristalline. Par conséquent, dans un processus de recristallisation, différentes formes polymorphes peuvent être générées en conduisant à différentes structures internes (figure 21). Ces formes polymorphes ne sont pas stables à long terme et, après un certain temps, les structures cristallines lipidiques peuvent être transformées en produisant des structures plus stables (44). Ces transitions polymorphes postproduction possibles sont l'une des principales préoccupations concernant la stabilité au stockage des SLN. En effet, les transitions polymorphes ajoutent une hétérogénéité structurelle qui empêche la production et la caractérisation du système défini, qui est nécessaire pour répondre aux normes pharmaceutiques. De plus, les modifications de la structure cristalline peuvent réduire l'espace pour accueillir les molécules de médicament, conduisant ainsi à l'expulsion du médicament et en diminuant l'efficacité de piégeage du médicament. De plus, ces transformations peuvent altérer les principales caractéristiques des nanoparticules telles que la taille ou la forme (46).

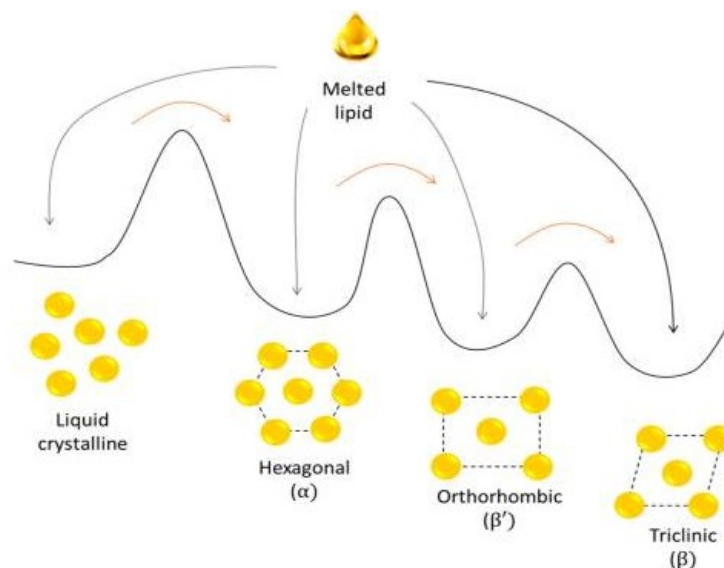


Figure 21: Représentation schématique des formes cristallines que peuvent prendre les nanoparticules lipidiques solides (45)

La solidification des lipides permet d'obtenir un relargage prolongé des molécules encapsulées par diffusion. Cependant, les taux d'encapsulation effectifs sont généralement plus faibles qu'avec les nanoémulsions car la cristallisation des lipides conduit généralement à l'expulsion d'une grande partie des molécules initialement encapsulées (45).

A-2-2- Les vecteurs lipidiques nanostructurés NLC (nanostructured carriers) :

Les NLC sont des générations modifiées de SLN qui présentent un mélange de phase solide et liquide (huile) formant une matrice sans forme, ce qui améliore la stabilité et la capacité de chargement. Les NLC montrent des contrastes avec les SLN: plus de capacité de chargement pour certains médicaments, un peu moins d'eau dans la dispersion, empêchement ou minimalisation de l'expulsion du médicament pendant le stockage, mais aucune différence significative n'a été signalée entre la biotoxicité des SLN et des NLC. Trois formes de structure pour les NLC ont été présentées. La première classe est le type imparfait, des conditions spécifiques dans la procédure de cristallisation conduisent à une situation extrêmement désordonnée. Structure de matrice lipidique imparfaite présentant un espace entre les chaînes d'acides gras de triglycérides dans le cristal et augmentant ainsi la capacité

des médicaments à entrer dans la matrice. La deuxième classe est de type amorphe (matrice non cristalline), c'est un type de NLC qui n'a pas de structure cristalline et empêche ainsi l'expulsion du médicament chargé. La troisième classe c'est des NLCs multiples d'huile dans cire dans eau, dans cette classe la solubilité du médicament dans les lipides liquides est plus élevée que dans les lipides solides (47).

A.3 Les Bolasomes :

Malgré leurs avantages nombreux, l'utilisation des liposomes par voie orale reste limitée. Ces derniers présentent des instabilités dans le tractus gastro-intestinal humain. En particulier, les conditions acides, l'influence des sels biliaires et des enzymes conduisent généralement à une déstabilisation des liposomes phospholipidiques classiques, et donc à la fuite de médicaments encapsulés. Il va falloir donc stabiliser les liposomes pour pouvoir les utiliser par voie orale, ce qui était à l'origine de l'apparition de nanosystèmes appelés bolasomes(48). Les bolaamphiphiles ou les tétraéthers lipides (TEL) sont retrouvés dans la nature chez les archées, représentant le troisième domaine de vie, ils prolifèrent dans des conditions de vie extrêmes en raison de la stabilité exceptionnelle de leur membrane cellulaire. L'intérêt de l'utilisation des TEL est donc, la contribution en particulier à la stabilisation des membranes contre des concentrations élevées en sel, des pH bas et des températures élevées. Les bolasomes sont des vésicules de taille comprise entre 25 et 120 nm d'une architecture vésiculaire compacte. En milieux aqueux, ces lipides sont notamment capables de former des vésicules monocouches. Le caractère bipolaire des bolas assure à la monocouche formée des propriétés surfaciques internes et externes différentes et modulables (en opposition aux liposomes dont les deux faces sont identiques (27). Cette ambivalence avait été exploitée pour façonner des vecteurs répondant aux critères de la vectorisation de principes actifs. Exemple : chargées positivement, les bolaamphiphiles peuvent complexer l'ADN et transporter ce contenu jusqu'à un site d'action dont la reconnaissance est assurée par un ligand greffé, cette fois-ci, à la surface extérieure du bolasome. Les bolasomes présentent une faible perméabilité aux petits ions, ce qui est important en particulier pour une application orale en ce qui concerne l'environnement acide de l'estomac, et ils peuvent améliorer considérablement la biodisponibilité des médicaments encapsulés après administration orale (49).

A.4 Conjugués lipides médicaments :

En utilisant la chimie de bioconjugaison développée par les biochimistes, les lipides ont été associés de façon covalente à des principes actifs, souvent hydrosolubles, dans le but d'augmenter leur caractère lipophile. Ces bioconjugués lipidiques assurent aux molécules associées une plus grande stabilité en milieu biologique, une diminution de leur toxicité, ou encore une distribution dans l'organisme différente des molécules parentes initiales. La liaison mise en place entre le lipide et la molécule active doit se cliver dans des conditions biologiques appropriées (action enzymatique), afin que cette dernière puisse assurer son activité biologique intrinsèque. Cette approche a été appliquée, comme seconde chance de vectorisation, à des molécules peu solubles et difficilement administrables chez l'Homme comme le paclitaxel. Toutefois, les bioconjugués en tant que tels ne forment généralement pas de structures auto-assemblées et doivent être incorporés dans des systèmes plus complexes, tels que des nanoparticules polymériques ou lipidiques, afin de promouvoir leurs propriétés pharmacocinétiques une fois injectés (19). Il faut cependant citer le concept particulier de la « squalénisation » développé par l'équipe de Couvreur. Le squalène, couplé à des molécules actives, s'auto-associent spontanément sous forme de nanoparticules (de 60 à 300 nm) en milieu aqueux (figure 22). L'organisation supramoléculaire de forme hexagonale, a permis l'encapsulation de certains agents anticancéreux (cisplatine ou paclitaxel). Les taux de charge en principes actifs dans cet arrangement très organisé sont élevés (de l'ordre de 30 à 50 %) comparés aux analogues lipidiques tels que les liposomes (3 à 8 %) ou les nanoémulsions (8 à 10 %) (31).

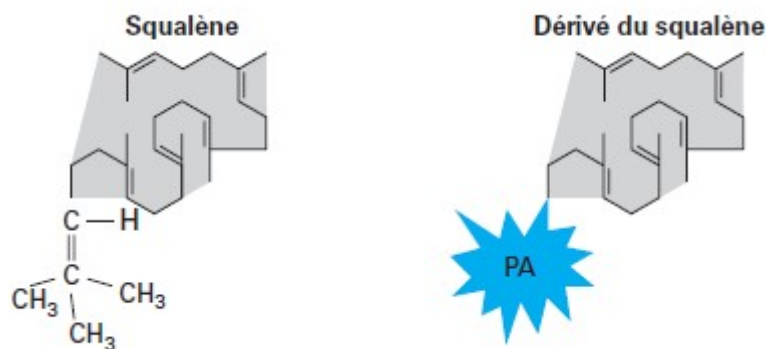


Figure 22: Schéma général de la structure chimique du squalène et d'un principe actif (PA) modifié par greffage d'un dérivé du squalène. (31)

A.5 Systèmes auto-émulsionnants :

Identifiés sous le sigle anglais SEDDS (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems), ces vecteurs sont dédiés à l'administration orale de principes actifs lipophiles. Leur formation repose sur l'auto-assemblage spontané des ingrédients soumis à une agitation faible en présence d'un milieu aqueux en vésicules de 200 nm à 5 μ m. Ces systèmes présentent les avantages suivants : Amélioration de la biodisponibilité orale permettant une réduction des doses, des profils d'absorption de médicaments meilleurs, une protection du médicament de l'environnement hostile de l'intestin, Chargement en médicament élevé et possibilité de forme posologique liquide ou solide. Pourtant ils présentent certaines limites dont le manque de bons modèles prédictifs in vitro pour l'évaluation de ces formulations. Les méthodes de dissolution traditionnelles ne fonctionnent pas, car ces formulations dépendent potentiellement de la digestion avant la libération du médicament. Par contre pour imiter cela, un modèle in vitro simulant les processus digestifs du duodénum a été développé. La figure 23 suivante représente schématiquement l'auto-assemblage d'un système auto-émulsionnant in vivo chez l'homme (50).

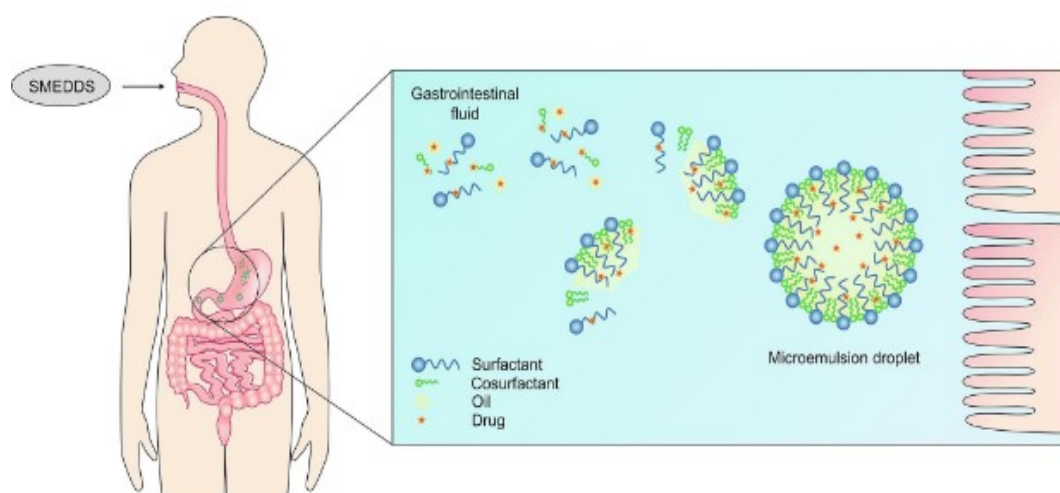


Figure 23: Représentation schématique de l'auto-assemblage d'un système auto-émulsionnant in vivo chez l'homme (51)

A.6 Les nanocellules :

Chaque nanocellule mesure entre 120 et 200 nm de diamètre et peut être considérée comme «un ballon dans un ballon» (figure 24). À l'intérieur de chaque nanocellule se trouve un principe actif lié de manière covalente à un polymère, et à la surface de chaque cellule se trouve une couche lipidique contenant un médicament anti-angiogénique (52). Les nanocellules permettent donc l'administration séquentielle de deux agents thérapeutiques différents avec des modes d'action différents ou des pharmacocinétiques différentes.

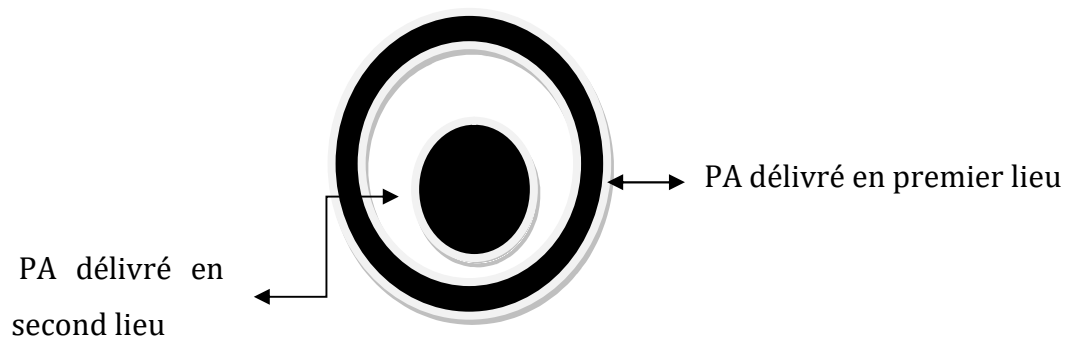


Figure 24: Représentation schématique d'une nanocellule.

B Les nanoparticules polymériques :

B.1 Nanocapsules et nanosphères polymériques :

Ils sont définis comme des systèmes colloïdaux biodégradables qui comprennent des particules polymériques sphériques ou vésiculaires de taille nanométrique qui se situe entre 100 et 500 nm. Où les médicaments cytotoxiques peuvent être encapsulés ou piégés physiquement ; dans une matrice polymérique (nanosphères) ou piégés dans une cavité entourée par une membrane polymérique (nanocapsules), étant également possible de conjuguer le médicament anticancéreux à la surface ou au coeur des particules (53). La structure schématique d'une nanocapsule versus une nanosphère sont représentés dans la figure suivante.

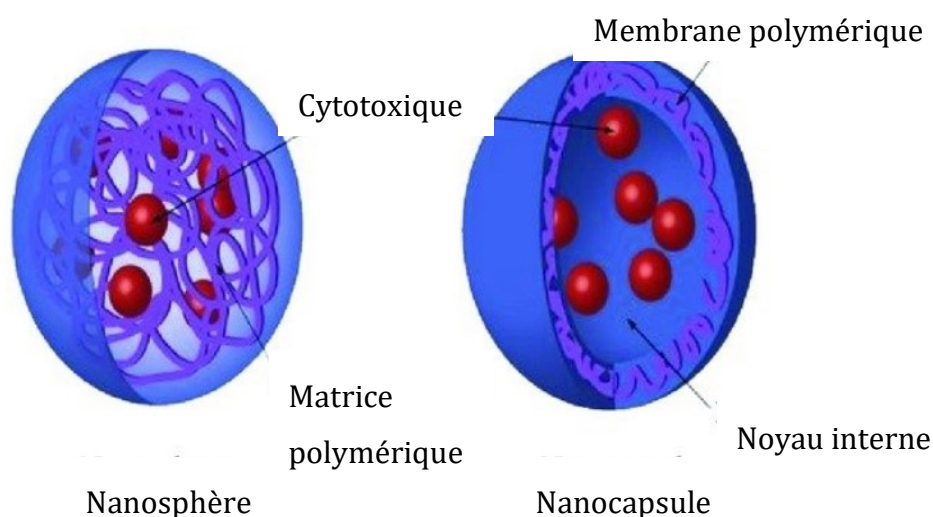


Figure 25: Représentation schématique d'une nanocapsule et d'une nanosphère polymérique (54)

Par rapport aux nanosphères polymériques, le noyau solide / huileux des nanocapsules peut effectivement augmenter l'efficacité de chargement du médicament, tout en réduisant la teneur en matrice polymérique des nanoparticules. En plus de leurs propriétés protectrices, ces supports offrent également: une administration multiple de médicaments synergiques, une toxicité réduite avec une interaction limitée avec des cellules saines, des temps de circulation longs (nanoparticules furtives) et une absorption accrue par les cellules cancéreuses, caractéristiques qu'ils partagent avec d'autres nanotransporteurs; mais en plus d'eux, ils

montrent: une meilleure stabilité, une distribution de taille plus homogène, de meilleures propriétés physico-chimiques contrôlables, une charge utile de médicament plus élevée et une libération de médicament plus contrôlée par diffusion à travers la matrice ou par érosion et dégradation des particules, par rapport à d'autres systèmes colloïdaux (par exemple liposomes, micelles polymériques) (55).

B.2 Les conjugués polymères médicaments :

Les agents thérapeutiques polymériques qui comprennent les conjugués polymère-protéine et les conjugués polymère-médicament, entre autres structures, peuvent être définis comme des structures moléculaires polymériques linéaires à l'échelle nanométrique (Figure 26), hydrosolubles, macromoléculaires, conjuguées à des protéines anti-tumorales ou à des médicaments anticancéreux ou à des petites molécules, via des lieurs clivables qui sont stables pendant le transport du composé cytotoxique et libèrent le médicament anticancéreux dans la tumeur (56).

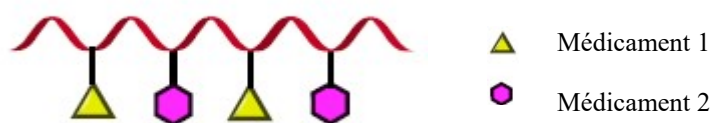


Figure 26: Représentation schématique d'un conjugué polymère-médicament (57)

La conjugaison covalente de protéines anticancéreuses à des polymères réduit leur immunogénicité et augmente leur stabilité et leur temps de circulation dans le sang, tandis que, dans le cas des conjugués polymère-médicament, les polymères donnent aux médicaments cytotoxiques un temps de circulation sanguine accru, une solubilité aqueuse améliorée, une délivrance ciblée passivement aux tumeurs et une toxicité réduite, améliorant la valeur thérapeutique du médicament anticancéreux. Dans les deux cas, ces structures peuvent être considérées comme " entités chimiques " plutôt que comme vecteurs de médicaments, ayant une charge médicamenteuse réduite et une capacité limitée de ciblage

actif en raison du nombre limité de sites de conjugaison disponibles dans le polymère. De plus, comme la libération du médicament est produite par rupture du lien qui lie le médicament au polymère par dégradation enzymatique ou chimique, il n'y a aucun contrôle sur la libération du médicament (58).

B.3 Les micelles polymériques :

Les micelles polymériques (PM) sont composées de deux segments fonctionnels séparés : le noyau interne et la coque externe. L'enveloppe externe contrôle le comportement pharmacocinétique in vivo, tandis que le noyau interne est responsable de la capacité de chargement du médicament, de la stabilité et du comportement de libération du médicament (59). La taille de PM qui varie entre 5 et 100 nm est tellement appropriée pour la délivrance de médicaments anticancéreux (52) (voir Figure 27).

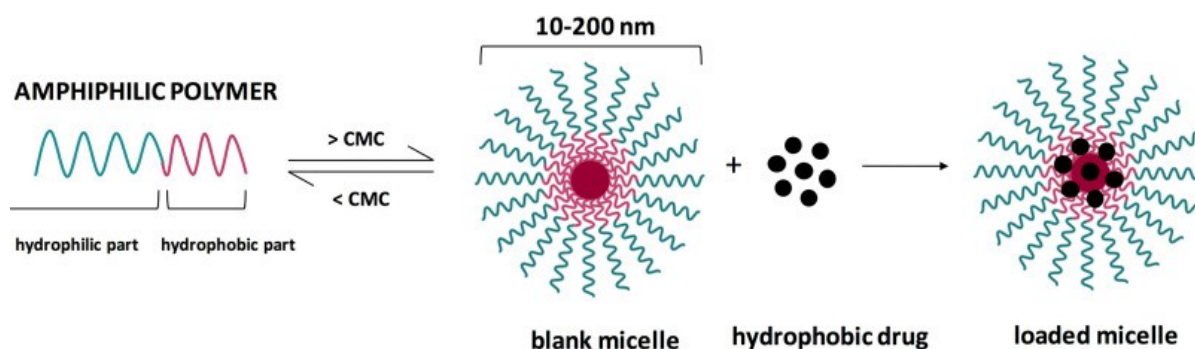


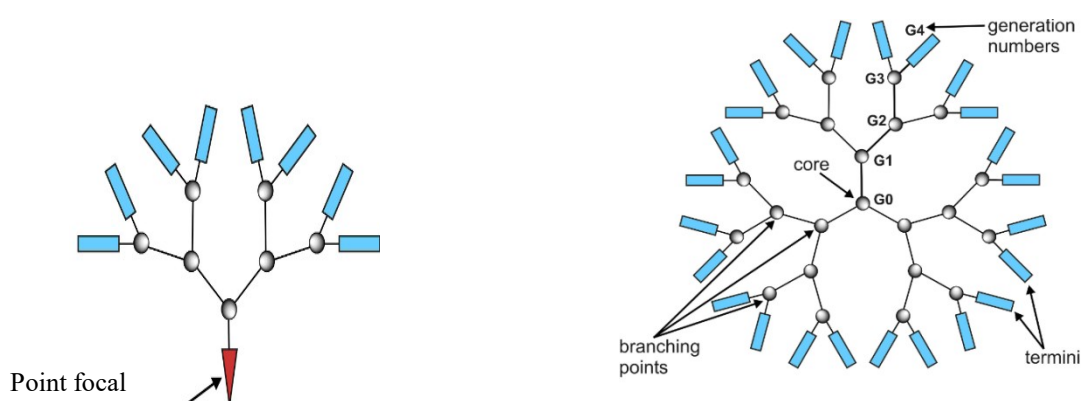
Figure 27: Représentation schématique des micelles polymériques (60)

La stabilité stérique et le temps de circulation prolongé du médicament dans le corps sont assurés par la coque hydrophile. Par contre, les micelles polymériques auront plus d'importance clinique lorsque certains inconvénients des formulations conventionnelles, comme leur stabilité insuffisante dans la circulation systémique et la fuite prématurée du médicament, qui peuvent provoquer des effets secondaires et une diminution de l'efficacité, sont surmontés. Certaines recherches sont en cours dans cette direction soit par des approches réactives aux stimuli, la réticulation du noyau, le piégeage du médicament dans le noyau par

la liaison covalente avec des lieurs, des stratégies de fonctionnalisation avec des fragments de ciblage ou combinaisons (61).

B.4 Les dendrimères :

Il s'agit de macromolécules polymériques synthétiques tridimensionnelles hautement ramifiées 10–100 nm, voir figure 28. Puisque les dendrimères sont synthétisés à partir d'un noyau central par des réactions polymériques consécutives et contrôlées ils permettent un niveau élevé de contrôle sur leur architecture, il est possible d'ajuster la biocompatibilité et la pharmacocinétique du support en ajustant la synthèse chimique du dendrimère (62).



Cette famille de nanovecteurs présente des caractéristiques prometteuses pour son utilisation dans le domaine de l'oncologie, telles que les propriétés uniformes (taille et forme monodisperses). Les dendrimères présentent l'avantage d'avoir une bonne biodégradabilité et biocompatibilité, bonne solubilité dans l'eau, haute capacité de chargement du médicament, une structure ramifiée responsable d'une protection efficace contre la libération prématurée du médicament dans le système circulatoire, et la présence de multiples groupements fonctionnels à sa surface qui influencent sa toxicité et permettent la conjugaison de plusieurs molécules en même temps, tels que les médicaments anticancéreux, les fragments de ciblage et le PEG pour augmenter la solubilité dans l'eau et le temps de circulation des médicaments dans le sang. Par contre, malgré ces caractéristiques prometteuses, les dendrimères ont une

caractéristique limitative: la synthèse en plusieurs étapes qui augmente les coûts de production (14).

B.5 Les polymersomes :

Les polymersomes sont apparus en réponse à deux principales caractéristiques limitatives des liposomes. D'une part une membrane bicouche hydrophobe mince 3-5 nm, d'une autre part la PEGylation de lipides pour former des «liposomes furtifs»; les phospholipides ont une flexibilité limitée pour la modification chimique par PEGylation car les PEG-lipides à des densités de PEG plus élevées ont une tendance à former des micelles. Pour contrer cela, la chaîne hydrophobe doit être proportionnellement plus grande, ce qui n'est pas possible avec des phospholipides. Une approche polymérique de la formation de vésicules peut élargir la gamme des propriétés réalisables en raison de la pléthore de possibilités pour générer de tels amphiphiles en contrôlant le poids moléculaire du polymère, la polydispersité et le rapport de bloc hydrophile à hydrophobe relatif. L'utilisation de tels copolymères blocs amphiphiles pour la génération de vésicules polymériques a conduit à des vésicules appelées «polymersomes» voir la figure 29 (64). Les polymersomes sont des structures creuses, lamellaires et sphériques dont les dimensions et les morphologies peuvent être contrôlées en faisant varier la constitution chimique et la taille du copolymère. En raison de leur morphologie creuse et sphérique, les polymersomes sont capables d'encapsuler divers principes actifs dans le noyau de la vésicule ou dans la bicouche hydrophobe en fonction des caractéristiques de l'encapsulant. En général, les molécules hydrophiles sont encapsulées dans le noyau aqueux central, tandis que les molécules hydrophobes sont piégées dans la membrane bicouche hydrophobe (65).

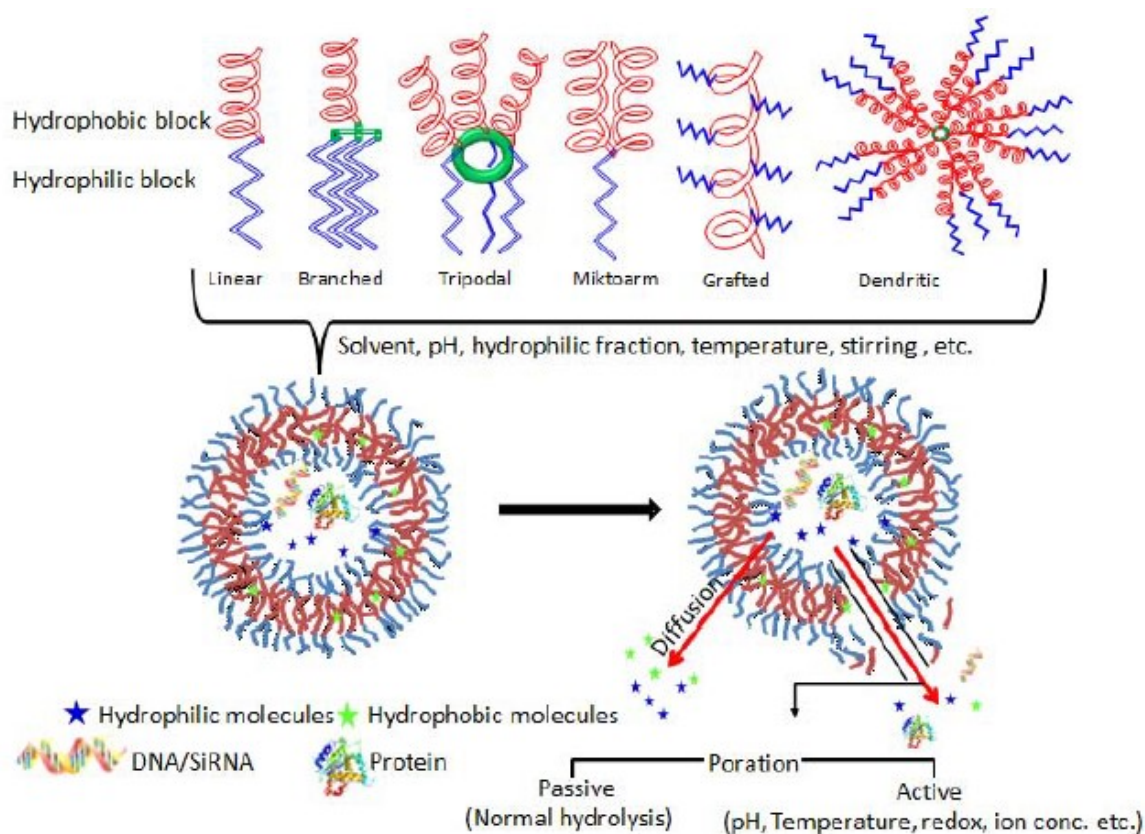


Figure 29: Une démonstration schématique de divers types de blocs copolymères amphiphiles qui peuvent s'auto-assembler en polymersomes pour l'encapsulation et la libération contrôlée de groupements bioactifs de manière passive ou en réponse à des stimuli (66)

L'épaisseur de la membrane hydrophobe des polymersomes varie de 8 à 22 nm. Les polymères sont stables à des températures biologiques pertinentes et présentent une stabilité mécanique remarquable, par exemple, ils peuvent supporter une dilatation mécanique > 20% (par exemple des vésicules de poly (oxyde d'éthylène) -b-poly (butadiène) [PEO-b-PBD]) par rapport aux phospholipides membranes qui se rompent à <5% d'étirement. Comme indiqué précédemment, la faible stabilité des liposomes est attribuée à leur fine membrane hydrophobe, ce qui les rend plus sensibles. Cependant, les membranes des polymersomes ont une diffusivité latérale plus faible et une viscosité plus élevée, avec une fluidité qui diminue avec l'augmentation du poids moléculaire et encore plus avec l'enchevêtrement des chaînes (67).

B.6 Les hydrogels :

Les hydrogels sont des réseaux (réticulés) gonflant en présence d'eau et qui sont constitués d'homopolymères ou de copolymères hydrophiles. Voir la figure 30.

Ces systèmes ont donné lieu à plusieurs applications biomédicales et pharmaceutiques mettant à profit leur haute teneur en eau, la souplesse de leur texture qui leur permet de ressembler aux tissus naturels d'où leur biocompatibilité. Les hydrogels peuvent être neutres ou ioniques suivant la nature des groupements latéraux. Ils peuvent également être classés en produits amorphes ou semi cristallins, en structures à base de liaisons hydrogènes, en assemblages supramoléculaires, ou en agrégats d'hydrocolloïdes. Le gonflement des hydrogels peut être dépendant de l'environnement externe. C'est ainsi qu'un grand intérêt a été porté au développement et à l'évaluation d'hydrogels sensibles à leur environnement ou aux conditions physiologiques. Leur état de gonflement varie très fortement en fonction du pH externe, de la température, de la force ionique, de la nature du milieu ; il est également influencé par les rayonnements électromagnétiques(68). Cependant, l'utilisation des hydrogels comme systèmes de délivrance de médicaments n'a pas été exempte de défis, la faible résistance à la traction, la teneur élevée en eau et les grandes tailles de pores de nombreux hydrogels limite leur utilisation et peut entraîner la dissolution prématurée ou l'écoulement de l'hydrogel d'un site local ciblé. La quantité et l'homogénéité de la charge de médicament dans les hydrogels peuvent être limitées, en particulier dans le cas de médicaments hydrophobes. La facilité d'application peut également être problématique; bien que certains hydrogels soient suffisamment déformables pour être injectables, beaucoup ne le sont pas, nécessitant une implantation chirurgicale. Chacun de ces problèmes limite considérablement l'utilisation pratique des thérapies d'administration de médicaments à base d'hydrogels en clinique (69).

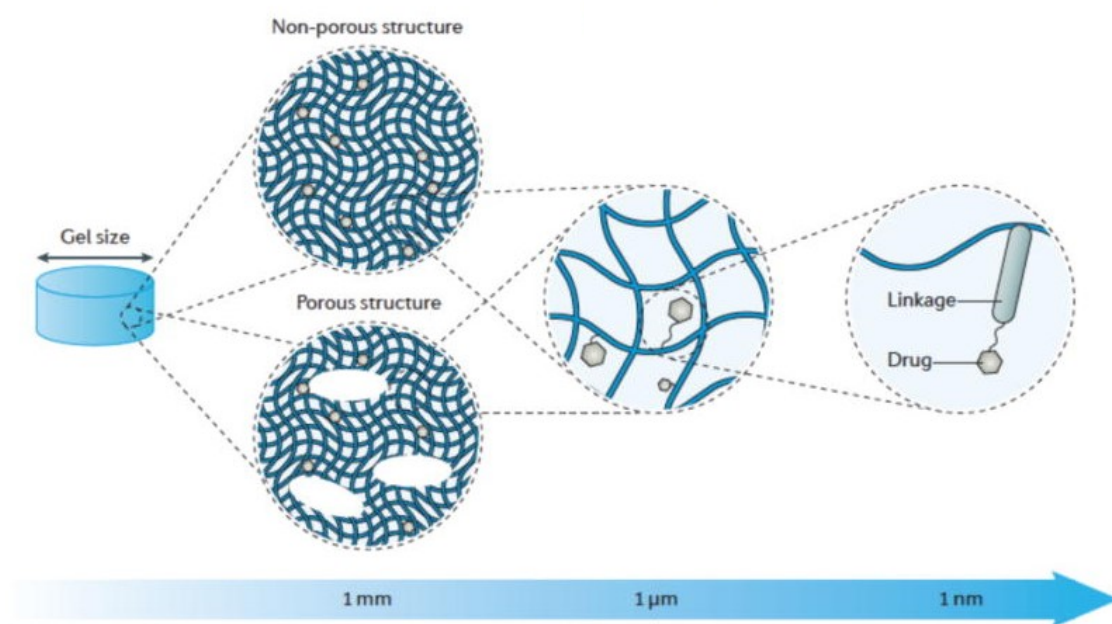


Figure 30: Les propriétés des hydrogels selon les différentes échelles (70)

C Autres systèmes organiques :

C.1 Les phytosomes :

Au cours du siècle dernier, les sciences phytochimiques et phytopharmacologiques ont établi les compositions, les activités biologiques et les bienfaits pour la santé de nombreux produits végétaux. La plupart des constituants biologiquement actifs des plantes sont des molécules polaires ou hydrosolubles. Cependant, les phytoconstituants hydrosolubles (comme les flavonoïdes, les tanins, les terpénoïdes, etc.) sont mal absorbés soit en raison de leur grande taille moléculaire ce qui empêche leur absorption par diffusion passive, soit en raison de leur faible solubilité lipidique; limitant considérablement leur capacité à traverser les membranes, ce qui entraîne une faible biodisponibilité. Il a été par contre observé que la complexation avec certains autres nutriments cliniquement utiles améliore sensiblement la biodisponibilité de ces extraits et de leurs constituants individuels. Il s'agit des phospholipides.(71) Le phytosome est une technologie brevetée développée par un fabricant leader de médicaments et de nutraceutiques, pour incorporer des extraits de plantes standardisés ou des

phytoconstituants hydrosolubles dans des phospholipides pour produire des complexes moléculaires compatibles avec les lipides, appelés phytosomes et améliorer ainsi considérablement leur absorption et leur biodisponibilité. La figure 31 ci-après fait la différence entre le phytosome et le liposome.(72)

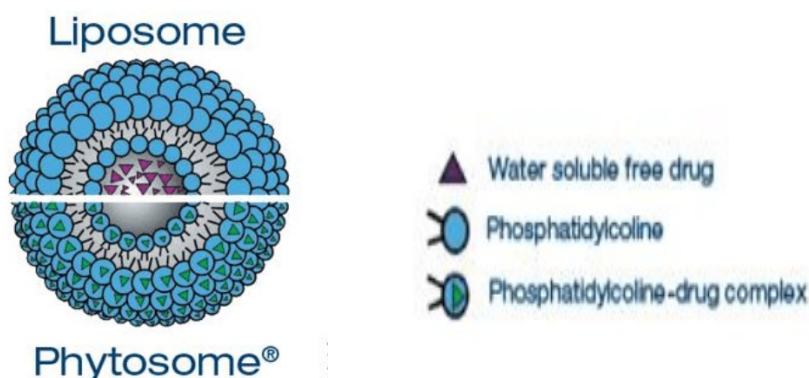


Figure 31: Différence entre le liposome et le phytosome (70)

C.2 Les exosomes :

Un exosome est une nanosphère de diamètre compris entre 30 et 120 nm ayant une membrane bicouche constituée de divers types de lipides et de protéines qui sont de nature non immunogène en raison de la même composition que les propres cellules du corps et peuvent être utilisées pour administrer efficacement le médicament .Les exosomes sont sécrétées par la plupart des types de cellules du corps. Ils peuvent être isolés à partir de plusieurs types de liquides extracellulaires, notamment le sang, l'urine, le liquide amniotique, la salive et le liquide céphalo-rachidien. Les exosomes ont été décrits pour la première fois par Trams et al. et plus tard étayé par Johnstone et al. qui ont observé des niveaux élevés de transferrine se liant à de petites particules (exosomes), tandis que la même activité de liaison était perdue sur les cellules parentes.(73) Ces données suggéraient que les exosomes étaient utilisés par les cellules comme voie d'excrétion majeure, ce qui leur permettrait d'éliminer tout ARN et protéines inutilisés ou nocifs, dans le cas où, aucun système de dégradation lysosomale approprié n'était disponible. Les exosomes sont maintenant considérés comme une entité

cellulaire distincte, spécifiquement capable de transporter des éléments comme l'ARN, les protéines, les lipides, etc. à partager entre les cellules. (74) Voir les figures suivantes.

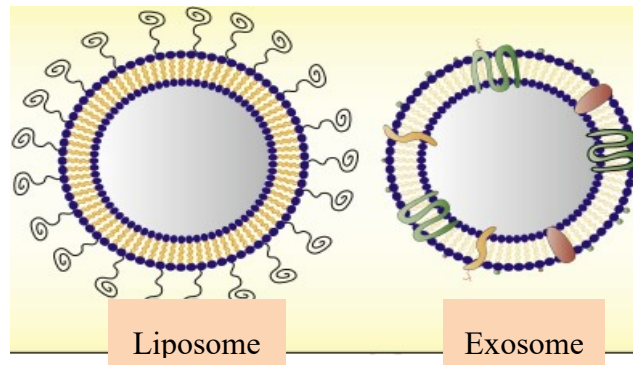


Figure 32: Représentation schématique de la structure des liposomes contre celle des exosomes.(73)

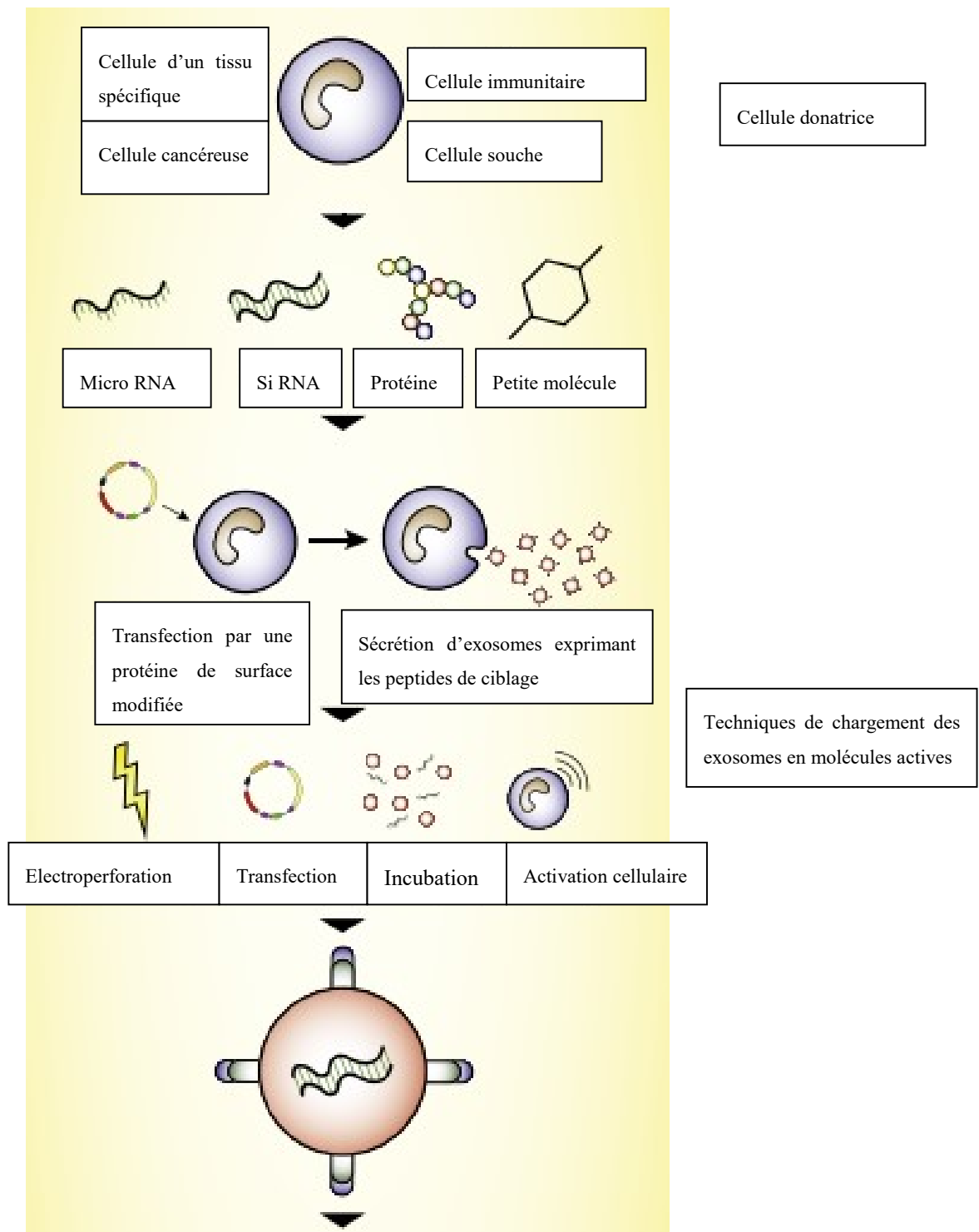


Figure 33: Stratégie d'utilisation des exosomes comme système de délivrance de médicaments anticancéreux (73)

C.3 Les microbulles :

Les microbulles sont des sphères remplies de gaz avec une enveloppe qui peut être composée de phospholipides, de polymères ou de diverses autres substances de moins de 1 mm de diamètre, mais de plus de 1 μm . Lorsqu'elles sont exposées aux Ultrasons, ces microbulles subissent une contraction et une expansion alternées, un processus connu sous le nom de cavitation, en raison de la compressibilité du gaz encapsulé. Ces propriétés les rendent intéressantes particulièrement en imagerie. Par contre, les progrès réalisés dans l'amélioration de la stabilité des microbulles ont élargi leurs applications potentielles pour inclure la délivrance déclenchée d'une charge utile thérapeutique. De nombreux chercheurs envisagent l'utilisation de microbulles en tant que particules théranostiques qui fournissent à la fois un contraste d'image ciblé pour faciliter les procédures de diagnostic et transporter un agent thérapeutique vers la cible visée. Idéalement, de telles particules théranostiques seraient injectées par voie systémique et s'accumuleraient au niveau de la cible souhaitée par l'utilisation de fractions de ciblage spécifiques. Une fois arrivé à la cible prévue, un clinicien pourrait imaginer et identifier l'emplacement de la cible à l'aide de l'échographie clinique. Enfin, un ultrason d'une fréquence spécifique à la microbulle, distincte de la fréquence utilisée pour l'imagerie, peut être appliqué pour faire éclater la microbulle et libérer la charge utile. Voir les figures 34 et 35 suivantes (75).

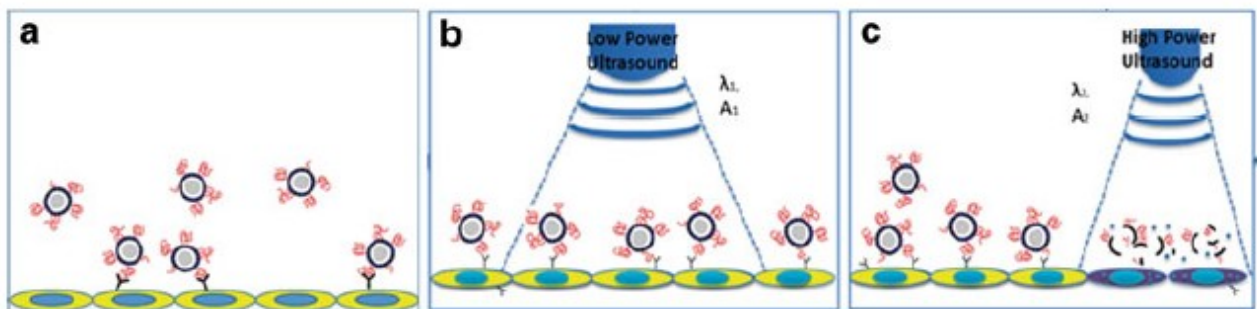


Figure 34: Fonctionnement des microbulles dans l'organisme (76)

(a) Des microbulles ciblées chargées de médicaments sont injectées dans la circulation sanguine et ne se fixent qu'aux tissus malades qui présentent des cibles spécifiques. (b) En utilisant un ultrason de faible puissance, cette zone malade est localisée par ultrasons à des fins de diagnostic, puis (c) en passant à un ultrason de puissance plus élevée, les bulles dans

la zone spécifiée éclateront et délivreront localement des agents thérapeutiques au tissu malade (76).

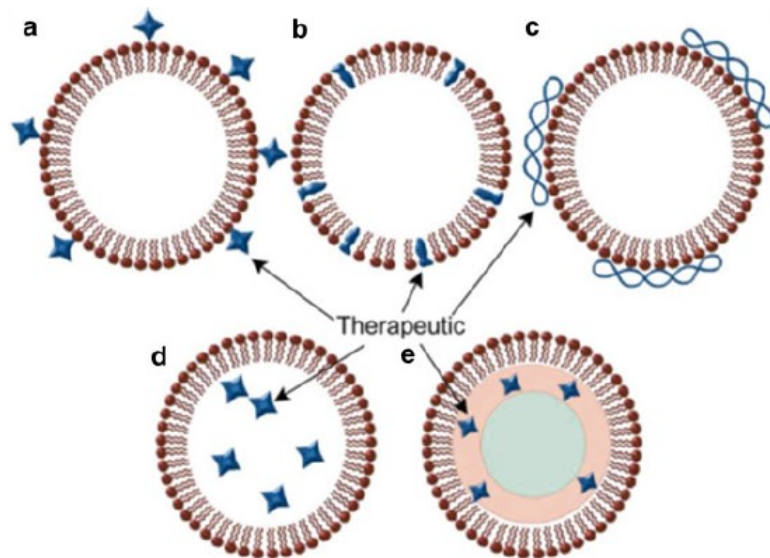


Figure 35 : Différentes façons dont les médicaments peuvent être incorporés dans une microbulle (76)

Les médicaments peuvent être attachés à la coquille externe de la bulle (a), incorporés dans la coquille de la bulle (b), liés de manière non covalente à la surface des microbulles (c), et piégés dans les microbulles (d), ou des médicaments hydrophobes peuvent être incorporés dans une couche d'huile à l'intérieur de la microbulle (e) (76).

C.4 Cellules synthétiques artificielles présentatrices d'antigène : Vecteur thérapeutique en immunothérapie :

Les cellules artificielles synthétiques présentatrices d'antigène (aAPC) sont des particules semblables à des cellules qui ont des molécules stimulant les cellules T conjuguées à leur surface et imitent donc les APC. La transduction du signal qui en résulte active les cellules T et déclenche une réponse antitumorale. Par rapport aux approches basées sur les cellules, les aAPC sont simples à produire et peuvent être stockées et fonctionnalisées de manière stable avec une variété d'antigènes et de ligands de surface pour une immunothérapie accordable. Les aAPC sont classiquement constituées de particules sphériques à l'échelle cellulaire

(2-10 μm) comprenant majoritairement des lipides, des molécules magnétiques ou des polymères (77).

C.5 Les Virus comme entités de délivrance des traitements anticancéreux à ARN :

Les vaccins à ARNm, les thérapies à base de siRNA et de miRNA sont des plateformes prometteuses pour l'immunothérapie du cancer. Cependant, leur application a été limitée par leur instabilité et la délivrance inefficace du matériel génétique in vivo. Les défis d'une administration in vivo efficace sont nombreux. Ils doivent éviter la dégradation par les endonucléases dans les fluides physiologiques et dans l'espace extracellulaire et éviter la clairance rénale par filtration glomérulaire. En outre, ils doivent diffuser à travers la matrice extracellulaire compacte pour atteindre les cellules cibles, puis être absorbés et s'échapper à l'endosome pour libérer le matériel génétique dans le cytosol, où la traduction se produit. Récemment, des systèmes de délivrance ont été conçus pour surmonter ces barrières biologiques à la délivrance du matériel génétique in vivo. Une première méthode pour améliorer la délivrance du matériel génétique utilise des formulations virales. Les systèmes de délivrance virale, y compris les lentivirus, les virus adéno-associés et le virus Sendai, sont capables de délivrer par voie systémique des acides nucléiques, y compris l'ARNm. Cependant, l'utilisation de systèmes de délivrance virale est limitée, en partie en raison de l'induction de réponses immunitaires indésirables, ils peuvent insérer une mutagenèse et ils sont limités en taille et en charge utile. Une stratégie alternative d'administration non virale est utilisée reposant sur la thérapie à base de polymères et des lipides cationiques. En raison de leurs charges négatives, l'ARNm, siARN et miARN sont capables de former des complexes avec des agents polycationiques. Le polyéthylèneimine (PEI) est l'un des polymères les plus couramment utilisés pour la délivrance d'acides nucléiques alors que les systèmes lipidiques reposent principalement sur le DOTAP, DOTMA et le lipide zwitterionique DOPE détaillés dans (la partie A dans 2-1) (77).

C.6 Micro-aiguilles pour libération transdermique du principe actif:

Des systèmes de délivrance transdermique mini-invasifs ont été conçus pour permettre une libération prolongée de principes actifs (immunothérapie) d'une manière contrôlée directement au site de la maladie, minimisant ainsi la dose requise. Ces systèmes de

délivrance consistent en un patch micro-aiguille dégradable, qui peut pénétrer sans douleur dans la peau pour atteindre l'épiderme riche en cellules immunitaires afin de délivrer des principes actifs. Les micro-aiguilles sont généralement constituées d'un polymère biodégradable, tel que l'acide hyaluronique, et sont chargées de nanoparticules sensibles au pH qui contiennent le principe actif. Dans le microenvironnement tumoral légèrement acide, les nanoparticules sensibles au pH libèrent la molécule activatrice pour activer localement le système immunitaire pour attaquer les cellules cancéreuses. Voir figure 36. Le système d'administration par micro-aiguille est hautement modulaire, car les nanoparticules à l'intérieur des micro-aiguilles peuvent être intégrées à d'autres médicaments immunomodulateurs. Des patchs Micro-aiguilles ont également été intégrés à la mélanine, un pigment biologique naturel pour améliorer l'administration de l'immunothérapie. Lorsqu'elle est exposée à une lumière proche infrarouge, la mélanine génère de la chaleur, ce qui provoque la libération locale de cytokines inflammatoires, d'adjuvants et d'autres signaux de danger du tissu endogène pour attirer et activer les cellules immunitaires (77).

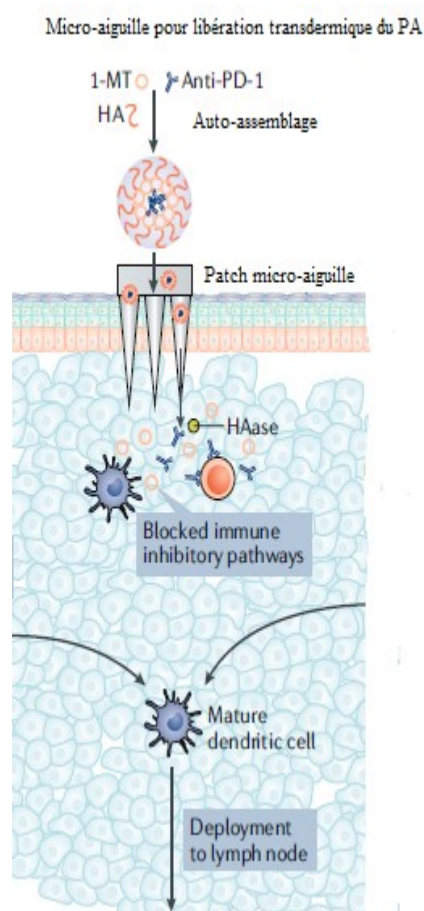


Figure 36: Représentation schématique des micro-aiguilles pour libération du principe actif (77)

3.2 Les systèmes inorganiques :

Plusieurs nanoparticules organiques ont été étudiées et développées avec succès à partir de polymères, lipides... Des inconvénients tels que la faible stabilité chimique, la vitesse de libération du médicament qui ne convient pas à l'application spécifique, la possibilité de contamination microbienne et les effets indésirables des solvants organiques utilisés pour la préparation des particules sont certains de ces problèmes inhérents. Quant aux nanoparticules inorganiques, ils sont de petites particules avec des propriétés physiques et chimiques spéciales et améliorées en fonction de la taille des particules.

Par rapport aux progrès rapides dans le développement de systèmes d'administration de médicaments utilisant des nanoparticules organiques, relativement moins de progrès ont été

réalisés dans le développement de systèmes d'administration de médicaments à base de nanoparticules inorganiques. Les nanoparticules inorganiques courantes sont préparées à partir de métaux nobles tels que l'or et l'argent; nanoparticules magnétiques de Ni, Co, Fe, Fe₃O₄ et FePt; et nanoparticules fluorescentes telles que les points quantiques et SiO₂, etc. Les nanoparticules inorganiques sont non toxiques, hydrophiles, biocompatibles et très stables par rapport aux matériaux organiques, faciles à préparer avec une taille définie et ils ne sont pas sujets aux attaques microbiennes. Ils peuvent être utilisés pour l'administration de médicaments, protéines, peptides, plasmides, ADN. On présente dans ce travail quelques exemples de ces nanoparticules (78).

A Les nanoparticules de carbone :

Il s'agit de nanoparticules constituées entièrement de carbone. Ils peuvent être classés en fullerènes, graphène, nanotubes de carbone (NTC), points quantiques de carbone, nanofibres de carbone, noir de carbone et parfois charbon actif en taille nanométrique. Ils ont gagné beaucoup d'intérêt dans les différents domaines de la recherche scientifique notamment la médecine, ils sont utilisés comme systèmes de délivrance des médicaments. On s'intéresse dans notre cas aux nanotubes de carbone (36). Parmi les différents allotropes de carbone, les NTC ont suscité une attention croissante en tant que véhicule hautement compétent pour le transport de diverses molécules médicamenteuses dans les cellules vivantes, car leur morphologie naturelle facilite la pénétration non invasive à travers les membranes biologiques. En général, les molécules sont attachées aux parois latérales des NTC via une liaison covalente ou non covalente entre les molécules de médicament et le NTC fonctionnalisé. Mais chacun de ces procédés présente des avantages ou des inconvénients. L'interaction covalente rend le NTC chargé de médicament stable dans les compartiments extra-cellulaire et intracellulaire, ce qui signifie qu'un tel phénomène a un manque de libération prolongée du médicament à l'intérieur du micro-environnement cellulaire des tumeurs, ce qui est une lacune dans le système d'administration du médicament. L'interaction non covalente facilite la libération contrôlée du médicament dans l'état acide des sites tumoraux mais souffre de la stabilité des niveaux de pH extracellulaire. Par conséquent, l'utilisation de la cavité creuse interne de NTC (voir la figure 37) pour le chargement du

médicament fournit l'isolement idéal du médicament de l'environnement physiologique. Afin de surmonter la divergence de libération de médicament dans le microenvironnement des cellules tumorales, certains stimuli externes ont été testés via la température, le champ électrique, la lumière ou une combinaison de ceux-ci.(79)

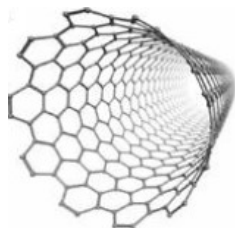


Figure 37: Représentation schématique d'un nanotube de carbone (36)

B Les nanoparticules d'or :

Il existe un certain nombre de bonnes raisons d'utiliser des nanoparticules d'or comme supports pour l'administration de médicaments. Tout d'abord, les nanoparticules d'or sont relativement faciles à synthétiser avec une taille définie, et elles ont une faible cytotoxicité. La modification de surface avec plusieurs polymères et ligands peut également être réalisée car la surface de l'or réagit avec les groupes thiol pour former des liaisons covalentes (80) . Les nanoparticules d'or ont la particularité de fonctionner comme des agents photothermiques efficaces dans des applications thérapeutiques. Par exemple, lorsque les nanoparticules d'or conjuguées à un anticorps anti récepteur du facteur de croissance épidermique ont été incubées avec des cellules cancéreuses humaines surexprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique, puis les cellules ont été irradiées avec un laser à argon à 514 nm, la mort cellulaire s'est produite dans le spot laser. Aucune mort cellulaire n'a été observée pour les cellules bénignes ou normales par irradiation laser. Egalement, les nanoparticules d'or ont montré des propriétés anti-angiogéniques en neutralisant les cytokines angiogéniques telles que le facteur de croissance endothéliale vasculaire (81). La figure 38 suivante représente schématiquement une nanoparticule d'or.

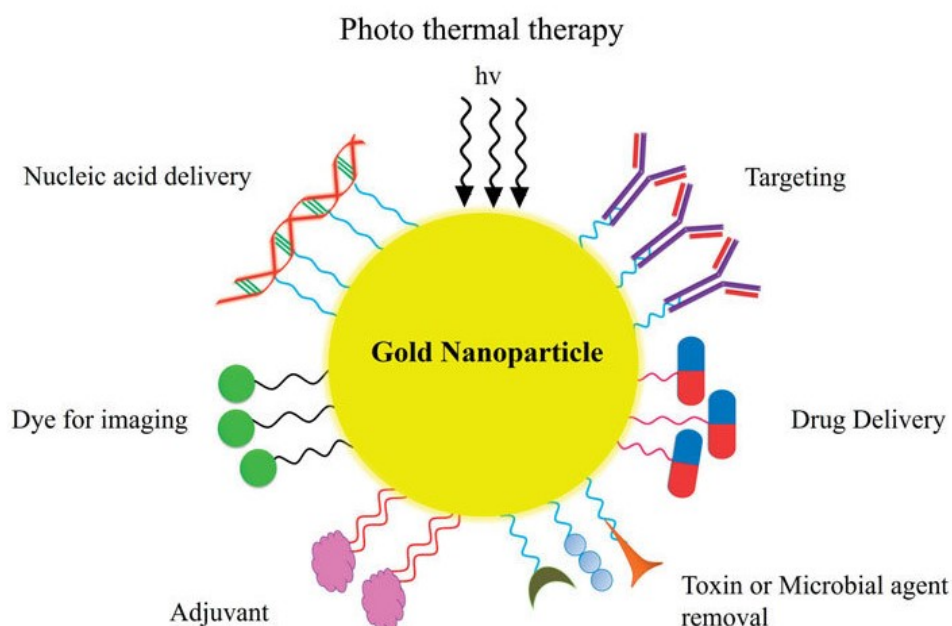


Figure 38: Représentation schématique d'une nanoparticule d'or pouvant rendre service dans plusieurs applications médicales (82)

Néanmoins les nanoparticules d'or ne sont pas indemnes d'inconvénients. Leur cytotoxicité est attribuée aux ligands modifiés en surface et à la taille des particules. Autrement dit, les nanoparticules d'or plus grandes ont une cytotoxicité plus faible et les nanoparticules d'or conjugués avec, par exemple, PEG, cystéine, citrate, biotine et glucose, sont moins toxiques pour les cellules que ceux liés à des ligands cationiques, tels que le bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB) (80).

C Nanoparticules d'oxyde de Fer (ION) :

Les nanoparticules d'oxyde de fer peuvent être utilisées dans le domaine de l'administration de médicaments sous forme de nanoparticules individuelles ou de nano-assemblages magnétiques, c'est-à-dire de nanoparticules encapsulées dans des matrices macromoléculaires. Dans les deux cas le noyau inorganique est généralement en magnétite (Fe_3O_4) ou en maghémite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) entouré d'un revêtement généralement organique. Pour n'importe lequel des types d'applications, les propriétés des nanoparticules d'oxyde de fer dépendent fortement de leur taille et de leur forme, ces paramètres étant essentiels. En règle

générale, les applications biomédicales nécessitent des tailles (noyau inorganique) inférieures à 100 nm ainsi que des distributions de tailles étroites(83). Voir la figure suivante.

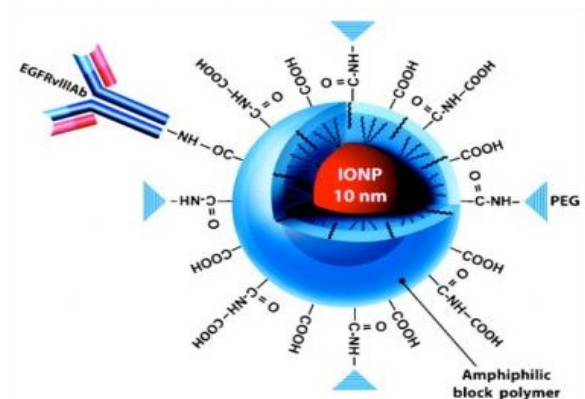


Figure 39: Représentation schématique d'une nanoparticule d'oxyde de Fer (84)

La liaison ou le chargement de médicaments sur des nanotransporteurs d'oxyde de fer s'est avéré être un moyen efficace d'améliorer l'effet thérapeutique de ces médicaments en tirant parti des propriétés magnétiques et biologiques des nanoparticules d'oxyde de Fer. Les propriétés inappropriées (mauvaise solubilité, toxicité élevée, administration non spécifique et demi-vie de circulation courte) de la plupart des médicaments peuvent être surmontées par leur conjugaison à des nanoparticules d'oxyde de fer. La particularité de ces nanoparticules inorganiques réside dans la possibilité d'être activement ciblés vers les emplacements souhaités en utilisant un champ magnétique externe (ciblage magnétique) ; les nanoparticules magnétiques chargées de médicaments peuvent être guidées vers les cellules tumorales par l'application d'un champ magnétique, qui peut réduire la distribution systémique du médicament, réduisant ainsi les effets secondaires associés. Cela peut également réduire la dose de médicament requise pour la thérapie et utiliser efficacement le médicament. Une fois que les nanoparticules chargées de médicament sont concentrées sur le site de la tumeur, le médicament peut être libéré en appliquant des stimuli tels que l'activité enzymatique, le changement de pH ou la température...(83)

D Les nanoparticules à base de la silice mésoporeuse (MSN) :

Les nanoparticules de silice mésoporeuse en raison de leur faible toxicité et de leur capacité de charge élevée de médicament, elles sont donc utilisées comme système d'administration de médicament contrôlé et ciblé. Fondamentalement, la silice est largement présente dans l'environnement par rapport à d'autres oxydes métalliques comme le titane et les oxydes de fer, elle a une biocompatibilité comparativement meilleure. La forme mésoporeuse de la silice a des propriétés uniques, en particulier dans le chargement d'agents thérapeutiques en grandes quantités, et dans les rejets ultérieurs. En raison de la forte liaison Si-O, les nanoparticules mésoporeuses à base de silice sont plus stables à la réponse externe telle que la dégradation et le stress mécanique par rapport aux liposomes, dendrimères La structure mésoporeuse telle que la taille des pores et la porosité peut être adaptée à la taille et au type de médicaments. Un autre avantage distinctif des MSN est qu'ils ont des propriétés de surface bien définies qui permettent une fonctionnalisation facile de la surface contenant du silanol pour contrôler la charge et la libération du médicament, conduisant à des propriétés intelligentes et multifonction. Comme représentés dans la figure 40.

L'inconvénient majeur des nanoparticules de silice poreuses est attribué à la densité superficielle des groupes silanol interagissant avec la surface des phospholipides des membranes des globules rouges entraînant une hémolyse. Un autre inconvénient est lié aux changements métaboliques induits par les nanoparticules de silice poreuses conduisant à la promotion du mélanome (85).

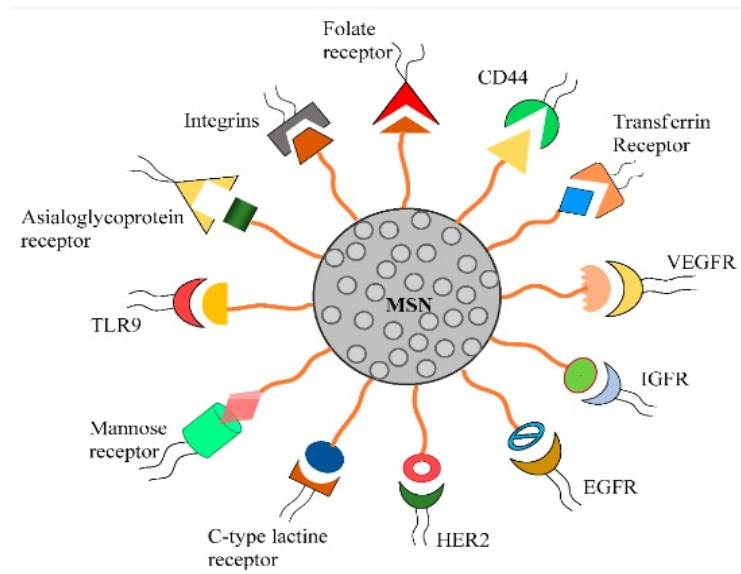


Figure 40: Modifications de surface de nanoparticules de silice mésoporeuses (MSN) pour un ciblage actif vers les récepteurs surexprimés dans le microenvironnement du cancer. (86)

En immunothérapie, des bâtonnets de silice mésoporeuse injectables ont été conçus pour s'auto-assembler spontanément *in vivo* pour former des structures macroporeuses suffisamment grandes pour accueillir des cellules immunitaires. Cette stratégie évite les risques associés à l'implantation chirurgicale (77). Voir la figure suivante.

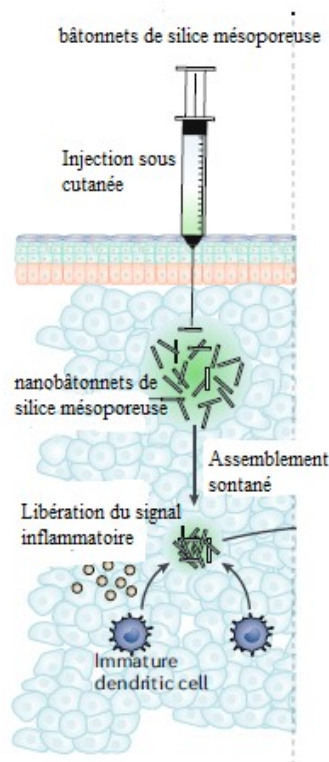


Figure 41: Les bâtonnets de silice mésoporeuse (MSR) s'assemblent spontanément *in vivo* et recrutent des cellules hôtes pour la maturation. (77)

4 MÉTHODES DE PRÉPARATION :

4.1 Conception des nanotransporteurs :

A Systèmes organiques :

A.1 Systèmes organisés :

A.1.1 Les nanocapsules et nanosphères lipidiques :

Les techniques de production peuvent être classées en deux groupes ; les techniques qui nécessitent une énergie élevée pour la dispersion de la phase lipidique (telles que l'homogénéisation à haute pression, l'homogénéisation à haut degré de cisaillement, les ultrasons) et les techniques qui nécessitent la précipitation de nanoparticules à partir de systèmes homogènes (telles que les microémulsions, les techniques à base de solvants, les contacteurs membranaires et la coacervation). Le tableau 8 suivant résume les différents procédés de formulation des nanocapsules et nanosphères lipidiques

Tableau 8: les différents procédés de formulation des nanocapsules et nanosphères lipidiques procédés de formulation des nanocapsules et nanosphères lipidiques (87)

Méthode de fabrication	Description de la méthode	Avantages	Inconvénients
Homogénéisation à haute pression	Les homogénéisateurs haute pression poussent un liquide à haute pression à travers un espace étroit (de l'ordre de quelques microns). Le fluide accélère. Des contraintes de cisaillement et des forces de cavitation très élevées perturbent les particules jusqu'à la gamme submicronique. Deux approches générales de l'étape d'homogénéisation, les techniques d'homogénéisation à chaud et à froid, Dans les deux cas, une étape préparatoire implique l'incorporation du médicament dans le lipide en vrac en dissolvant ou en dispersant le médicament dans la masse lipidique.	Homogénéisation à chaud : Technologie bien établie Dispersion efficace des particules Reproductible Teneur élevée en lipides Simple à mettre à l'échelle Homogénéisation à froid : Dispersion efficace des particules Convient pour les médicaments thermosensibles Pas de modifications lipidiques complexes Augmentation de la charge médicamenteuse due au refroidissement rapide Convient aux médicaments hydrophiles; la réduction de la fusion des lipides réduit la perte de médicament Simple à mettre à l'échelle	Homogénéisation à chaud : Apports énergétiques extrêmement élevés (forces de chaleur et de cisaillement), Polydispersité élevée, Dégradation de médicaments induite par la température, Cristallisation complexe; conduit à plusieurs modifications lipidiques et à l'apparition de fusion en surfusion. Ne convient pas aux médicaments hydrophiles; Se répartit facilement dans la phase aqueuse Réduction de l'efficacité d'homogénéisation à des températures élevées Homogénéisation à froid : Apports énergétiques extrêmement élevés Grandes particules à haute polydispersité Expulsion de médicament lors du stockage
Micro-émulsion	Cristallisation lipidique (à froid) due à la solidification rapide de la microémulsion	Équipement sophistiqué non requis Faible consommation d'énergie Gradients de température plus élevés; cristallisation lipidique plus rapide, évite l'agrégation des particules Simple à mettre à l'échelle	Faible teneur en lipides

Méthode de fabrication	Description de la méthode	Avantages	Inconvénients
Technique de microémulsion assistée par micro-ondes	Le médicament, le lipide et le système tensioactif / co-tensioactif aqueux sont soumis à un chauffage par micro-ondes contrôlé à une température supérieure au point de fusion du lipide solide. Contrairement à la technique de microémulsion conventionnelle, tous les ingrédients sont chauffés dans un seul récipient de synthèse. Cette étape est donc appelée production «en pot unique» de microémulsion. La microémulsion chaude obtenue à partir des micro-ondes est à nouveau dispersée dans de l'eau froide (à 2–4 ° C) pour générer des SLNs	Chauffage par micro-ondes contrôlé Chauffage rapide et efficace Apports à faible énergie Durée de préparation plus courte Gradients de température plus élevés; Cristallisation lipidique plus rapide	Problèmes d'évolutivité
Evaporation de solvant	Le lipide solide ainsi que la molécule lipophile sont initialement dissous dans un solvant organique. La phase organique est émulsionnée dans une solution aqueuse de tensioactif pour donner une émulsion de solvant organique dans l'eau. Une dispersion de nanoparticules lipidiques est alors formée par évaporation complète, sous pression réduite, du solvant organique.	Équipement sophistiqué non requis Convient parfaitement aux médicaments thermosensibles Petits diamètres de particules Mise à l'échelle simple	Problèmes toxicologiques dus à l'utilisation de solvants organiques Agrégation de particules en l'absence d'évaporation rapide Faible teneur en lipides

Methode de fabrication	Description de la méthode	Avantages	Inconvénients
Emulsion double	Une solution aqueuse de médicament est émulsionnée dans un lipide fondu pour donner une émulsion E/ H primaire et stabilisée en ajoutant des stabilisants tels que la gélatine ou le poloxamère dans la phase aqueuse. Une dispersion de l'émulsion primaire dans une seconde solution aqueuse de stabilisant sous agitation constante génère une double émulsion E / H/ E. Une agitation constante pendant de plus longues périodes conduit à la précipitation de nanoparticules lipidiques.	Équipement sophistiqué non requis Apports à faible énergie	Faible teneur en lipides
Diffusion de solvant	Avant la solubilisation lipidique, les solvants miscibles à l'eau sont saturés d'eau pour assurer un équilibre thermodynamique préliminaire entre les deux liquides. Le médicament peut être ajouté à la phase de solvant organique. La phase organique est ensuite émulsionnée avec une phase aqueuse saturée en solvants contenant un émulsifiant. De l'eau est ajoutée à l'émulsion primaire pour extraire le solvant dans la phase aqueuse externe et cela génère des SLN.	Équipement sophistiqué non requis Solvants organiques acceptés sur le plan pharmaceutique; Recyclage des solvants possible Petits diamètres de particules Faible polydispersité Simple à mettre à l'échelle	Bien que rare, risque de toxicologique dû à une évaporation incomplète des solvants organiques Faible teneur en lipides

Methode de fabrication	Description de la méthode	Avantages	Inconvénients
Injection de solvant	Il s'agit d'une modification de la technique de diffusion de solvant. Le lipide est solubilisé dans un solvant semi-polaire miscible à l'eau tandis que le médicament est dissous dans la phase organique. La phase organique est injectée rapidement, sous agitation constante, dans une phase aqueuse contenant le tensioactif. Les nanoparticules lipidiques précipitent lors de la distribution du solvant dans la phase aqueuse continue.	Équipement sophistiqué non requis Solvants organiques acceptés sur le plan pharmaceutique utilisés; recyclage des solvants possible Technique hautement efficace et polyvalente Performances plus élevées Simple à mettre à l'échelle	Élimination des solvants difficile; utilisation de la lyophilisation ou de l'évaporation sous pression réduite Faible teneur en lipides
Homogénéisation et / ou ultrasonication à cisaillement élevé	Les dispersions de nanoparticules lipidiques sont obtenues en dispersant le lipide fondu dans la phase aqueuse chaude contenant des tensioactifs par une homogénéisation pure élevée suivie d'une ultrasonication.	L'utilisation de solvants organiques peut être évitée L'utilisation de grandes quantités de tensioactifs peut être évitée Technique simple avec un coût de production plus faible Apports énergétiques plus élevés	Ne convient pas pour des teneurs en lipides plus élevées Polydispersité élevée Instabilité physique due à un cisaillement élevé Contamination métallique due à l'ultrasonication Faible efficacité d'encapsulation
Méthode du contacteur à membrane	la masse fondue lipidique est initialement pressée à travers les pores d'un contacteur à membrane. Les pores de la membrane agissent comme des capillaires parallèles pour l'introduction de la phase lipidique. Le passage de la masse fondue lipidique permet la formation de petites gouttelettes dans la phase aqueuse qui s'écoulent tangentiellement à la surface de la membrane. Le flux aqueux transporte les gouttelettes formées aux sorties des pores pour donner les nanoparticules lipidiques.	Taille de particules contrôlée avec sélection de la membrane avec une taille de pores correcte Simple à mettre à l'échelle	Obstruction des pores de la membrane; procédures de remplacement ou de nettoyage fréquentes

Methode de fabrication	Description de la méthode	Avantages	Inconvénients
Extraction par fluide supercritique des émulsions (SCF)	La technologie SCF est basée sur le principe de la précipitation du médicament ou des microparticules à l'aide d'un anti-solvant comprimé tel que le dioxyde de carbone supercritique. Les solutés sont dissous dans un solvant. Le fluide supercritique joue le rôle d'anti-solvant vis-à-vis des solutés. Les particules de soluté de la taille d'un micron précipitent lors de la pulvérisation de la solution dans un SCF fluide.	Efficace Élimination rapide et efficace des solvants Monodispersité L'élimination des impuretés de bas poids moléculaire est facile avec les fluides supercritiques Le dioxyde de carbone fluide supercritique provoque la plastification des structures lipidiques; dispersions de nanoparticules lipidiques thermodynamiquement stables Fluide supercritique point de fusion inférieur des lipides; convient aux médicaments thermosensibles	Utilisation de solvants organiques Matériel sophistiqué requis

Methode de fabrication	Description de la méthode	Avantages	Inconvénients
Coacervation	une solution mère de stabilisant polymérique est préparée par chauffage dans de l'eau chaude. Un sel de sodium de l'acide gras est dispersé de manière homogène dans la solution mère de stabilisant polymérique et la solution est chauffée au-dessus du point de Krafft du sel de sodium de l'acide gras, sous agitation constante, pour obtenir une solution «limpide». Le médicament (solubilisé dans l'éthanol) est ensuite ajouté à la solution limpide, sous agitation constante, jusqu'à l'obtention d'une seule phase. L'ajout progressif de la solution coacervante (ou lors de l'acidification de la solution) à ce mélange donne une suspension. Un refroidissement supplémentaire de la suspension dans un bain-marie, sous agitation constante, donne des nanoparticules chargées de médicament qui sont bien dispersées.	Convient aux médicaments lipophiles Convient aux paires d'ions hydrophobes de médicaments hydrophiles Technique sans solvant Utilisation d'une technique sophistiquée non requise Monodispersité Simple à mettre en échelle	Convient aux lipides qui forment des sels alcalins mais ne convient pas aux médicaments ph sensibles

Methode de fabrication	Description de la méthode	Avantages	Inconvénients
Technique d'inversion de phase	Inversion spontanée de l'émulsion H / E en émulsion E / H due au traitement thermique (cycles de chauffage et refroidissement ultérieurs) Cristallisation des lipides suite à la rupture de l'émulsion due à un choc irréversible induit par un refroidissement rapide	Technique sans solvant L'utilisation de grandes quantités d'agents tensioactifs peut être évitée Combine les avantages structurels des nanocapsules polymériques et liposomes; confère une stabilité au système Convient aux médicaments thermosensibles Des périodes de chauffage plus courtes évitent la dégradation du médicament	Agrégation des particules Les excipients influencent le comportement d'inversion de phase Instabilité de l'émulsion

L'homogénéisation à haute pression et l'homogénéisation et/ou ultrasonication à cisaillement élevé sont généralement les méthodes les plus communes et les plus utilisées. Ci-dessous, la figure 41,42 et 43 illustrent ces deux méthodes.

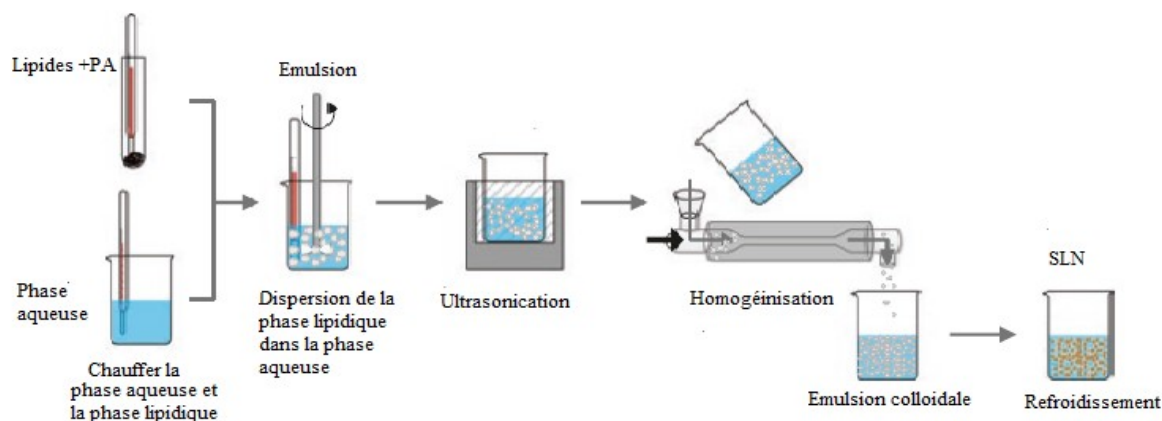


Figure 42: Description schématique des étapes de l'homogénéisation à chaud (87)

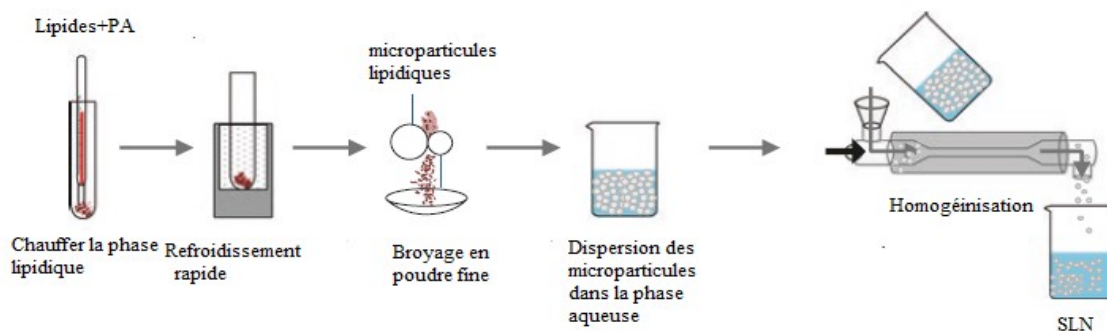


Figure 43: Description schématique des étapes de l'homogénéisation à froid (87)

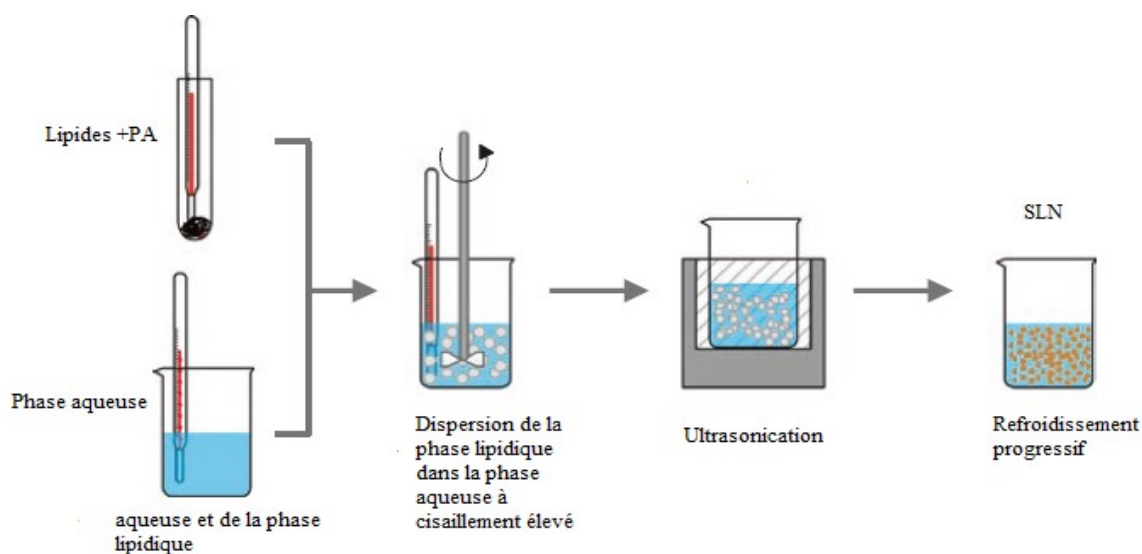


Figure 44: Description schématique des étapes de l'ultrasonication à cisaillement élevé (87)

A.1.2 Les nanocapsules et nanosphères polymériques :

Il est possible de distinguer deux types de méthodes de préparation de nanoparticules à partir d'un polymère préformé. Dans la première, on part de solutions du polymère qui sont transformées en suspensions de nanoparticules par précipitation ou gélification du polymère dissous, ou encore par formation d'un complexe polyélectrolyte de deux polymères de charge opposée. Dans la seconde, le système de départ est une émulsion. Le polymère contenu dans la phase dispersée peut alors être précipité à la suite de l'élimination du solvant par différents artifices (extraction brutale ou évaporation), ou par gélification du polymère. Les organigrammes présentés dans les figures 45 et 46 illustrent les différentes voies de synthèse

des nanosphères et des nanocapsules. Dans chacun de ces organigrammes on retrouve les méthodes de synthèse par polymérisation de monomères, et celles qui mettent en œuvre des polymères préformés.(31)

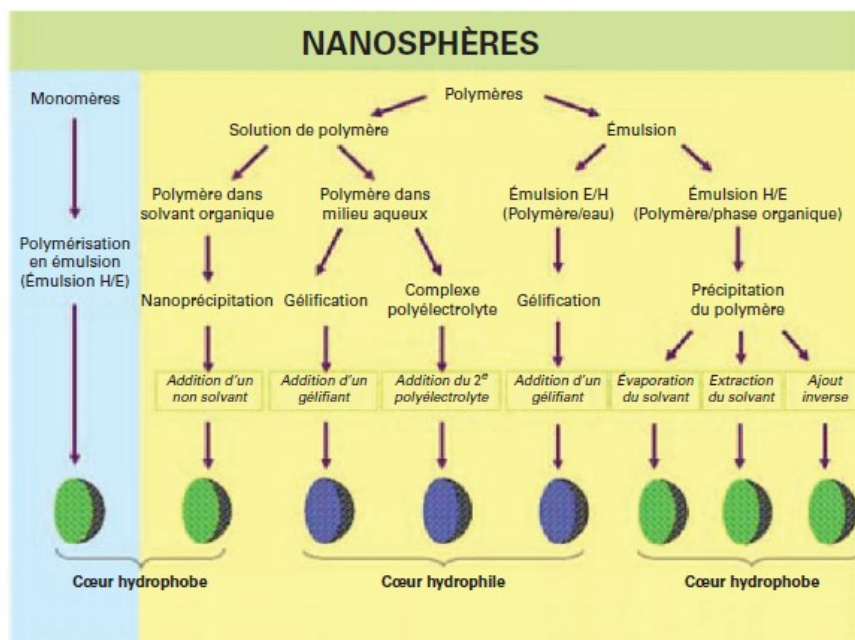


Figure 45: Organigramme illustrant les différentes méthodes de fabrication de nanosphères polymériques (31)

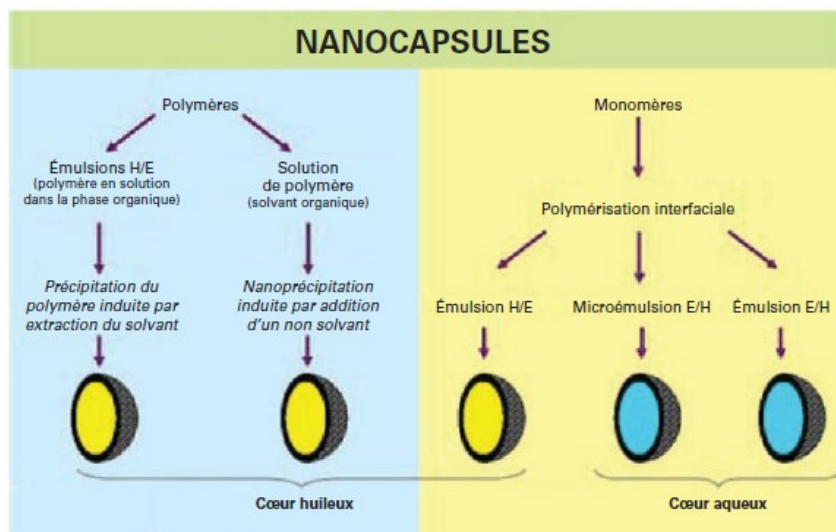


Figure 46: Organigramme illustrant les différentes méthodes de fabrication de nanocapsules polymériques (31)

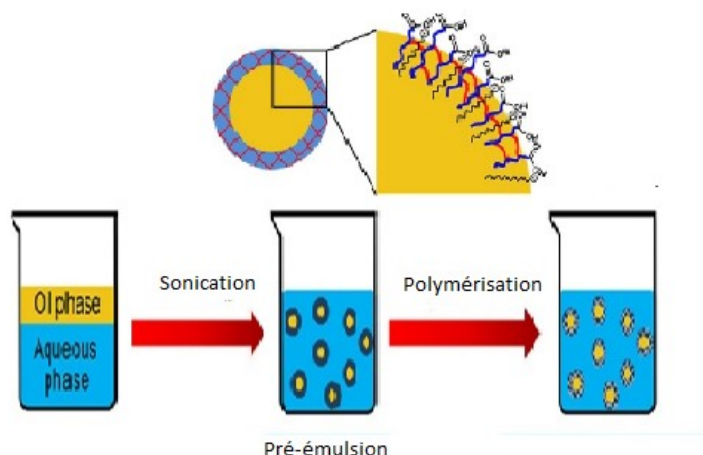


Figure 47: Préparation des nanoparticules par polymérisation interfaciale (31)

A.1.3 Les dendrimères :

Deux stratégies majeures ont évolué pour la synthèse des dendrimères. La première a été introduite par Tomalia, appelée «méthode divergente» dans laquelle la croissance des dendrimères provient d'un site central. Cette approche consiste à assembler des modules monomères dans un motif radial, branche sur branche selon certaines règles dendritiques et principes. La seconde méthode, mise au point par Hawker et Fréchet, suit un «processus de croissance convergente». Dans lequel, plusieurs dendrons sont mis à réagir avec un noyau multifonctionnel pour obtenir un produit. Les dendrimères PAMAM de type Tomalia constituent la première famille de dendrimères à être commercialisée, la plus largement caractérisée et la série la mieux comprise à ce jour également.(88)

a Méthode de croissance divergente :

Une représentation schématique de la croissance divergente est présentée dans la figure ci-dessous. Dans ce procédé, le noyau est mis à réagir avec au moins deux moles de réactif contenant au moins deux sites de ramification protecteurs, suivi par l'élimination des groupes protecteurs. Les sites réactifs libérés par la suite conduisent aux dendrimères de première génération. Ce processus est répété jusqu'à ce que le dendrimère de la taille décrite soit obtenu. Cette approche divergente est actuellement la stratégie commerciale préférée des

producteurs mondiaux; tels que Dendritic Nanotechnology Incorporation, DSM et Prestorp (88).

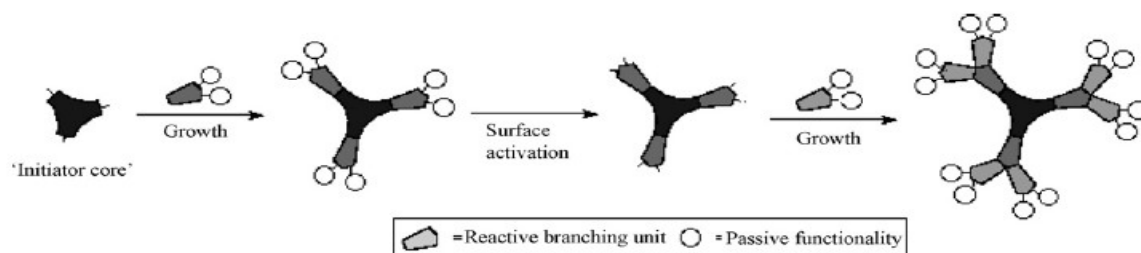


Figure 48: Représentation schématique des étapes de la méthode divergente (88)

b Méthode de croissance convergente :

Il s'agit d'une approche alternative à la synthèse des dendrimères. Une représentation schématique de la croissance convergente est présentée dans la figure ci-dessous. La difficulté de nombreuses réactions qui doivent être effectuées sur une molécule est surmontée en commençant à la périphérie et en se terminant au cœur. La croissance convergente commence à ce qui finira par être la surface du dendrimère, et travaille vers l'intérieur en reliant progressivement les unités de surface avec plus de monomères. Lorsque les dendrons en croissance sont suffisamment grands, plusieurs sont attachés à un noyau approprié pour donner un dendrimère complet (88).

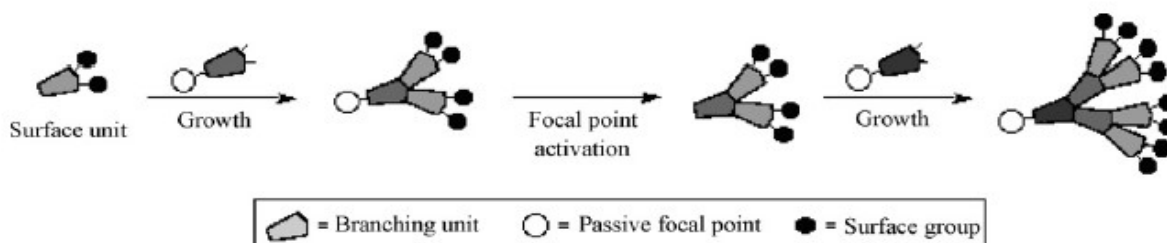


Figure 49: Représentation schématique des étapes de la méthode convergente (88)

A.1.4 Les hydrogels :

La synthèse d'hydrogel est une étape essentielle dans le développement de nouvelles structures avec des propriétés bénéfiques pour l'action de délivrance de médicaments. La

structure de l'hydrogel est définie par l'hydratation des groupes hydrophiles et des domaines des polymères impliqués. Par conséquent, ces groupes et leurs chaînes interconnectées créent des réseaux tridimensionnels par réticulation, évitant leur dissolution dans la phase aqueuse. Les procédures de synthèse standard impliquent une polymérisation et une réticulation. Ces techniques peuvent se produire en parallèle en une étape, ou l'une après l'autre en plusieurs étapes. Le processus de polymérisation fait partie du processus de gélification. La matière de départ fait référence à des monomères, des prépolymères ou des polymères hydrophiles. Les monomères et les comonomères polyfonctionnels agissent comme des agents de réticulation dans le développement du réseau. Parfois, la polymérisation est générée par des initiateurs radicalaires ou des photo-initiateurs comme l'irradiation. L'agent de réticulation joue un rôle important dans le gonflement de l'hydrogel et la dégradation. Il influence les propriétés physiques du produit hydrogel final. Les procédés de réticulation impliquent des interactions covalentes ou non covalentes entre des monomères fournissant des caractéristiques élastiques. Pour cette raison, deux types différents d'hydrogels ont été identifiés: les gels chimiques basés sur des interactions covalentes et les gels physiques basés sur des interactions non covalentes. D'autre part, il existe des facteurs impliqués dans la modification de l'assemblage des hydrogels. Les stimuli chimiques (pH, force ionique, composition du solvant et molécules) conduisent à des gels permanents. Les stimuli physiques (température, champ électrique, champ magnétique, lumière, pression) déterminent la conversion réversible entre l'état non gonflé et gonflé appelé transition de phase. Et des stimuli biologiques (enzymes, antigènes et acides nucléiques). Voir la figure 50. Ces polymères sensibles aux stimuli appartiennent au groupe des matériaux intelligents. Les polymères intelligents peuvent former des structures d'auto-assemblage par le biais de deux procédures importantes: en utilisant des matériaux peptidiques / protéiques ou en utilisant des systèmes hybrides contenant au minimum une macromolécule synthétique et un motif peptide / protéine. Leur synthèse comprend la chimie supramoléculaire et le contrôle de la dynamique des interactions et des liaisons supramoléculaires pour les conditions futures du milieu. Les protéines et les peptides étendent les propriétés du système à la dégradabilité, à la transition de phase sensible aux stimuli et également au ciblage de molécules biologiques (89).

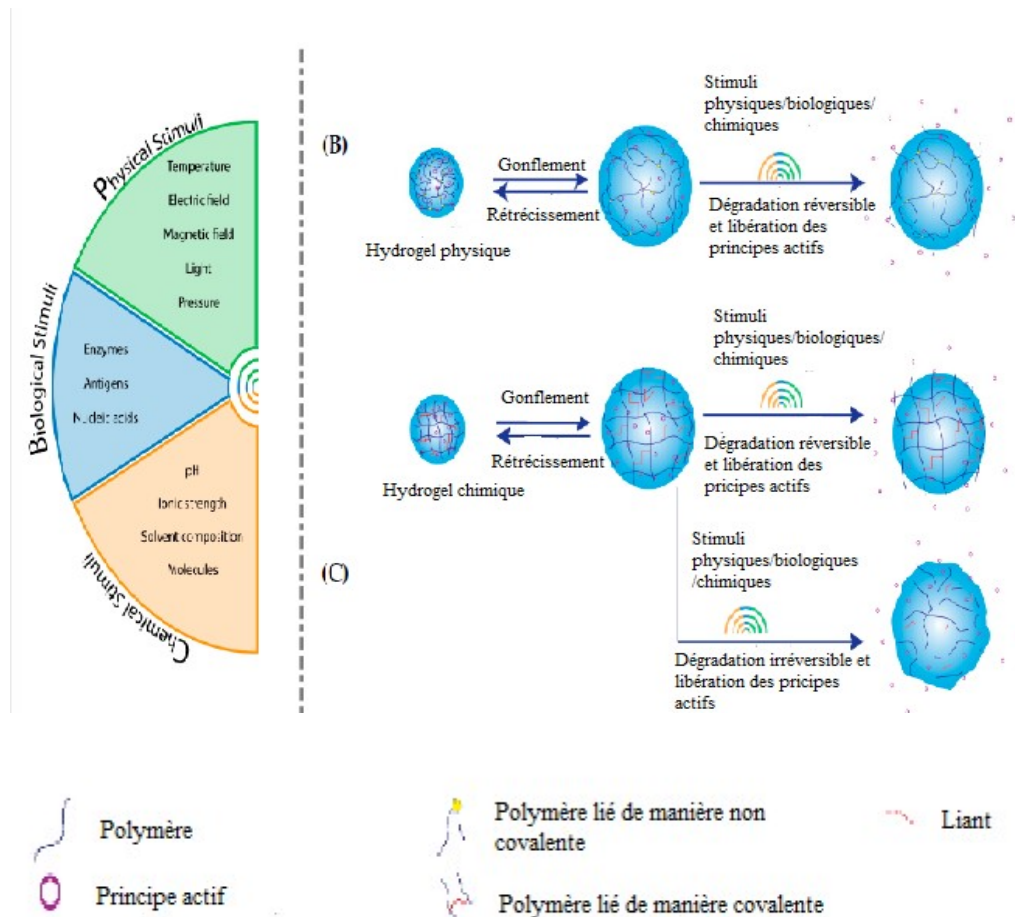


Figure 50: Modifications structurales des hydrogels sensibles aux stimuli (89).

A.1.5 Les microbulles :

Les microbulles peuvent être fabriquées de différentes manières, les deux méthodes les plus courantes étant l'agitation mécanique et la focalisation du flux microfluidique. Dans l'agitation mécanique, un sonicateur de pointe ou un agitateur de flacon est utilisé pour mélanger violemment la solution contenant les composants de la coque avec un espace libre de gaz afin de créer une émulsion de microbulles. La focalisation du flux microfluidique utilise des canaux d'écoulement de l'ordre du micron afin d'atténuer le flux de fluides non miscibles pour émulsionner une phase dans une autre phase non miscible. Dans le cadre des microbulles, la phase gazeuse (cœur de microbulles) s'écoule dans la phase liquide contenant les composants

de la coquille (lipides, polymères, etc.). Ces deux phases sont ensuite focalisées sur une petite ouverture appelée l'orifice et pincées pour former des microbulles remplies de gaz. La représentation schématisée de ces deux techniques est illustrée dans la figure suivante (76).

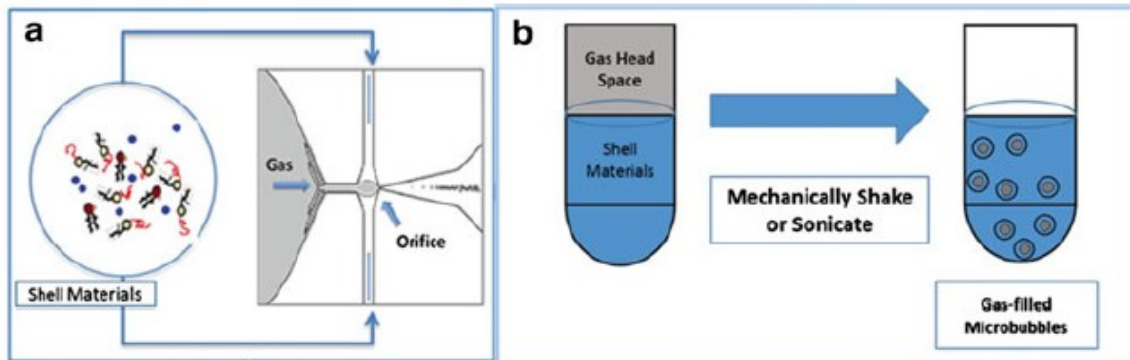


Figure 51: Méthodes de fabrication de microbulles.(a)

Au cours de la fabrication des microbulles, les matériaux de départ des microbulles (matériaux de l'enveloppe et gaz) circulent à travers un dispositif microfluidique conçu pour focaliser les deux phases non miscibles à un orifice. Les deux flux en collision se pincement alors et forment des microbulles. (b) Les matériaux de la coque sont placés dans un flacon avec un espace libre de gaz. Ensuite, à l'aide d'une agitation mécanique (secouage ou sonication), les deux phases sont forcées de se partitionner en microbulles à noyau gazeux (76).

A.2 Les systèmes auto-assemblés :

Représentés par les liposomes, les SEDDS, les micelles polymériques, les polymersomes.

A.2.1 Les liposomes :

a Méthodes de dispersion mécanique des phospholipides :

Ils existent 4 méthodes qui se basent sur la dispersion mécanique des phospholipides. Il s'agit de :

- L'hydratation du film lipidique
- La sonication
- La presse de French

-La microfluidisation

Hydratation du film lipidique :

Cette méthode fut utilisée par Bangham en 1965, l'un des découvreurs des liposomes. Elle permet surtout de réaliser des MLV qui pourront ensuite être réduits en liposomes SUV de taille plus petite. Cette méthode est l'une des plus utilisées pour la formation de ce type de liposomes. La préparation doit s'effectuer à des températures supérieures aux températures de transition de phase des phospholipides utilisés (90). Voir les figures suivantes.

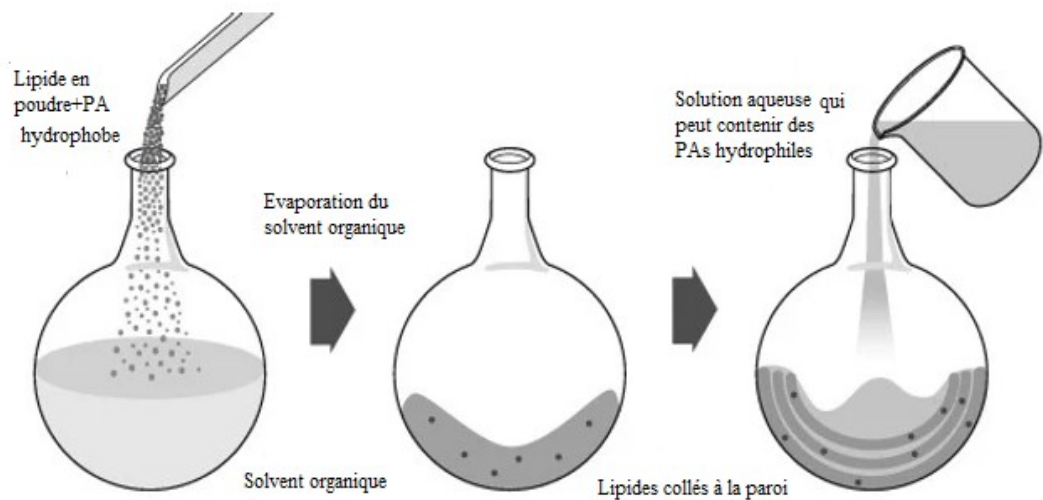


Figure52: Etape 1 du procédé d'hydratation du film lipidique (90)

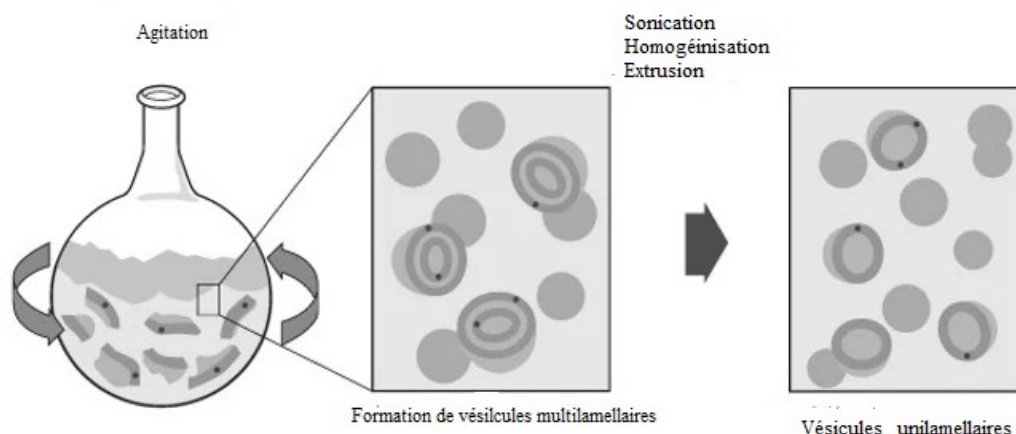


Figure 53: Etape 2 du procédé d'hydratation du film lipidique (90)

La sonication :

La sonication permet de diminuer la taille des liposomes MLV pour en faire des liposomes SUV. C'est la méthode la plus largement utilisée pour l'obtention des liposomes SUV dont la taille est comprise entre 20 et 50 nm. Afin de réduire la taille des MLV, ces derniers subissent des dislocations successives par l'envoi d'ultrasons sur ces liposomes, ces ultrasons viennent les disloquer. Ils subissent cette sonication soit en utilisant un bain à ultrasons, soit une sonde à ultrasons (90).

Cellule de French (French pressure cell) :

Les liposomes MLV sont placés dans une cellule de French dont la capacité est de 40 ml environ, et sont rapidement extrudés à l'aide d'un piston sous une très haute pression à travers un petit orifice. Une cellule de French est un « récipient » dans lequel un piston vient extraire rapidement la solution ou les composés par un petit « trou » de sortie. En effet, aucune dégradation de phospholipides n'est détectée après 10 passages consécutifs à travers la presse de French sous haute pression (20 000 psi). De plus, elle s'effectue en absence d'une atmosphère d'azote qui est nécessaire lors de la sonication. Cependant, le principal inconvénient de cette méthode est la limite du volume de solutions de liposomes contraint à 50 ml (90).

La microfluidisation :

Une suspension de MLV est poussée à haute pression (10 000 psi) à travers un filtre possédant des pores de 5 μm de diamètre appelé microfluidiseur. La suspension se sépare ensuite en deux flux qui se rejoignent à grande vitesse pour former des vésicules de taille plus petites. Lorsque les deux flux se rencontrent, les collisions des particules à grandes vitesses provoquent la dislocation et la reformation de liposomes de taille plus petite et SUV. La taille des liposomes diminue en augmentant le nombre de passages à travers le microfluidiseur et en augmentant la pression à l'entrée du circuit, donc la vitesse des flux de liposomes. Les liposomes obtenus après plusieurs passages ont un diamètre inférieur à 100 nm (90).

b Méthode d'élimination du solvant organique :

Evaporation en phase inverse :

Elle constitue un véritable progrès dans la préparation des liposomes puisqu'elle a permis l'obtention de liposomes SUV de grande cavité aqueuse. Les liposomes ainsi formés présentent alors un taux d'encapsulation très important. L'évaporation en phase inverse réside dans la formation de micelles inverses après la sonication d'un mélange d'une phase aqueuse composée des molécules hydrophiles à encapsuler et d'une phase organique composée des phospholipides solubilisés. En effet, on solubilise tout d'abord les phospholipides dans une solution organique, puis on solubilise les molécules hydrophiles à encapsuler dans une solution aqueuse. On réalise ensuite la sonication d'un mélange de la phase aqueuse qui contient les molécules hydrophiles à encapsuler dans les liposomes et de la phase organique dans laquelle les phospholipides sont solubilisés. L'action des ultrasons est de former une émulsion phase aqueuse/organique dans laquelle les phospholipides s'organisent sous forme de micelles inverses entourant des composants aqueux dont les molécules à encapsuler. Puis on procède à l'évaporation lente du solvant organique par évaporation sous pression induite, qui favorise le rapprochement des micelles inverses qui vont s'agréger et former un gel. En effet, les micelles inverses composées de monocouches de phospholipides, entourant des compartiments aqueux, s'agrégent afin de former un réseau compact gélifié. L'évaporation totale du solvant organique comme l'éther est ensuite favorisée par la diminution de la pression, et entraîne la rupture de la phase gel des bicouches de phospholipides. Les

bicouches de phospholipides vont alors former des liposomes, comme on peut le voir sur le schéma suivant(90). La figure 54 illustre le principe de cette méthode.

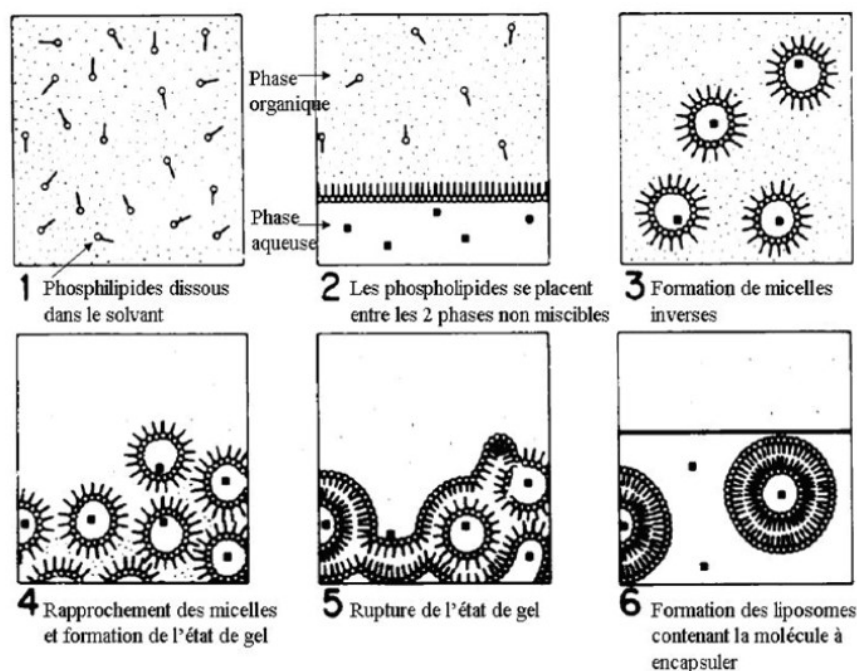


Figure 54: Représentation des différentes étapes de la formation de liposomes par évaporation inverse (90)

Cette méthode permet d'avoir des liposomes à un taux d'encapsulation maximale de 65% de la phase aqueuse (avec des solutions de faible force ionique), permettant alors d'encapsuler un grand choix de molécules hydrophiles. (59)

c Méthode d'élimination du détergent :

Dans le cadre de la préparation de liposomes par élimination d'un détergent. On solubilise tout d'abord des phospholipides dans un milieu aqueux à l'aide d'un détergent comme le Triton X-100, l'ocetyl glucoside ou encore le cholate de sodium. Ainsi les détergents et quelques phospholipides forment dans la solution, des micelles mixtes, c'est-à-dire composées des deux molécules amphiphiles. Ensuite, on élimine progressivement le détergent utilisé et les micelles s'enrichissent progressivement en phospholipides. Les micelles enrichies de phospholipides viennent ensuite former des liposomes SUV de taille comprise entre 100 et 200 nm, et parfois même de taille inférieure à 100 nm. La taille des liposomes

formés par cette technique dépend de la nature chimique des phospholipides et du détergent utilisé, mais aussi de la concentration des phospholipides et du détergent. L'élimination du détergent se fait par la dialyse. Les taux d'encapsulation de ces méthodes peuvent atteindre au maximum 50% (90).

d Méthode basée sur la transformation de liposomes préformés :

Hydratation par cycles de congélation et décongélation : Cette méthode permet de créer des liposomes LUV à partir de liposomes SUV. Elle consiste à exercer plusieurs cycles de congélation (azote liquide) et de décongélation (eau tiède) d'une solution liposomale. Cette méthode permet d'obtenir des liposomes LUV formés avec la fusion des liposomes SUV initiaux. Les LUV obtenus ont des taux d'encapsulation élevé d'environ 30% (90).

A.2.2 Les SEDDS :

Excipients (huiles, tensioactifs, cotensioactifs, cosolvant) et principe actif sont initialement combinés en mélanges liquides, semi-solides ou solides, puis conditionnés dans des gélules dures ou molles avant d'être administrés par voie orale. Une fois ingérés, ces mélanges donnent naissance à une microémulsion claire et isotrope d'huile dans eau (H/E) par auto-assemblage spontané de gouttelettes, dont le diamètre est compris entre 200 nm et 5 µm. Voir figure 55. Le principe actif, véhiculé par la matrice huileuse, peut transiter à l'intérieur du lumen intestinal dans des conditions optimales d'absorption. L'addition d'un cosolvant a pour effet de réduire la taille des particules (< 200 nm, généralement autour de 50 nm) et génère la classe des SMEDDS (Micro-Emulsifying Drug Delivery Systems) (50).

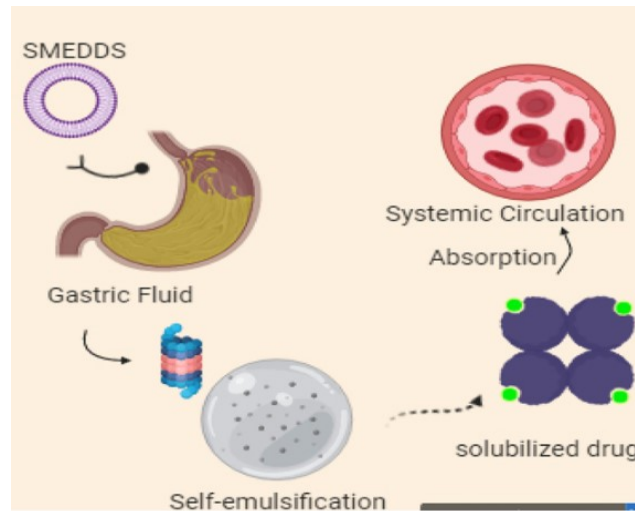


Figure 55: Représentation schématique de l'auto-émulsification des SEDDS (50)

A.2.3 Les micelles polymériques :

Les micelles de polymères sont formées à partir de copolymères à block solubles en milieu aqueux. Deux familles de copolymères peuvent être utilisées.

_ Les copolymères à block amphiphiles présentant un segment lipophile et un segment hydrophile. Ces copolymères ont la faculté de s'auto-associer spontanément pour former des agrégats multimoléculaires organisés. L'agrégation spontanée intervient à partir d'une certaine concentration en polymères amphiphiles dans la solution, concentration appelée « concentration micellaire critique » (CMC). La CMC des micelles de polymères est généralement comprise entre 10^{-6} et 10^{-7} M. Ces CMC sont beaucoup plus faibles que celle des agents tensioactifs classiques pour lesquels les CMC sont de 10^{-3} à 10^{-4} M. Dans les agrégats, le cœur de la micelle est formé par l'association des parties lipophiles des copolymères à block, alors que la couronne de la micelle est constituée par les parties hydrophiles. Ces micelles sont plutôt adaptées à l'encapsulation de principes actifs lipophiles piégés dans leur cœur.

_ La deuxième famille de copolymères à block capable de former des micelles regroupe des copolymères à block formés de deux séquences totalement hydrophiles, dont l'une correspond à un polycation. Avec ces copolymères, la formation des micelles s'obtient spontanément lorsqu'un polyanion est ajouté à la solution du copolymère. Les micelles résultent de la

formation d'un complexe poly(électrolyte) entre le segment polycation du copolymère et le polyanion ajouté qui constituent alors le cœur de la micelle.

Ces micelles polymériques sont principalement utilisées pour la vectorisation d'acides nucléiques. En effet, ces molécules d'intérêt thérapeutique se comportent comme des polyanions en raison des nombreux groupements phosphate qu'elles contiennent. Elles se complexent donc aisément avec les séquences de nature cationique des poly (lysine), poly (éthylène imine) ou chitosane porteurs de fonctions aminées (31).

A.2.4 Les polymersomes :

Les polymersomes sont également des structures obtenues à partir de copolymères à block et résultant de l'association de ces derniers. À la différence des systèmes précédents, la structure des polymersomes ressemble beaucoup aux liposomes, puisque ces copolymères s'auto-associent pour former une membrane autour d'une gouttelette d'eau qui se trouve ainsi piégée à l'intérieur d'une vésicule. Les méthodes de fabrication des polymersomes s'apparentent également aux méthodes de préparation des liposomes. Généralement, un film de copolymère à block est obtenu par évaporation d'une solution organique du polymère. Le film est ensuite réhydraté pour obtenir les vésicules. Lors de l'hydratation du copolymère, la force de motivation pour la formation du polymersome est le gradient de concentration entre le copolymère diffusé dans l'eau et l'eau diffusée dans le copolymère. Ce procédé produit des émulsions de polymère avec une dispersion de grande taille mais également de grandes quantités d'autres structures polymérisantes thermodynamiquement métastables.

Une méthode alternative de préparation de polymersomes a récemment été proposée. La méthode aux solvants organiques. Cette méthode est basée sur des solvants organiques et concerne les émulsions doubles eau-dans-huile-dans-eau (E / H / E). Cette méthode produit des polymersomes à membrane asymétrique, où les surfaces intérieure et extérieure sont de nature différente. Ceci est réalisé en stabilisant l'émulsion eau dans huile (E / H) en utilisant le copolymère pour les lamelles intérieures et en produisant des vésicules imprégnant les gouttelettes d'eau à travers une seconde interface huile dans eau qui était constituée du copolymère afin de former les lamelles de la membrane externe. Les polymersomes sont finalement formés avec une élimination contrôlée de l'eau en phase organique en utilisant une

dialyse à travers des membranes. L'inconvénient de cette méthode est que les résidus de solvant organique peuvent provoquer une toxicité biologique, limitant l'application et l'utilisation du polymersomes produits (31).

B Systèmes inorganiques :

Les nanoparticules inorganiques sont synthétisées par diverses méthodes qui sont classées en méthode ascendante ou descendante. Une représentation simplifiée du processus est présentée dans le schéma suivant (36) :

B.1 Méthode ascendante :

La méthode ascendante ou constructive consiste à accumuler du matériel de l'atome aux grappes en passant par les nanoparticules. Le sol-gel, la filature, le dépôt chimique en phase vapeur (CVD), la pyrolyse et la biosynthèse sont les méthodes ascendantes les plus couramment utilisées pour la production de nanoparticules notamment inorganiques.(36)

- Sol-gel : Le sol - une solution colloïdale de solides en suspension dans une phase liquide. Le gel une macromolécule solide immergée dans un solvant. Sol-gel est la méthode ascendante la plus préférée en raison de sa simplicité et du fait que la plupart des nanoparticules peuvent être synthétisées à partir de cette méthode. Il s'agit d'un procédé chimique par voie humide contenant une solution chimique agissant comme précurseur d'un système intégré de particules discrètes. Les oxydes et chlorures métalliques sont les précurseurs généralement utilisés dans le procédé sol-gel. Le précurseur est ensuite dispersé dans un liquide hôte soit par agitation, ou sonication et le système résultant contient un liquide et une phase solide. Une séparation de phase est effectuée pour récupérer les nanoparticules par diverses méthodes telles que la sédimentation, la filtration et la centrifugation et l'humidité est en outre éliminée par séchage (36).

-Dépôt chimique en phase vapeur (CVD) : Le dépôt chimique en phase vapeur est le dépôt d'un film mince de réactifs gazeux sur un substrat. Le dépôt est réalisé dans une chambre de réaction à température ambiante en combinant des molécules de gaz. Une réaction chimique se produit lorsqu'un substrat chauffé entre en contact avec le gaz combiné. Cette réaction produit un film mince de produit sur la surface du substrat qui est récupéré et utilisé. La

température du substrat est le facteur influençant la CVD. Les avantages de la CVD sont des nanoparticules très pures, uniformes, dures et résistantes. Les inconvénients du CVD sont la nécessité d'un équipement spécial et les sous-produits gazeux sont hautement toxiques (36).

-Pyrolyse : La pyrolyse est le procédé le plus couramment utilisé dans les industries pour la production à grande échelle de nanoparticules. Il s'agit de brûler un précurseur avec une flamme. Le précurseur est soit liquide soit vapeur qui est introduit dans le four à haute pression à travers un petit trou où il brûle. Les gaz de combustion ou sous-produits sont ensuite classés dans l'air pour récupérer les nanoparticules. Certains fours utilisent le laser et plasma au lieu d'une flamme pour produire une température élevée pour une évaporation facile. Les avantages de la pyrolyse sont un procédé simple, efficace, rentable et continu avec un rendement élevé (36).

B.2 Méthode descendante :

La méthode descendante ou destructive consiste à réduire un matériau en vrac en particules à l'échelle nanométrique. Le broyage mécanique, la nanolithographie, l'ablation au laser, la pulvérisation et la décomposition thermique font partie des méthodes de synthèse de nanoparticules les plus largement utilisées (36).

-Fraisage mécanique : Parmi les différentes méthodes descendantes, le fraisage mécanique est le plus largement utilisé pour produire diverses nanoparticules. Le fraisage mécanique est utilisé pour le broyage et le post-recuit de nanoparticules lors de la synthèse où différents éléments sont broyés dans une atmosphère inerte. Le facteur influençant le fraisage mécanique est la déformation plastique qui conduit à la forme des particules, la fracture entraîne une diminution de la taille des particules et le soudage à froid conduit à une augmentation de la taille des particules (36).

- Nanolithographie : La nanolithographie est l'étude de la fabrication de structures à l'échelle nanométrique avec un minimum d'une dimension dans la gamme de taille de 1 à 100 nm. Il existe différents procédés nanolithographiques, par exemple la lithographie optique, par faisceau d'électrons, multiphotonique, par nanoimpression et par sonde à balayage. Généralement, la lithographie est le processus d'impression d'une forme ou d'une structure requise sur un matériau sensible à la lumière qui enlève sélectivement une partie du matériau

pour créer la forme et la structure souhaitées. Les inconvénients de la nanolithographie sont la nécessité d'un équipement complexe et le coût associé (36).

-Ablation au laser : La synthèse par ablation laser en solution (LASiS) est une méthode courante de production de nanoparticules à partir de divers solvants. L'irradiation d'un métal immergé dans une solution liquide par un faisceau laser condense un panache de plasma qui produit des nanoparticules. Il s'agit d'une méthode descendante fiable qui offre une solution alternative à la réduction chimique conventionnelle des métaux en nanoparticules à base de métaux de synthèse. Comme LASiS fournit une synthèse stable de nanoparticules dans des solvants organiques et de l'eau qui ne nécessite aucun agent stabilisant ou produit chimique, il s'agit d'un processus «vert» (36).

-La pulvérisation : La pulvérisation cathodique est le dépôt de nanoparticules sur une surface en éjectant des particules par collision avec des ions. La pulvérisation cathodique est généralement un dépôt d'une fine couche de nanoparticules suivi d'un recuit. L'épaisseur de la couche, la température et la durée du recuit, le type de substrat, etc. déterminent la forme et la taille des nanoparticules (36).

-Décomposition thermique : La décomposition thermique est une décomposition chimique endothermique produite par la chaleur qui rompt les liaisons chimiques du composé. La température spécifique à laquelle un élément se décompose chimiquement est la température de décomposition. Les nanoparticules sont produites en décomposant le métal à des températures spécifiques subissant une réaction chimique produisant des produits secondaires (36).

4.2 Conception d'immuno-conjugués et ciblage actif :

Le ciblage actif par conjugaison d'anticorps à la surface des vecteurs est la technique de ciblage la plus utilisée. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte lors de la conception d'immunoconjugués. L'antigène ciblé doit être surexprimé de manière homogène et être essentiel à la progression de la tumeur. De plus, il ne doit pas être solubilisé dans la circulation. Quant à l'anticorps il est préférable d'employer un fragment d'anticorps monoclonal humanisé ou humain ayant une activité antitumorale intrinsèque tout en étant faiblement immunogène. Les anticorps peuvent être associés, de manière covalente ou non, à

la surface du vecteur préformé ou pendant la formation du vecteur. Une association non covalente est le résultat de l'adsorption de l'anticorps à la surface du vecteur. Un couplage covalent de l'anticorps avec le vecteur a l'avantage d'être plus stable. Il est donc souhaitable qu'il y ait des groupements spécifiques sur l'anticorps et sur le vecteur permettant de créer un lien covalent entre eux tout en évitant la formation d'obstacles stériques. Dans l'idéal, les méthodes de couplage doivent être simples, rapides et conduire à une liaison stable et non toxique. Un large éventail de densités d'anticorps à la surface du vecteur doit être réalisable afin d'optimiser la reconnaissance des cellules cibles par les immunoconjugués. Suite au couplage, l'anticorps doit conserver sa capacité de reconnaissance pour l'antigène et le vecteur ne doit pas perdre son intégrité structurale. Afin d'éviter l'interférence des chaînes de PEG avec le positionnement des anticorps sur la surface du vecteur, le couplage des anticorps aux extrémités terminales des chaînes de PEG a été envisagé. Cette stratégie permet d'éviter le masquage des anticorps par la barrière stérique des chaînes PEG et de conserver une accessibilité parfaite des anticorps (91). Ils existent d'une autre part des techniques qui sont capables de modifier la nature chimique de la surface, générant ainsi des régions de compositions différentes et des surfaces ou matrices polymériques aptes à se lier à un soluté donné. Récemment, une technique innovante, dite de biomimétisme configurationnel, a été développée. Le principe de cette technique est illustré dans la figure 56. Cette approche permet de générer de nouveaux matériaux biomimétiques (mimant les systèmes biologiques de reconnaissance) pour la délivrance des médicaments, la vectorisation et l'ingénierie tissulaire. La formation d'une empreinte mimant la configuration d'une molécule biologique donnée permet d'élaborer des systèmes capables de reconnaître la molécule considérée et d'intervenir ensuite en libérant un agent thérapeutique approprié, voir figure 57 (4).

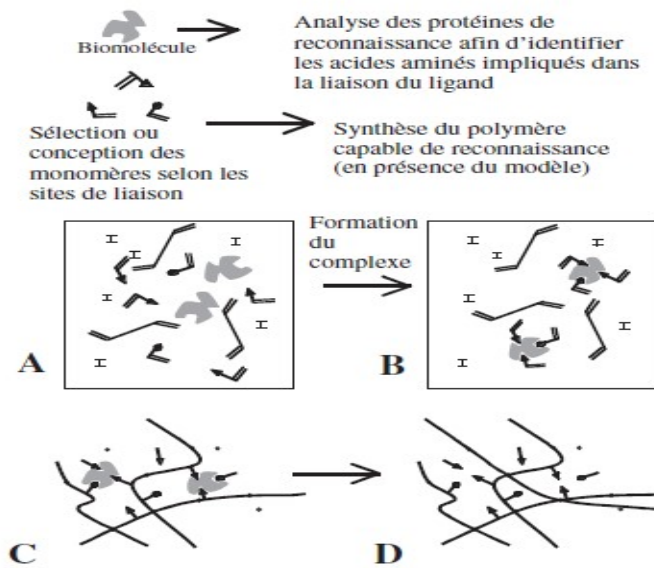


Figure 56: Empreinte par biomimétisme configurationnel dans un hydrogel (4)

A : Solution contenant la molécule modèle, le ou les monomères fonctionnels (triangles et cercles) le monomère réticulant, le solvant, et l'initiateur (I). B : Formation du complexe avant polymérisation grâce à des interactions non covalentes : Formation du réseau. D : Lavage pour éliminer la molécule modèle, recombinaison de la molécule modèle ; dans les réseaux à faible taux de réticulation, les mouvements des chaînes macromoléculaires produisent des régions d'affinité et de spécificité variables (la molécule liée est un isomère de la molécule modèle) (4).

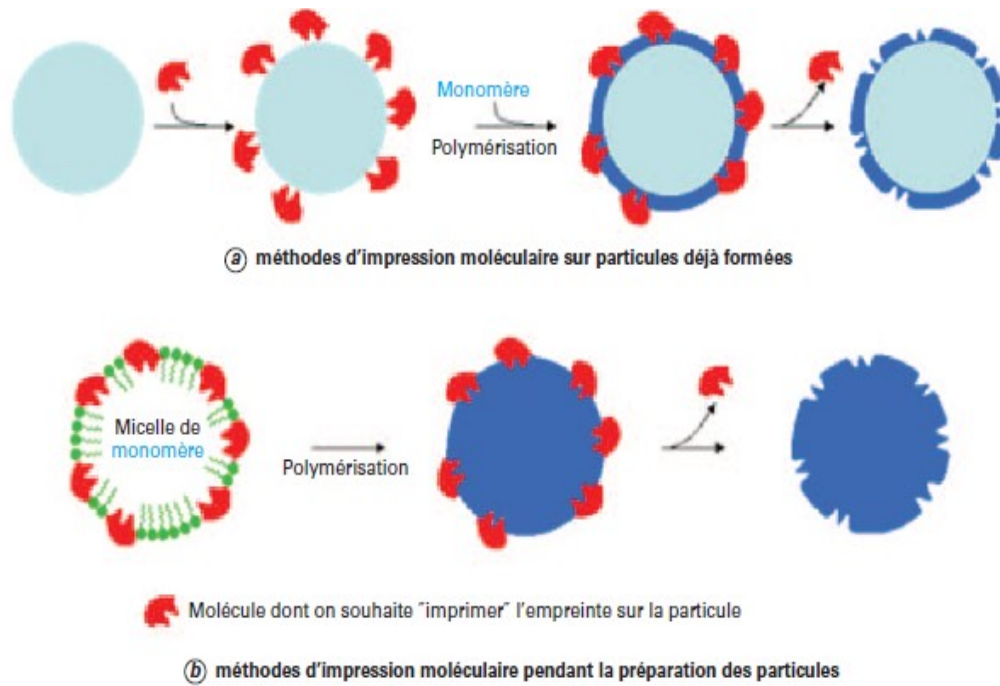


Figure57: Schémas de principe de la réalisation d'une impression moléculaire à la surface de nanoparticules (19)

5 CARACTÉRISATION :

Compte tenu de la nature de leurs applications in vivo, il est crucial de caractériser les nanoparticules pour plusieurs propriétés physiques, chimiques et biologiques. Diverses propriétés considérables qui nécessitent une caractérisation adéquate sont énumérées ci-dessous et illustrés dans la figure 58.

- Forme, taille et distribution des particules
- Topographie des particules et caractéristiques de surface
- Cristallinité et porosité
- Composition et concentration

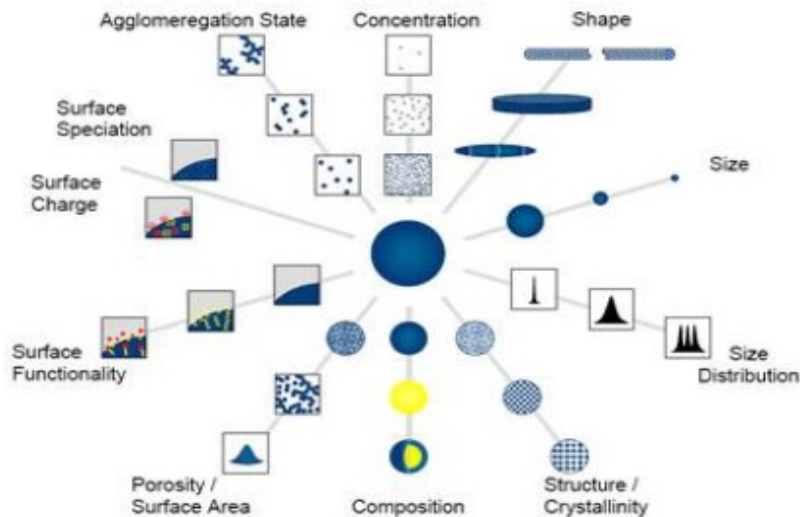


Figure 58: Aperçu de base sur la caractérisation des nanomatériaux (36)

5.1 Analyse de la taille :

Les particules colloïdales sont définies sur la base de leur taille et sont définies comme ayant toute dimension inférieure à 1 μm . Souvent, les particules colloïdales sont de forme sphérique, ou au moins de forme régulière, et les mesures de la taille des particules peuvent confirmer leur gamme de tailles colloïdales (87).

La spectroscopie de corrélation de photons (PCS) et la diffraction laser (LD) sont les techniques les plus puissantes dans la mesure de routine de la taille des nanoparticules. Le compteur Coulter est rarement utilisé vu la très petite taille des nanoparticules en plus du besoin d'ajouter des électrolytes qui peut déstabiliser la dispersion.

La PCS (également connu sous le nom de diffusion dynamique de la lumière) mesure la fluctuation de l'intensité de la lumière diffusée qui est causée par le mouvement des particules.

La méthode de diffraction laser est basée sur la dépendance de l'angle de diffraction du rayon des particules (spectres de Fraunhofer). Les particules les plus petites de taille sont à l'origine d'une diffusion de lumière plus intense à des angles grands par rapport aux particules les plus grandes de taille (92).

Des informations sur la taille des particules peuvent également être obtenues à partir de techniques microscopiques telles que la microscopie électronique et la microscopie à force atomique qui sont sensibles dans la gamme de taille colloïdale. Contrairement aux techniques basées sur la diffusion de la lumière, le compteur Coulter et la microscopie permettent d'obtenir une mesure individuelle des particules ayant ainsi l'avantage d'une mesure plus directe ; cependant, ils sont également assez subjectifs dans l'expérimentation réelle en raison de la nature de la sélection des particules. Des dispositifs d'imagerie logicielle plus moderne peuvent aider à surmonter ces problèmes. Les techniques de comptage de particules uniques, telles que la microscopie électronique, rendent également généralement difficile l'observation d'une agrégation dans les particules de sorte que seule une taille intrinsèque est obtenue et non une taille efficace (92).

5.2 Analyse de la morphologie :

Outre la taille, la dispersion et la composition des particules, la morphologie et l'ultrastructure sont des propriétés importantes des nanoparticules et de leurs formulations qui peuvent contrôler des propriétés telles que l'efficacité d'encapsulation. La morphologie se rapporte généralement à l'extérieur de la particule et peut être caractérisée par une forme et une structure de surface tandis que l'ultrastructure se rapporte généralement à l'intérieur de la particule et peut se rapporter à une partition interne à travers, par exemple, une structure noyau-enveloppe (87). La détermination de la morphologie repose sur la microscopie soient la microscopie électronique à transmission, la microscopie électronique à balayage et la microscopie à force atomique.

5.3 La charge de surface :

Les caractéristiques de surface des particules colloïdales ont un impact significatif sur leur comportement et leur stabilité in vivo. La répulsion électrostatique et stérique joue un rôle important dans la stabilisation des systèmes colloïdaux (87).

La mesure du potentiel zêta est une technique permettant de déterminer la charge de surface des nanoparticules dans une solution colloïdale. Les nanoparticules ont une charge à la surface qui attire une fine couche de contre-ions vers la surface des nanoparticules (couche de Stern). Voir la figure 59. Cette double couche d'ions se déplace avec la nanoparticule lors de

sa diffusion dans la solution. Le potentiel électrique à la limite de la double couche est connu sous le nom de potentiel zêta des particules. L'amplitude du potentiel zêta est prédictive de la stabilité colloïdale de la solution (93).

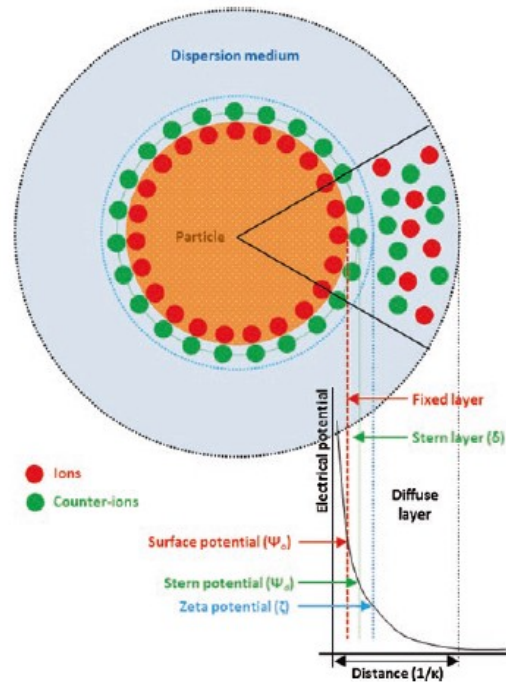


Figure 59: Représentation schématique de la double couche électrique (93)

5.4 La composition :

La composition chimique ou élémentaire détermine la pureté et les performances de la nanoparticule. La présence d'éléments secondaires indésirables dans la nanoparticule peut réduire son efficacité et également conduire à une réaction secondaire et à une contamination dans le processus. La mesure de la composition est généralement réalisée par spectroscopie photo-électronique à rayons X (XPS). Certaines techniques impliquent une digestion chimique des particules suivie d'une analyse chimique humide telle que la spectrométrie de masse, la spectroscopie d'émission atomique et la chromatographie ionique. Les particules en

phase gazeuse sont collectées soit par filtration, soit par voie électrostatique et des techniques spectrométriques ou chimiques humides sont utilisées pour l'analyse (36).

5.5 La surface et la porosité :

La surface et la porosité sont d'autres paramètres importants qui peuvent limiter l'application in vivo de nanoparticules. Des expériences d'adsorption de gaz basées sur la théorie de Brunauer eEmmette Teller et l'analyse de Barrette Joynere Halenda sont utilisées pour l'estimation de la surface et de la taille des pores, respectivement. Ces analyses sont cruciales pour une caractérisation appropriée des particules. Les particules avec une surface spécifique et une porosité élevées adsorberont in vivo des protéines non spécifiques qui peuvent ne pas être utiles sur le site d'action, ou elles peuvent recouvrir une grande population d'acide nucléique à la surface de ces particules, les rendant ainsi inutilisables (36).

PARTIE 3 :
INTERET ET DEFIS DES
NANOMEDICAMENTS EN
CANCEROLOGIE

La recherche de nouvelles molécules pour pallier aux échecs thérapeutiques chez les patients atteints du cancer, à la résistance aux cytotoxiques ou aux effets indésirables invalidants et multiples reste très contraignante. L'optimisation galénique par contre, avait offert une génération de nouveaux médicaments, utilisant le ciblage thérapeutique tel détaillé précédemment. Avec comme objectif principal de maîtriser la distribution du médicament dans le temps et dans l'espace. En plus d'une protection réciproque, aussi bien du médicament de la dégradation par l'organisme que des tissus sains de l'organisme de la toxicité médicamenteuse. Ceci était à l'origine de l'intérêt qu'avait gagné cette approche de la communauté scientifique. Après l'étape de la conception et des études in vitro, les nanomédicaments avaient été sujet des études pré-cliniques et cliniques pour s'assurer de la translation pharmacodynamique et pharmacocinétique in vivo. Les résultats de ceux-ci étant très limitants devant la mise sur le marché de ces médicaments. Dans cette partie, nous détaillerons, l'intérêt scientifique et clinique des nanomédicaments et les défis auxquels ils sont confrontés.

1 INTÉRÊT SCIENTIFIQUE DE LA NANOMÉDECINE :

Au cours des quarante dernières années, la nanomédecine a attiré l'attention des chercheurs, des fabricants, des médecins, des législateurs et du public. De 1986 au mars 2020, un total de 57 229 articles évalués par des pairs dans le domaine de la nanomédecine ont été publiés en recherchant le mot clé "nanomédecine" dans Web of Science®, et la quantité d'articles de recherche sur la nanomédecine a connu une croissance exponentielle. En 2018, plus de 9000 publications concernant les nanotechnologies ont été mises en ligne pour lutter contre diverses maladies. En outre, plusieurs investissements gouvernementaux et capitaux à risque ont été lancés pour favoriser le développement de la nanomédecine, comme l'initiative nationale en matière de nanotechnologie des États-Unis. En général, les instituts nationaux de santé (National Institutes of Health) investissent chaque année plus de 200 millions de dollars dans la recherche en nanomédecine. Cependant, sur la base du registre de clinicaltrials.gov, seules 235 formules nanoparticulaires (terme de recherche "nanoparticule"/"liposome"/"micelle") ont été inscrites pour des essais cliniques en 2019 (Figure 60). En outre, la plupart des essais cliniques se concentrent sur les produits déjà commercialisés, tels que DOXIL®,

Abraxane® et Feraheme®, en étudiant leurs nouvelles indications ou d'autres thérapies combinées. Ce phénomène met en évidence l'énorme fossé qui existe entre les études précliniques et la traduction clinique. Les principaux obstacles à la traduction clinique des nouvelles formulations nanoparticulaires peuvent résulter d'une compréhension insuffisante des interactions entre nanoparticules et milieux biologiques et des défis concernant la recherche, la fabrication et les contrôles nécessaires à la commercialisation. Il est très important que la communauté scientifique réévalue le niveau de la recherche fondamentale pour surmonter les obstacles de la transposition clinique (94).

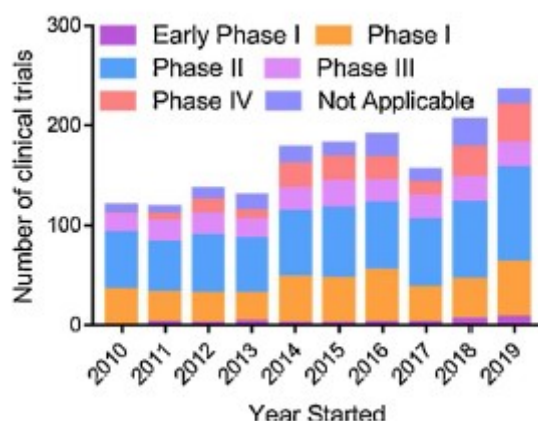


Figure 60: Essais cliniques enregistrés sur clinicaltrials.gov de 2010 à 2019 (94)

2 INTÉRÊT CLINIQUE DE LA NANOMÉDECINE :

2.1 Le processus d'approbation des nanomédicaments :

Actuellement, le processus d'approbation des nanomédicaments chez l'homme est réglementé par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) aux États-Unis et l'agence européenne des médicaments (EMA) et est essentiellement le même que celui de tout autre médicament, dispositif ou produit biologique réglementé. On estime que l'ensemble du processus prend environ 10 à 15 ans et environ 1 milliard de dollars par nouveau médicament. Après la découverte/l'invention du matériau, la phase préclinique implique généralement des études sur des animaux pour démontrer l'efficacité, l'innocuité, le profil de toxicité et pour identifier les plages de doses appropriées. Pour les nanomédicaments, il devient de plus en

plus important d'avoir une compréhension globale des paramètres physico-chimiques du matériau, ainsi que de la reproductibilité et de l'évolutivité du processus de fabrication. Des publications du Laboratoire de caractérisation des nanotechnologies (NCL ; établi par le National Cancer Institute) sont disponibles pour guider ce processus, et les chercheurs ont la possibilité d'envoyer leurs matériaux pour test et validation au NCL selon une série de protocoles émergents. Le besoin d'une normalisation et d'une caractérisation adéquate des systèmes nanométriques a poussé les États-Unis à adopter cette initiative, tandis que l'Europe est toujours à la recherche d'un moyen pour y remédier. L'efficacité, la toxicité et les propriétés physico-chimiques peuvent ensuite être compilées dans une demande d'autorisation d'un nouveau médicament expérimental (IND). Après approbation de l'IND, des essais cliniques sur l'être humain peuvent être lancés pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du nouveau nanomédicament. Ce processus est divisé en Phase I (dosage, toxicité, excrétion chez les sujets sains), Phase II (innocuité, efficacité dans un groupe plus large de patients atteints de la maladie cible) et Phase III (multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo), après quoi, une demande de commercialisation de nouveau médicament (NDA) peut être déposée pour demander l'approbation à des fins de mise sur le marché. D'autres études post-commercialisation (Phase IV) sont également souvent entreprises, sur la base de questions spécifiques soulevées au cours des essais de Phase III (95). Dans cette revue de littérature on s'intéresse, comme mentionné précédemment à l'application de la nanomédecine dans le domaine de la thérapie anticancéreuse. Ci-dessous un tableau qui présente des nanoparticules approuvées par la FDA et leurs domaines d'application.

Tableau 9: Thérapies anticancéreuses nanoparticulaires par voie intraveineuse approuvées par la FDA et l'EMA jusqu'à 2019 (96)

Nom de spécialité/ Fabricant	Type de nanoparticule	Indication approuvée	Année d'approbation	Indications étudiées
Doxil/Caelyx (Janssen)	Doxorubicine liposomale pegylée	Cancer de l'ovaire (secondaire aux thérapies à base de platine) Sarcome de Kaposi associé au VIH (secondaire à la chimiothérapie) Myélome multiple	FDA (1995) EMA (1996)	tumeurs malignes solides, ovaire, sein, leucémie, lymphomes, prostate, métastatique ou foie
DaunoXome (Galen)	Doxorubicine liposomale pegylée	Sarcome de Kaposi associé au VIH (primaire)	FDA (1996)	Leucémies
Myocet (Teva UK)	Doxorubicine liposomale non-pegylée	Traitement du cancer du sein métastatique (primaire)	EMA (2000)	Cancer de l'ovaire, de sein ou lymphome
Abraxane (Celgene)	Paclitaxel lié à l'albumine	Cancer du poumon non à petites cellules avancé (la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas une option), Cancer du sein métastatique (secondaire) Cancer du pancréas métastatique (primaire)	FDA (2005) EMA (2008)	Tumeurs malignes solides, sein, lymphomes, vessie, poumon, pancréas, tête et cou, prostate, mélanome ou foie
MEPACT (Millennium)	Mifamurtide liposomal (non pégylé)	Traitement de l'ostéosarcome (primaire après chirurgie)	EMA (2009)	Ostéosarcomes
Marqibo (Spectrum)	Vincristine liposomale non-pegylée	Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie négatif (tertiaire)	FDA (2012)	Lymphome, cancer du cerveau, leucémie ou mélanome
Onivyde MM-398 (Merrimack)	Irinotécan liposomal (pégylé)	Cancer du pancréas métastatique (secondaire)	FDA (2015)	Tumeurs malignes solides, sein, pancréas, sarcomes ou cerveau
VYXEOS CPX-351 (Jazz Pharmaceuticals)	Formulation liposomale de la cytarabine : daunorubicine	leucémie myéloïde aiguë	FDA (2017) EMA (2018)	Différentes leucémies
NBTXR3 Hensify (Nanobiotix)	Nanoparticules d'oxyde d'hafnium	Carcinome épidermoïde localement avancé	CE Mark (2019)	Sarcome local avancé des tissus mous

Le tableau ci-dessous présente des nanoparticules en cours d'études cliniques et leurs domaines d'application.

Tableau 10: Thérapies anticancéreuses nanoparticulaires par voie intraveineuse en cours d'études cliniques (96)

Nom de spécialité/Fabricant	Type de nanoparticule	Indication étudiée
PROMITIL (Lipomedix Pharmaceuticals)	Mitomycine-C liposomale pégylée	Tumeurs solides
ThermoDox® (Celsion)	Doxorubicine liposomale lyso-thermosensible	Libération de doxorubicine déclenchée par la température : Récidive du cancer du sein au niveau de la paroi thoracique (hypothermie par micro-ondes) Carcinome hépatocellulaire (ablation par radiofréquence) Tumeurs du foie (hypothermie légère) Tumeurs solides réfractaires (ultrasons focalisés de haute intensité par résonance magnétique)
Oncoprex (Genprex)	Liposome encapsulé	Cancer du poumon
Halaven E7389-LF (Eisai)	Mésylate d'éribuline liposomale	Tumeurs solides
188Re-BMEDA-liposome	Liposome pégylé	Tumeurs solides avancées
TKM-080301 (Arbutus Biopharma)	Particule lipidique ciblant la polo-like kinase 1 (PLK1) pour l'administration de siRNA	Carcinome hépatocellulaire
siRNA-EphA2-DOPC	Liposome siARN pour knockdown EphA2	Tumeurs solides
PNT2258 (ProNAi Therapeutics)	ADNi monocaténaire exclusif (PNT100) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	Lymphomes
BP1001 (Bio-Path Holdings)	Oligonucléotide antisens lié à la protéine 2 (Grb-2) du récepteur du facteur de croissance encapsulé dans des liposomes neutres	Leucémies

Nom de spécialité/Fabricant	Type de nanoparticule	Indication étudiée
DCR-MYC (Dicerna Pharmaceuticals)	Nanoparticule lipidique DsiRNA pour le silençage oncogène NYC	Tumeurs solides, myélome multiple, lymphome ou carcinome hépatocellulaire
Atu027 (Silence Therapeutics GmbH)	Formulation liposomale AtuRNAi pour le knockdown de PKN3 dans l'endothélium vasculaire	Cancer du pancréas
AZD2811 (AstraZeneca with BIND Therapeutics)	Inhibiteur de la kinase Aurora B dans la plateforme d'accrétion de particules	Tumeurs solides avancées
BIND-014 (BIND Therapeutics)	PSMA ciblé (via ACUPA) particule de docétaxel PEG-PLGA ou PLA-PEG	Cancers de la prostate, du poumon non à petites cellules, métastatiques, du col de l'utérus, de la tête et du cou, ou cancer du poumon KRAS positif
Cynviloq IG-001 (Sorrento)	Micelles polymériques de paclitaxel	Cancer du sein
Genexol-PM (Samyang Biopharmaceuticals)	Micelles polymériques de paclitaxel	Cancer de la tête et du cou ou du sein
NC-6004 Nanoplatin(Nanocarrier)	Nanoparticule micellaire dérivée d'acide polyaminé, de PEG et de cisplatine	Nanoparticule micellaire dérivée d'acide polyaminé, de PEG et de cisplatine
NC-4016 DACH-Platin micelle (Nanocarrier)	Nanoparticule micellaire d'acide polyaminé, de PEG et d'oxaliplatine	Tumeurs solides avancées ou lymphomes
NK105 (Nippon Kayaku)	Micelle de paclitaxel	Cancer du sein
Docetaxel-PM DOPNP201(Samyang Biopharmaceuticals)	Micelle de Docetaxel	Cancer de la tête et du cou et tumeurs solides avancées
CriPec (Cristal Therapeutics)	Micelle de Docetaxel	Tumeurs solides
CRLX101 (Cerulean)	Conjugué de nanoparticule camptothécine à base de cyclodextrine	Cancers de l'ovaire, des cellules rénales, du poumon à petites cellules ou du rectum

Nom de spécialité/fabricant	Type de nanoparticule	Indication étudiée
ABI-009 (Aadi with Celgene)	Rapamycine liée à l'albumine	Cancer de la vessie
ABI-011 (NantBioScience)	Analogue de thiocolchicine lié à l'albumine (IDN 5405)	Tumeurs solides ou lymphomes
AuroLase (Nanospectra Biosciences)	Nanocoquilles de silice-or recouvertes de PEG pour l'ablation thermique facilitée par la lumière proche infrarouge	Ablation thermique des tumeurs pulmonaires solides primaires et/ou métastatiques
Magnablate	Nanoparticule de Fer	Ablation thermique du cancer de prostate

2.2 Résumé d'études pré-cliniques et cliniques de quelques nanoparticules commercialisées :

A Vincristine liposomale non pegylée :

Composition : Vincristine liposomale non pegylée (VSLI), Marqibo®, est une formulation exclusive de nanoparticules de vincristine(VCR) à base de sphingomyéline et de cholestérol qui a été conçue pour surmonter les limitations posologiques et pharmacocinétiques du vincristine standard.

Apport par rapport à la VCR standard :

Une exposition prolongée des cellules au VCR augmente sa cytotoxicité in vitro en raison du fait qu'à des temps d'exposition plus longs, une plus grande proportion des cellules aura passé par la mitose, où le VCR exerce ses effets cytotoxiques.

La pharmacocinétique du VSLI chez l'homme s'est avérée similaire à celle observée dans les études pré-cliniques. Plus précisément, le VSLI est une formulation de nanoparticules à libération lente et à circulation prolongée de VCR qui reste dans le compartiment plasmatique pendant une période prolongée par rapport au VCR standard. Contrairement à la phase de

distribution très rapide observée avec le VCR standard, un retard de 3 à 12 h dans la clairance du VCR du plasma est observé après l'administration de VSLI, ce qui entraîne des taux totaux de VCR qui restent relativement constants avant de diminuer avec le temps. Cette phase de retard contribue de manière significative à une augmentation des concentrations plasmatiques après l'administration de VSLI.

Essais cliniques : VSLI a été étudié dans une vingtaine d'essais cliniques. Les tumeurs malignes représentées dans ces essais comprennent la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL), le lymphome non hodgkinien (LNH), le lymphome de Hodgkin et les tumeurs solides telles que le mélanome métastatique et le cancer du poumon. Les adultes et les enfants ont été étudiés. À la suite de ces études et des données historiques démontrant l'activité clinique du VCR standard dans les cancers hématologiques, le VSLI est en cours de développement dans la LAL et d'autres hémopathies malignes.

Sur la base du besoin médical clairement non satisfait, des résultats des études non cliniques en faveur de VSLI par rapport à VCR standard et de l'activité encourageante des essais de phase 1, le VSLI faisait un bon candidat d'études cliniques chez des adultes lourdement prétraités atteints de LAL à chromosome Philadelphie négatif (Ph-) de lignée B ou T avancée, en rechute et réfractaire. La monothérapie VSLI a donné des résultats cliniques significatifs ; Le taux de réponse globale était de 35 %. La monothérapie VSLI s'est avérée efficace en tant que traitement de troisième, quatrième et cinquième ligne et chez les patients réfractaires aux autres traitements à agent unique et multi-agents. Un total de 5 patients étaient des survivants à long terme. Il est important de noter que 12 patients qui n'étaient pas éligibles pour une greffe immédiate de cellules hématopoïétiques ont pu par la suite recevoir une greffe. Le profil de toxicité du VSLI à forte dose était prévisible, gérable et comparable à celui du VCR à dose et formulation standard malgré l'administration de doses importantes, normalement impossibles, individuelles et cumulatives de VCR. Ces études ont conduit à l'approbation accélérée du VSLI par la FDA pour le traitement des patients adultes atteints de LAL-Ph en deuxième rechute ou plus ou dont la maladie a progressé après au moins deux traitements antileucémiques (97).

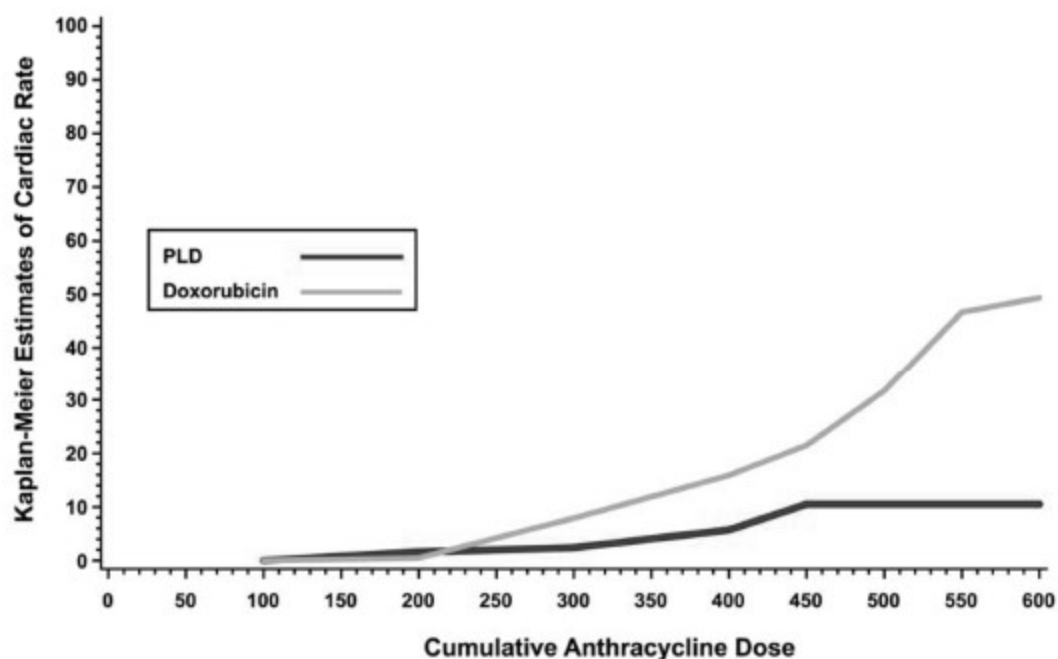
B Doxorubicine liposomale pégylée :

Composition : La doxorubicine liposomale pégylée (PLD; CAELYX™) était stabilisée stériquement par greffage de polyéthylène glycol sur sa surface

Apport par rapport à la doxorubicine standard : L'utilité clinique de la doxorubicine, l'anthracycline la plus largement utilisée, est limitée par sa toxicité qui peut empêcher un dosage adéquat et un échappement en cas de rechute, ou conduire à une résistance au médicament. Des doses cumulatives élevées de doxorubicine augmentent la probabilité de cardiotoxicité, alors que les doses individuelles sont souvent limitées par la myélosuppression. La PLD a une demi-vie circulante d'environ 73,9 h, tandis que la doxorubicine a une demi-vie < 10 min. La PLD s'accumule sélectivement dans le tissu du carcinome du sein métastatique, ce qui entraîne des concentrations de médicament intracellulaire 10 fois plus élevées par rapport au tissu normal adjacent.

L'encapsulation liposomale pégylée réduit également les taux plasmatiques de doxorubicine libre et peut réduire l'administration du médicament aux tissus normaux, ce qui peut réduire sa toxicité.

Essais cliniques : La PLD offre une alternative à la doxorubicine pour les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Dans un grand essai randomisé de phase III comparant la PLD à la doxorubicine dans le traitement de première intention des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique, la PLD et la doxorubicine étaient globalement comparables en termes d'efficacité, mais la PLD avait un profil de sécurité différent, avec une toxicité cardiaque significativement réduite par rapport à la doxorubicine. Voir la figure 61 (98).



*Figure 61: Taux d'événements cardiaques par rapport à la dose cumulée d'anthracycline.
(98)*

Par contre, et à court terme, il y avait une incidence plus élevée de toxicité cutanée (Erythrodysesthésie palmo- plantaire EPP ou syndrome main-pied) avec la PLD ; mais contrairement à la cardiotoxicité, cet effet secondaire ne met pas la vie en danger et est réversible et gérable avec des mesures de soins appropriées. Des mesures telles que conseiller aux patients de porter des vêtements amples et d'éviter l'exposition à la chaleur et à des exercices vigoureux peuvent minimiser l'EPP. Des rapports publiés suggèrent également qu'un traitement concomitant avec de la pyridoxine et/ou de la dexaméthasone peut soulager les symptômes de l'EPP. Une chute de cheveux prononcée ou totale a été rapportée chez 54% des patients traités par doxorubicine mais chez seulement 7% des patients traités par PLD. Les nausées, les vomissements et la myélosuppression sont survenus moins fréquemment avec la PLD, même s'il y avait une plus grande utilisation de soins de soutien comprenant des antagonistes 5-HT₃, des facteurs de croissance et des transfusions chez les patients traités par la doxorubicine. Pour les patients atteints de cancer du sein métastatique qui présentent un

risque cardiaque accru (personnes âgées, patients présentant des facteurs de risque cardiaque spécifiques et patients ayant déjà été traités par des anthracyclines), la PLD est une nouvelle option thérapeutique importante. De plus, pour les patients individuels atteints de cette même pathologie qui souhaitent minimiser certains des effets secondaires à court terme des anthracyclines conventionnelles, ou qui recherchent la commodité d'un programme de dosage une fois par mois, la PLD est un choix thérapeutique rationnel (98).

C Le Paclitaxel lié à l'albumine :

Composition : Le paclitaxel lié à l'albumine ABI-007 (Abraxane® ; Abraxis BioScience et AstraZeneca) est un autre exemple d'application de nanovecteurs pour le cancer du sein. Il représente l'une des stratégies adoptées pour surmonter les problèmes liés aux solvants du paclitaxel et il a été approuvé par la FDA pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique prétraité.

Apport par rapport au paclitaxel standard : Des études précliniques, menées sur des souris athymiques atteintes d'un cancer du sein humain, ont démontré que l'ABI-007 a une pénétration plus élevée dans les cellules tumorales avec une activité anti-tumorale accrue, par rapport à une dose égale de paclitaxel standard.

Essais clinique : Une étude clinique de phase I menée par Ibrahim, menée sur 19 patientes atteintes de tumeurs solides et de cancer du sein, a montré une dose maximale tolérée d'ABI-007 environ 70 % supérieure à celle de la formulation standard de paclitaxel (300 mg/m² pour un régime toutes les 3 semaines). Un essai de phase II a confirmé que l'ABI-007 a une activité antitumorale importante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. La survie globale médiane était de 63,6 semaines. Aucun événement oculaire grave n'a été noté, et d'autres toxicités courantes associées au taxane étaient moins fréquentes et moins sévères (myélosuppression, neuropathie périphérique, nausées, vomissements, fatigue, arthralgie, myalgie, alopecie). Dans une grande étude internationale randomisée de phase III, des doses équitoxiques d'ABI-007 (260 mg/m²) et de paclitaxel à base d'huile de ricin polyoxyéthylée (175 mg/m²) ont été comparées chez 454 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. L'ABI-007 était supérieur au paclitaxel standard à la fois pour le taux de réponse global et le temps jusqu'à progression tumorale dans tous les sous-groupes de patients, mais

principalement pour ceux recevant le médicament comme traitement de première intention.Également dans cet essai, l'incidence des toxicités était significativement plus faible dans le groupe ABI-007 que dans le groupe paclitaxel à base d'huile de ricin polyoxyéthylée ; en particulier, la neutropénie de grade 4 était plus faible malgré la dose environ 50 % plus élevée. D'autre part, la neuropathie sensorielle de grade 3 était plus fréquente dans le groupe ABI-007 mais elle était facilement prise en charge. Les auteurs ont expliqué l'augmentation de l'activité antitumorale de l'ABI-007 par les concentrations intratumorales de paclitaxel plus élevées (telles que rapportées dans les études précliniques) et la dose plus élevée administrée. Neymann et al ont également démontré que l'administration hebdomadaire d'ABI-007 est sûre et produit un effet indésirable toxique minimal avec des réponses antitumorales objectives chez les patients précédemment exposés au paclitaxel (99).

D Nanoparticules d'oxyde d'hafnium stimulées par un rayonnement externe :

Composition : Hensify® est une suspension aqueuse de nanoparticules d'oxyde d'hafnium cristallin (HfO₂) conçue pour être injectée directement dans une tumeur avant le premier traitement de radiothérapie standard d'un patient. Lorsqu'il est exposé à un rayonnement ionisant, Hensify® amplifie l'effet destructeur intratumoral localisé de ce rayonnement. La dose de rayons X délivrée à la tumeur est amplifiée, tandis que la dose traversant les tissus sains reste inchangée. Hensify® nécessite une seule administration et s'adaptera aux normes mondiales actuelles en matière de radiothérapie.

L'apport du médicament :Hensify®(NBTXR3) a reçu l'approbation de mise sur le marché européenne (marquage CE) permettant la commercialisation dans 27 pays de l'Union européenne pour le traitement du sarcome des tissus mous localement avancé Hensify®-un radio-amplificateur de première classe offre aux patients cancéreux un traitement innovant avec un mécanisme d'action largement applicable.Après des données positives de phase II/III, cette approbation représente une avancée significative dans l'établissement de NBTXR3 comme traitement majeur en oncologie. Hensify® est un produit introduisant un nouveau mécanisme d'action physique. Ce produit innovant a été conçu par Nanobiotix pour détruire physiquement les tumeurs et activer le système immunitaire à la fois pour le contrôle local et le traitement des maladies systémiques lorsqu'il est associé à la radiothérapie. En plus,

Hensify®, NBTXR3 est actuellement en cours d'évaluation dans diverses autres indications telles que le cancer du poumon, les cancers de la tête et du cou, le cancer du foie et le cancer de la prostate.

Essais cliniques : L'essai de phase II/III était un essai à deux groupes prospectif, portant sur 180 patients adultes atteints d'un Sarcome des tissus mous localement avancé de l'extrémité ou de la paroi du tronc. L'objectif de l'essai était d'évaluer l'efficacité préopératoire et la tolérance d'Hensify® activé par radiothérapie par rapport à la prise en charge standard (radiothérapie seule). L'essai a atteint son critère d'évaluation principal avec un taux de réponse pathologique complète (< 5 % de cellules cancéreuses viables) de 16,1 % pour Hensify® contre 7,9 % pour le témoin. De plus, dans le sous-groupe de patients avec une maladie plus agressive (grade histologique 2 et 3), une réponse complète pathologique a été obtenue chez quatre fois plus de patients dans le groupe Hensify® que dans le groupe contrôle (17,1% contre 3,9%). Hensify® a été associé à des réactions immunitaires aiguës de grade 3-4 qui étaient gérables et de courte durée. De plus, Hensify® a montré une bonne tolérance locale dans l'essai et n'a eu aucun impact sur la gravité ou l'incidence des événements indésirables liés à la radiothérapie. NBTXR3 a un degré élevé de biocompatibilité, nécessite une seule administration avant la première séance de traitement par radiothérapie et a la capacité de s'adapter aux normes mondiales actuelles de soins de radiothérapie. Le mode d'action physique du NBTXR3 le rend applicable aux tumeurs solides telles que les cancers du poumon, de la prostate, du foie, du glioblastome et du sein. De ce fait, le médicament avait reçu l'approbation de la FDA pour lancer un essai clinique de NBTXR3 activé par radiothérapie en association avec des anticorps anti-PD-1 chez des patients atteints de cancer du poumon et de la tête et du cou (carcinome épidermoïde de la tête et du cou et cancer du poumon non à petites cellules) (100).

2.3 Résumé d'études réalisées sur d'autres molécules en cours de la phase II/ III :

A Nanoparticules inorganiques ex : Aurolase :

Basé sur la propriété SPR (résonance plasmonique de surface) des AuNPs, AuroLase®, un type de nanocoquilles de silice-or recouvertes de PEG, a été développé pour la photothermalablation de tumeurs solides avec stimulation par irradiation NIR(rayonnement proche

infrarouge). La recherche fondamentale a démontré qu'AuroLase® pourrait être appliqué pour induire la mort cellulaire photothermique après activation par irradiation NIR in vitro et élever les températures du micro-environnement tumoral pour provoquer des dommages irréversibles aux tumeurs solides après injection intratumorale dans une multitude de recherches précliniques au niveau animal (101). (Figure 62)

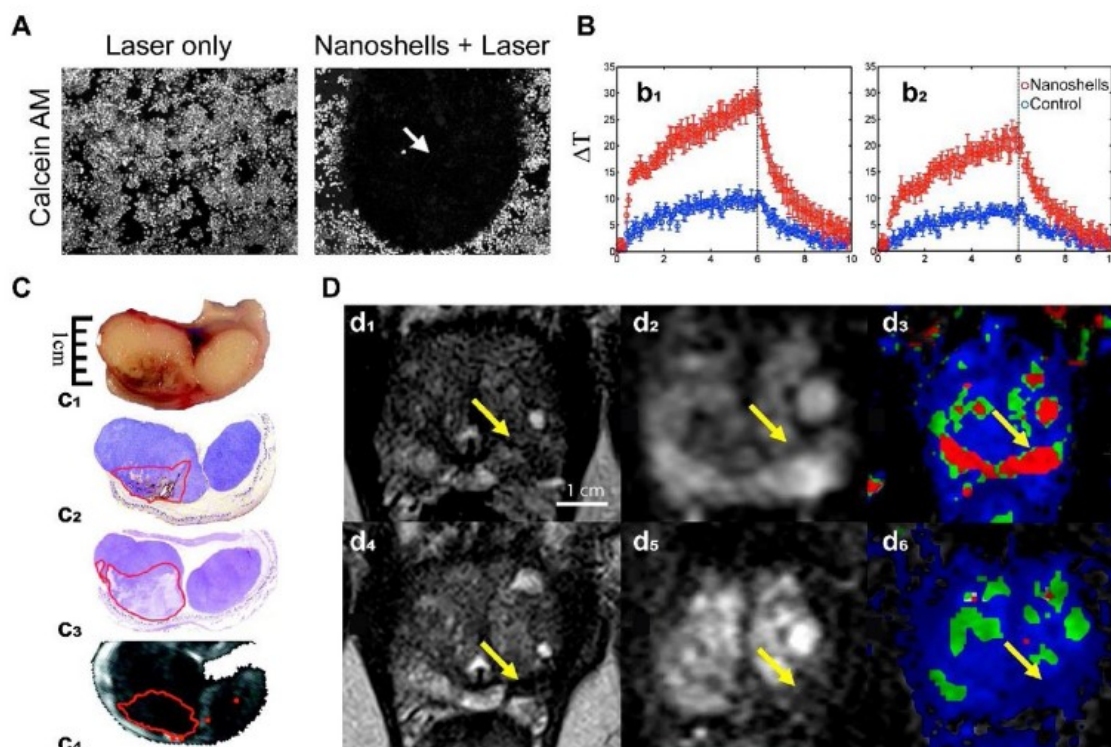


Figure 62: Performances précliniques et cliniques d'AuroLase®.

Performances précliniques et cliniques d'AuroLase®. (A) Images de fluorescence de la Calceïne-AM dans les cellules irradiées en l'absence ou en présence d'AuroLase®. (B) Variation de température des tumeurs irradiées en l'absence (bleu) ou en présence (rouge) d'AuroLase® à des profondeurs de 2,5 (b1) et 3,75 (b2) mm sous la surface apicale. (C) pathologie macroscopique (c1), coloration à l'argent (c2), coloration à l'hématoxyline/éosine (c3) et calculs MRTI (Imagerie de la température par résonance magnétique) (c4) après traitement avec AuroLase® et laser in vivo. (A-C) (D) Un patient atteint d'un cancer focal de la prostate traité avec un prétraitement d'ablation dirigée par AuroLase® (d1-d3), 3 mois après le traitement (d4-d6). La biopsie de suivi à 3 mois était négative pour le cancer.(101)

B Nanoparticules polymériques:

Nanoparticules PLGA chargées de curcumine : Chang et al. ont conçu et développé des Cur-NP (nanoparticules PLGA chargées de curcumine) pour étudier leur impact sur les cellules du carcinome cellulaire squameux (SCC) résistantes au CAL27-cisplatine et ses mécanismes. L'étude in vitro a suggéré que les Cur-NPs induisaient l'apoptose cellulaire dans les cellules SCC et inhibaient la croissance cellulaire, et avaient peu de cytotoxicité contre les cellules saines. En outre, le mécanisme de la mort cellulaire apoptotique impliquait la régulation de la protéine de résistance multiple aux médicaments 1 (MDR1) par les Cur-NP et la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Une autre étude rapportée par Wang et al. a formulé plusieurs nanoparticules composées avec du PLGA et du poly (éthylène) glycol (PEG) voir figure 63 (A), et il a été démontré que les nanoparticules ciblent les cellules SCC orales (OSCC). De plus, une absorption intracellulaire rapide du nano-médicament a été observée.

Nanogel chargé de doxorubicine : En ce qui concerne la sécurité clinique, Moradzadeh et al. ont évalué les paramètres des enzymes sanguines, cardiaques et hépatiques après injection de nanogel chargé de doxorubicine à des rats, et les résultats ont suggéré des diminutions significatives de l'incidence de la leucopénie et de l'anémie, confirmant que les nanomédicaments entraînent moins de complications.

Nanoparticules de chitosane : Le chitosane est un autre nano-support prometteur pour libérer des médicaments encapsulés dans les tissus tumoraux. Arulmozhi et al. ont rapporté des nanoparticules de chitosane encapsulées dans de l'acide ellagique par la méthode de gélification ionique Figure 63 (B), et les résultats ont indiqué que la nouvelle formulation résolvait le dilemme actuel de l'acide ellagique et permettait une administration soutenue efficace de ce médicament anticancéreux pour le cancer de la bouche Figure 63 (C). En plus d'être un vecteur, le chitosane a également été utilisé comme revêtement pour d'autres nanomédicaments. Comme le montre l'étude de Gavin et al., des systèmes de nanoémulsion à couches chitosane chargées de la génistéine lipophile pro-apoptotique ont été préparés Figure 63 (D), et les nano-supports ont été transformés en formulations de comprimés buccaux avec une stabilité et des performances mucoadhésives améliorées. Ainsi, il a été vérifié que le

système de libération de nano-médicaments avait un potentiel en tant que thérapie d'entretien pour le cancer de la bouche (102).

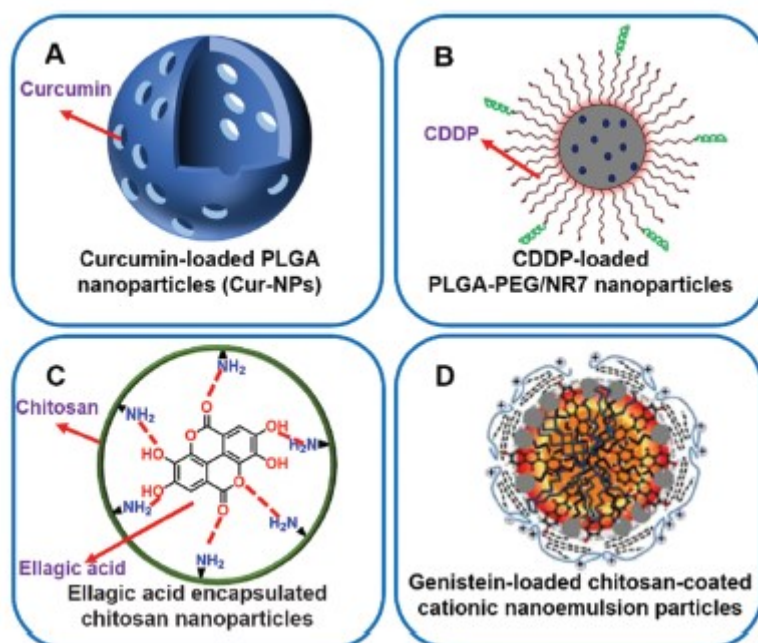


Figure 63: Les quatre types de nanoparticules polymériques utilisées comme thérapies pour le cancer de la bouche cités dans le paragraphe précédent (102)

C Microbulles pour traitement du cancer du sein :

Park DH et al. ont évalué l'ARN en épingle à cheveux court du nucléotide adénine translocase-2 pour les effets antitumoraux en utilisant une injection intrapéritonéale de polyéthylèneimine en adoptant une méthode de thérapie génique par ultrasons avec des microbulles et ont observé des effets anti-tumoraux plus importants in vivo. La stimulation des microbulles par ultrasons et la radiothérapie sont étudiées contre la tumeur du sein et les effets sur l'endothélium des vaisseaux sanguins et le résultat a suggéré que des effets antitumoraux et antivasculaires plus importants peuvent être obtenus avec une thérapie combinée d'ultrasons et de radiations. Escoffre JM et al. ont évalué la doxorubicine combinée à des ultrasons assistés par microbulles pour estimer l'applicabilité et l'efficacité de l'administration dans les cellules du carcinome du sein (BC) et ont rapporté qu'il est possible d'améliorer la mort cellulaire avec apoptose induite. Des liposomes chargés de PTX

conjugués aux complexes de microbulles ont été préparés pour une chimiothérapie ciblée déclenchée par ultrasons contre les cellules BC et une plus grande libération a réussi avec l'exposition aux ultrasons et a permis une amélioration significative de l'efficacité antitumorale de la PTX. Sorace AG et al., une étude comparative de microbulles chargées de doxorubicine et de PTX pour une administration améliorée de médicament aux cellules tumorales lorsqu'elles sont déclenchées par ultrasons et qui a rapporté que l'agent de contraste ultrasonore chargé de PTX a un potentiel 20 fois plus grand que la doxorubicine pour atteindre une administration de médicament soutenue et ciblée (54).

D Nanoparticules pour Immunothérapie :

Bâtonnets de silice mésoporeuse : dans un exemple, des bâtonnets de silice mésoporeuse injectables ont été conçus pour s'auto-assembler spontanément in vivo pour former des structures macroporeuses pour accueillir les cellules immunitaires. La silice mésoporeuse a été largement utilisée pour l'administration contrôlée de médicaments en raison de son volume de pores élevé, de sa grande surface et de sa biocompatibilité. Lors de l'injection chez la souris, les bâtonnets de silice se sont assemblés de manière non spécifique en structures poreuses suffisamment grandes pour accueillir des cellules immunitaires et ont également libéré des GM-CSF, des CpG-ODN et des antigènes tumoraux intégrés. Par rapport aux contrôles bolus, le vaccin à base de bâtonnets de silice a augmenté le nombre de cellules T cytotoxiques et les niveaux d'anticorps sériques résultant de l'activation des cellules T auxiliaires et a également prolongé la survie dans un modèle murin de lymphome.

Des nanoparticules ont également été modifiées avec le polymère cationique polyéthylèneimine (PEI), qui peut stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires, afin d'augmenter l'immunogénicité des néoantigènes qui ciblent les clones tumoraux hétérogènes. Bien que cette stratégie évite les risques associés à l'implantation chirurgicale, la biodégradation et la sécurité des tiges de silice injectées et du PEI devra être étudiée dans le futur.

Les hydrogels : En tant qu'alternative biodégradable à la silice, les hydrogels de formation in situ injectables ont été conçus pour délivrer localement des combinaisons d'immunothérapies et de chimiothérapies. Les approches combinées pourraient être particulièrement utiles pour

traiter les patients atteints de tumeurs à faible immunogénicité qui répondent mal aux inhibiteurs de points de contrôle ou les patients qui ont des effets secondaires liés au système immunitaire. Dans une étude, des réseaux d'hydrogels de poly (alcool vinylique) (PVA) injectables ont été conçus pour répondre aux espèces réactives de l'oxygène, qui sont présentes à des niveaux élevés dans le microenvironnement tumoral. Lors de l'injection dans un modèle murin de cancer du sein à faible immunogénicité, l'hydrogel s'est dégradé et a d'abord libéré la gemcitabine chimiothérapeutique pour tuer les cellules cancéreuses et promouvoir un phénotype tumoral immunogène, puis a libéré un anticorps anti-PD-L1 pour stimuler l'immunité antitumorale. L'injection locale d'hydrogels a également inhibé la récurrence tumorale post-chirurgicale dans un modèle murin de mélanome, prolongeant la survie par rapport aux injections locales ou systémiques de gemcitabine libre et d'un anticorps anti-PD-L1. Étant donné que les hydrogels injectables peuvent administrer localement à la fois des médicaments de chimiothérapie et de l'immunothérapie telles que des inhibiteurs de points de contrôle, nous prévoyons que cette stratégie peut améliorer les résultats thérapeutiques dans les cancers à faible immunogénicité. De plus, cette technique peut éviter les effets secondaires toxiques associés aux inhibiteurs de points de contrôle ou aux chimiothérapies administrés par voie systémique. A l'avenir, ces hydrogels injectables pourraient être davantage conçus pour permettre un contrôle de haute précision sur la cinétique de libération des thérapies chargées pour des régimes de traitement soutenus (77).

E Nanoparticules en thérapie combinatoire :

De nombreuses formulations combinatoires de nanoparticules ont réussi à inverser la résistance multiple aux médicaments MDR dans des modèles de cancer in vitro et in vivo grâce à des combinaisons d'agents chimiosensibilisants et d'agents de chimiothérapie. Parmi les nombreuses mutations cellulaires qui diminuent l'efficacité des médicaments anticancéreux, la surexpression des transporteurs multidrogues et l'apoptose altérée sont les deux mécanismes sous-jacents par lesquels les cellules cancéreuses acquièrent une résistance à de multiples médicaments structuellement et mécaniquement différents. Dans la MDR dépendante du transporteur, une hausse de pompes d'efflux de médicaments transmembranaires exporte activement des médicaments pour réduire leur concentration

intracellulaire efficace. Ces transporteurs agissent sur une variété de médicaments anticancéreux. Par exemple, la glycoprotéine P (P-gp), une pompe commandée par l'ATP surexprimée dans les cancers du foie, de l'ovaire, du pancréas et du tube digestif, peut facilement pomper la doxorubicine, la vinblastine et le paclitaxel. Dans la MDR dépendante de la voie apoptotique, des mutations pro-survie telles que la dérégulation de BCL2 et du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) permettent aux cellules cancéreuses de tolérer les blessures causées par les médicaments et de réduire considérablement leur réponse apoptotique. À ce jour, un certain nombre de chimiosensibilisants ont été développés pour inhiber les pompes à efflux de médicaments et pour restaurer la signalisation apoptotique appropriée. De plus, l'émergence de siRNA a rendu possible le silençage des gènes liés à la MDR. Les nanoparticules permettent donc d'administrer de manière concomitante ces modulateurs MDR et les médicaments cytotoxiques. Ainsi, on aura la capacité de sensibiliser les cellules cancéreuses résistantes aux médicaments aux charges utiles chimiothérapeutiques. Le tableau suivant liste des exemples de nanoparticules combinants médicament cytotoxique et chimiosensibilisant et indiquant leur statut d'étude (103)

Tableau 10: Exemples de nanoparticules combinant médicament cytotoxique et chimiosensibilisants.(103)

Nanoparticule	Combinaison de molécules	Indication	Importance	Statut
Liposome (CPX-351)	5:1 cytarabine and daunorubicin	Leucémie myéloïde aiguë	Charge médicamenteuse ratiométrique avec rapport synergique maintenu in vivo	Phase II
Liposome (CPX-1)	1:1 irinotecan and floxuridine	Cancer colorectal	Charge médicamenteuse ratiométrique avec rapport synergique maintenu in vivo	Phase II
PLGA-PEG nanoparticle (aptamer-conjugated)	Cisplatine and docetaxel	Cancer de prostate	Les médicaments hydrophobes et hydrophiles sont co-encapsulés avec une libération différentielle de médicament	In vitro
PLGA-PEG nanoparticle (aptamer-conjugated)	Doxorubicine and docetaxel	Cancer de prostate	Les médicaments hydrophobes et hydrophiles sont co-encapsulés	In vitro
Nanoparticule hybride lipide-polymère	Doxorubicine et camptothécine	Cancer du pancréas	Charge de médicament ratiométrique réglable	In vitro
Nanocellule PLGA à revêtement lipidique	Combretastatine et doxorubicine	Carcinome du poumon et mélanome	La libération de médicament séquencée dans le temps permet d'obtenir une plus grande efficacité	In vivo
Nanoparticule de PLGA-PEG	Combretastatine et paclitaxel	Carcinome du poumon et mélanome	La libération de médicament séquencée dans le temps permet d'obtenir une plus grande efficacité	In vivo
HPMA-Gem-Dox	Gemcitabine et doxorubicine	Cancer de prostate et autres types de cancers	Les linkers médicamenteux labiles enzymatiques permettent une libération différentielle des médicaments	In vivo

3 CHALLENGES ET PERSPECTIVES :

Chaque formulation individuelle de nanoparticules sera confrontée à des défis uniques dans leur traduction clinique, mais la majorité des nanomédicaments rencontreront un bon nombre des mêmes défis. Ces défis sont biologiques, technologiques et liés à la conception de l'étude. Ici, nous nous concentrerons sur les principaux défis auxquels la majorité des formulations de nanoparticules intraveineuses sont confrontées et sur la manière dont ces défis présentent des problèmes uniques d'un point de vue clinique et translationnel.

3.1 Les défis biologiques

Les défis biologiques, notamment la modulation de la biodistribution ou le contrôle du passage des nanoparticules à travers les barrières biologiques et dans les cellules cibles, limitent l'efficacité de toutes les formulations de nanoparticules (94)

A Modulation de la biodistribution

L'un des principaux défis auxquels est confrontée la traduction clinique des nanomédicaments est de contrôler leur devenir biologique (par exemple, augmenter l'accumulation dans les sites cibles et diminuer l'accumulation hors cible). Un bon nombre des nanoparticules actuellement approuvées et cliniquement étudiées sont pegylées ou à terminaison PEG, ce qui limite les interactions avec les cellules immunitaires et leur élimination rapide. Ce faisant, les nanoparticules peuvent rester en circulation plus longtemps et augmenter leurs chances d'atteindre et pénétrer les sites cibles (par exemple, les tumeurs via l'effet EPR). Des effets similaires peuvent être obtenus en utilisant des revêtements de sucre hydrophile (par exemple, dextran) comme dans le cas de nombreuses nanoparticules d'oxyde de fer cliniquement approuvées. Une autre stratégie utilisée en clinique (par exemple, Abraxane) utilise des protéines biologiques (par exemple, l'albumine sérique humaine), ce qui prolonge probablement le temps avant la reconnaissance immunitaire car elles ont naturellement une longue durée de circulation. À part le PEG, les sucres ou les protéines sériques, très peu d'autres stratégies d'extension de la circulation ont réussi à entrer en clinique en tant que produit approuvé, malgré les percées dans les études universitaires précliniques. Actuellement, les tentatives les plus étudiées pour moduler la biodistribution pour des particules non encore approuvées introduisent le ciblage des anticorps (par exemple, HER2,

EGFR ou ciblage du récepteur de la transferrine). En cas de succès, ces systèmes représenteront les premiers exemples cliniquement approuvés de nanoparticules ciblées par anticorps, ce qui facilitera probablement l'investigation clinique de systèmes ciblés supplémentaires. Un nombre important d'anticorps thérapeutiques, y compris des conjugués anticorps-médicament, sont approuvés et ces exemples spécifiques peuvent être un point de départ pertinent pour le développement de systèmes de nanoparticules ciblés par anticorps supplémentaires (94).

B Franchissement de la barrière biologique :

Les deux principales stratégies pour les nanomédicaments approuvés en clinique incluent l'utilisation de particules de tailles spécifiques pour augmenter l'accumulation de particules dans les sites tumoraux via l'effet EPR ou l'utilisation de systèmes liposomaux qui présentent une liaison et une absorption considérablement améliorées vers les cellules cibles. Le ciblage d'anticorps testé dans des particules non approuvées, et comme souligné ci-dessus, confère en outre des avantages à l'internalisation et au franchissement des barrières biologiques, en particulier dans le cas des nanoparticules ciblées par la transferrine. Fait intéressant, des travaux précliniques récents ont mis en évidence les avantages des particules pégylées au-delà de la circulation prolongée, notamment leur diffusion dans les tissus et leurs capacités à traverser des barrières biologiques étroites. Il est possible que les particules pégylées utilisées en clinique aient bénéficié de ces effets. Néanmoins, des efforts visant à améliorer davantage le franchissement des barrières et la pénétration tissulaire des nanoparticules devraient être envisagés, car il est largement admis que les charges utiles de nanoparticules sont plus efficaces lorsqu'elles sont distribuées à travers des tissus pathologiques, par opposition à la périphérie uniquement (94).

C Hétérogénéité des maladies humaines et modèles animaux :

Un problème majeur avec la traduction clinique des nanoparticules est la translation des études précliniques chez l'animal aux études cliniques chez l'homme. Un exemple de ceci est l'effet EPR, qui a certainement été établi dans de petits modèles animaux, cependant, des preuves similaires manquent pour les humains. D'autres problèmes liés à la variabilité entre expérimentations humaines et animales incluent l'optimisation des ligands de ciblage, ou

l'optimisation de ciblage de ligands sur une nanoparticule qui peut ne pas être corrélé entre les petits animaux et les humains, voire entre deux humains. Actuellement, les particules approuvées ne traitent pas directement ces problèmes ; Cependant, en examinant de près les similitudes entre les formulations approuvées et non approuvées ayant fait l'objet d'une étude clinique, il est clair que les méthodes qui ont fait leurs preuves (par exemple, les revêtements hydrophiles tels que le PEG ou les sucres) sont les plus utilisées. Cela est probablement dû au fait que le mécanisme utilisé par le PEG pour améliorer la circulation dépend des interactions physiques qui sont communes à toutes les espèces/individus (par exemple, l'opsonisation limitante), et moins sur les interactions biologiques (par exemple, la liaison récepteur-ligand), qui seront impactées par l'hétérogénéité de la maladie. Les complexités associées aux problèmes de barrière entre les espèces sont encore plus compliquées lorsque l'on considère l'hétérogénéité des maladies humaines. Heureusement, les efforts pour corréler les données sur les humains et les petits animaux se multiplient étant donné le nombre croissant d'essais cliniques (94).

D L'interaction entre les défis biologiques

Les problèmes d'hétérogénéité des maladies humaines et les divergences générales entre les animaux et les humains deviennent liés et encore amplifiés par les limites de l'analyse de leurs performances biologiques (par exemple, la biodistribution et la distribution au niveau des organes et des tissus). Par exemple, les méthodes pour analyser, et ainsi déterminer quantitativement, le devenir biologique des nanoparticules chez l'homme est extrêmement difficile étant donné que les techniques les plus quantitatives nécessitent l'isolement d'organes ou le prélèvement de tissus. Cependant, certaines technologies sont conçues pour gérer ces problèmes (par exemple, les points Cornell), où la biodistribution en fonction du temps et, par la suite, les accumulations spécifiques dans les organes chez des patients spécifiques peuvent être déterminées et analysées. Malheureusement, les nanoparticules qui ne sont pas conçues pour l'imagerie sera difficile à comprendre leur devenir biologique. Dans ces cas, d'autres méthodes telles que les biopsies tissulaires peuvent être utilisées pour déterminer l'étendue de la pénétration à travers et dans la tumeur ou d'autres barrières pathologiques des nanoparticules. Globalement, la majorité des nanoparticules ne peuvent pas être détectées ou

analysées de cette manière ; Malheureusement, cela limitera non seulement leur analyse et l'interprétation des résultats, mais cela peut également limiter la traduction de nombreuses thérapies qui seraient efficaces, car il ne sera peut-être pas possible de décrire et par la suite d'améliorer les échecs cliniques (94).

3.2 Défis technologiques

La synthèse à grande échelle, l'optimisation des performances et les prévisions de performances, seront essentielles pour assurer le succès clinique des futures formulations de nanoparticules. Ici, nous nous concentrerons sur l'impact et l'influence des limites des technologies actuelles de synthèse de nanoparticules, expérimentales et de prédiction sur leur succès clinique et leur intégration (94).

A Synthèse à grande échelle

La traduction et l'intégration cliniques reposent sur un produit cohérent et reproductible. À quelques exceptions près, les nanoparticules utilisées dans les études précliniques sont presque exclusivement synthétisées en petits lots et leur mise à l'échelle pour une synthèse en grande quantité n'est pas toujours possible, même pour les études cliniques. Compte tenu de la complexité des maladies humaines, il est essentiel d'avoir une formulation cohérente et hautement reproductible avant l'étape des essais cliniques. Des problèmes de synthèse ont récemment été rencontrés en clinique, car une pénurie de Doxil a entraîné l'approbation et l'utilisation accélérées de ce qui a été signalé comme étant une formulation de Doxil générique mais équivalente, LipoDox. Cependant, des différences d'efficacité entre ces deux formulations ont été signalées, malgré l'assurance que les produits étaient identiques. Bien qu'on ne sache pas exactement ce qui a conduit à ces différences, il est probable que l'absence des méthodes fiables de synthèse et de mise à l'échelle aient joué un rôle (94).

B Optimisation des nanoparticules pour essais cliniques :

Comme prévu, les formulations de nanoparticules offrant les meilleures performances dans les modèles animaux, et donc le plus de potentiel, sont les candidats probables pour la traduction humaine et les essais cliniques. Malheureusement, les études précliniques pour déterminer les principaux candidats cliniques ne sont pour la plupart pas systématiquement

conçues de manière optimisée ; souvent, les formulations utilisées dans les essais cliniques sont rares à être étudiées. Des efforts de recherche récents ont décrit des méthodes pour tester de nombreuses formulations de nanoparticules pour des fonctions biologiques spécifiques ou des profils de libération *in vitro*, et grâce à des itérations sélectives aboutissant à une seule formulation optimisée pour une seule fonction spécifique (Figure 64 a). Les plus avancées de ces stratégies ont fait leurs preuves. Produire des « hits » qui ont connu du succès chez les humains en optimisant les paramètres spécifiques des nanoparticules (figure 64 b). Bien que cela ne doit pas être introduit en clinique ou pour des tests humains directs, les efforts visant à optimiser systématiquement les nanoparticules de manière préclinique produiront probablement de meilleures performances pour les essais cliniques (94).

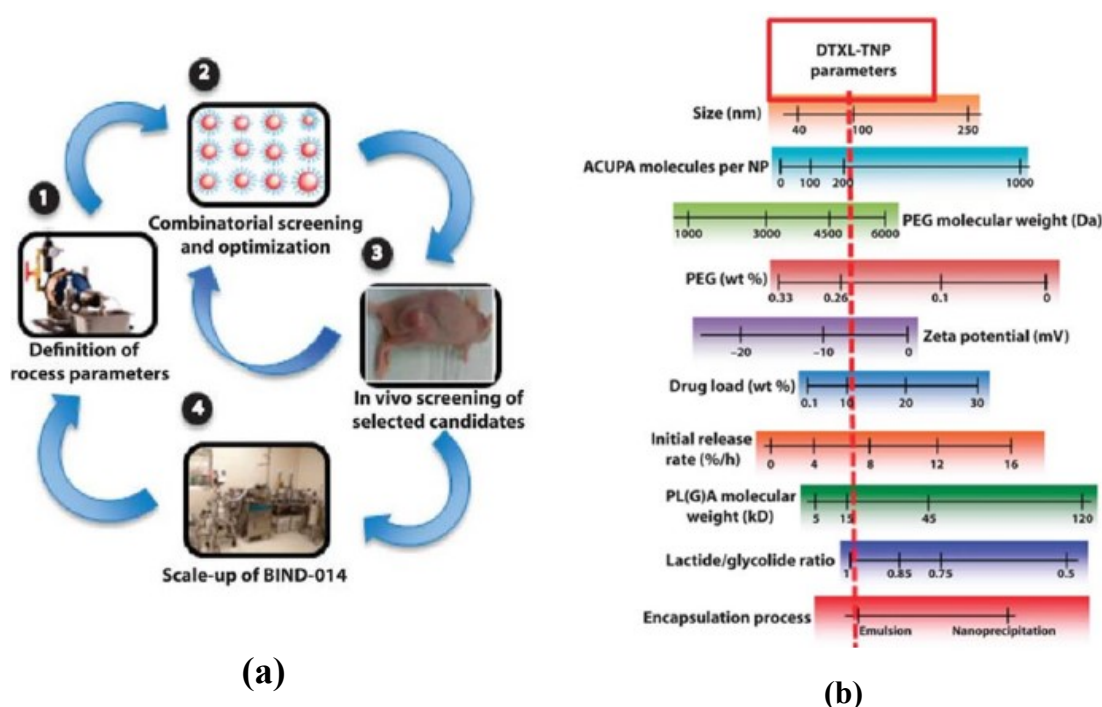


Figure 64: Défis technologiques auxquels les formulations de nanoparticules intraveineuses sont confrontées.
(a)

Présentation d'un processus de sélection de nanoparticules basé sur (1) une approche de synthèse donnée pour (2) une sélection itérative à haut débit *in vitro* et (3) *in vivo* de nanoparticules avec des performances favorables, et (4) la mise à l'échelle d'une formulation finale de nanoparticules. (b) Divers paramètres de particules qui peuvent être optimisés de manière itérative pour une norme de performance souhaitée (94)

C Prédiction de l'efficacité et de la performance des nanoparticules :

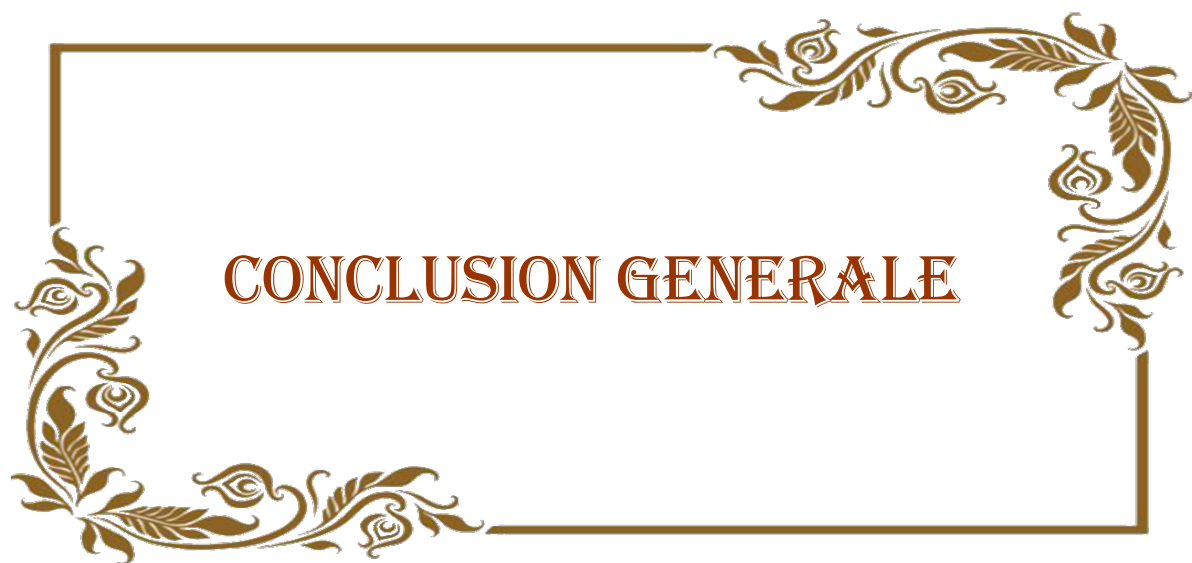
Les méthodes de prédiction de la performance des nanoparticules (par exemple, la modélisation informatique ou théorique) peuvent être utilisées pour mieux prédire les résultats des essais cliniques. En combinant ces techniques avec des résultats expérimentaux et les dispositifs conçus pour imiter les tissus et les conditions physiologiques (par exemple, les organes sur puces) peuvent un jour améliorer les prédictions d'efficacité et de performance des nanoparticules. Malheureusement, cela reste un défi même au niveau préclinique où les estimations pertinentes sont généralement générées à partir d'analyses compartimentales ou modèles pharmacocinétiques. Comme indiqué ci-dessus, la corrélation entre les données humaines et animales est essentielle. Les premiers efforts pour corréler les données animales aux données cliniques humaines ont montré un accord sur certains aspects (par exemple, la pharmacocinétique) mais un désaccord sur d'autres aspects (par exemple, la toxicité rénale). En tant que telles, ces différences et similitudes doivent être examinées au cas par cas. Cependant, des efforts pour corréler les résultats devraient être mis en œuvre dès que possible afin que des tendances générales, le cas échéant, puissent être établies (94).

3.3 Défis de conception des essais cliniques :

Au fur et à mesure que les efforts consacrés à la nanomédecine et à la médecine personnalisée progressent, la traduction clinique des nanoparticules devrait se concentrer sur des systèmes capables de prendre en compte la variabilité individuelle. Il est à noter que certains nombres de médicaments approuvés cliniquement ne conviennent pas à tous les patients, car la conception originale de l'essai clinique ignore souvent les tendances aberrantes qui peuvent affecter des groupes de patients spécifiques. Ces nanoplateformes offrent la possibilité d'ajuster directement les propriétés physico-chimiques sur la base de la variabilité inter-individuelle, garantissant des réponses raisonnables du patient aux traitements associés. Afin de tirer parti de ces caractéristiques innées des nanoparticules, il est essentiel d'établir une corrélation entre la réactivité du patient aux traitements par la nanomédecine et ses antécédents médicaux (94).

3.4 Coût élevé :

Sur la base des projections du Tufts Center for Study of Drug Development (2014), le coût de développement d'un nouveau médicament est de 2,558 milliards de dollars. Alors que selon l'estimation de l'Office of Health Economics en 2012, le coût a atteint 1,506 milliard de dollars. Bien qu'il existe des variations considérables selon le type de médicament, l'indication cible et le fabricant pharmaceutique, un essai clinique échoué entraînera une perte énorme allant de dizaines à des centaines de millions, ce qui entraîne des licenciements, des liquidations d'actions, l'incapacité de lever des capitaux supplémentaires et même la fermeture d'entreprises. Une fois que le produit est cliniquement approuvé, les sociétés pharmaceutiques fixent toujours des prix exorbitants pour le nouveau médicament afin de récupérer les coûts de développement pendant la durée de vie restante du brevet. En particulier pour les nanomédicaments anticancéreux, leur coût pour les patients est presque 100 fois plus élevé que celui des médicaments de chimiothérapie génériques, néanmoins, la durée de vie des patients cancéreux peut s'allonger d'un mois à peine (94).



La chimiothérapie anticancéreuse est le pilier de lutte contre le cancer, pourtant, elle est loin d'être totalement satisfaisante en raison de multiples problèmes liés au manque de sélectivité des cytotoxiques. Cette sélectivité est obtenue avec la notion du ciblage thérapeutique qui permet aux molécules cytotoxiques de cibler spécifiquement les voies de transduction biologiques impliquées dans la croissance et la différenciation tumorale.

Les nanotransporteurs forment une famille des S.D.M capables, via ce ciblage thérapeutique, d'une meilleure distribution des cytotoxiques dans le temps et dans l'espace. De nombreux systèmes nanoparticulaires ont été approuvés par la FDA ou l'EMA pour le traitement du cancer. Tandis qu'il existe un grand nombre d'essais cliniques portant sur de nouveaux systèmes de délivrance des médicaments, nanoparticulaires ou pas (des hydrogels) qui sont, plus avancés que ceux qui ont déjà été approuvés. Utilisant des mécanismes sensibles aux stimuli pour contrôler la libération du médicament dans des zones spécifiques du corps ou des voies d'administration autre que la voie parentérale, notamment la voie inhalée et la voie transdermique. Une autre approche, qui repose sur l'utilisation de thérapies anticancéreuses, combinant thérapie ciblée et diagnostic anticancéreux par des nanosupports multifonctionnels qui contiennent des agents thérapeutiques et d'imagerie, pourrait devenir des traitements prometteurs contre le cancer car ils permettent de détecter sélectivement les cellules cancéreuses, les tuer avec un minimum d'effets secondaires, les visualiser à l'aide de techniques d'imagerie in vivo et surveiller les effets générés par le traitement en temps réel.



RESUME

Titre : Les systèmes de délivrance des médicaments anticancéreux : apport de la pharmacie galénique et des nouvelles technologies de formulation

Auteur : Zineb BELKAID

Mots clés : Pharmacie galénique, systèmes de délivrance des médicaments, nanoparticules, nanomédecine, cancer, thérapie anticancéreuse, ciblage thérapeutique

Deuxième cause de décès dans le monde, le cancer fait environ 10 millions de morts par an, malgré la panoplie des thérapies anticancéreuses disponibles. La chirurgie et la radiothérapie sont les traitements de première intention, néanmoins, la chimiothérapie anticancéreuse demeure un choix inhérent, notamment dans le traitement des cancers métastatiques. La chimiothérapie est basée sur l'inhibition de la division des cellules à croissance rapide, ce qui est une caractéristique des cellules cancéreuses, cependant, elle affecte également les cellules normales à taux de prolifération rapide, comme les follicules pileux, la moelle osseuse et les cellules du tractus gastro-intestinal, générant les effets secondaires caractéristiques de la chimiothérapie. Et comme la pharmacie galénique avait toujours servi pour la modulation du devenir du médicament dans l'organisme, nous détaillerons dans ce travail, la contribution de cette véritable discipline pharmaceutique dans l'amélioration de la balance bénéfice/risque des médicaments anticancéreux. Et ce en fait est élucidé à travers la thérapie ciblée, utilisant les nanotransporteurs comme système de délivrance des cytotoxiques. Ces systèmes nanoparticulaires ne transportent pas seulement les agents cytotoxiques vers les tumeurs, en évitant les tissus normaux et en réduisant la toxicité dans le reste de l'organisme, mais protègent également les molécules cytotoxiques de la dégradation, augmentent la demi-vie, la charge utile, la solubilité des agents cytotoxiques et réduisent la clairance rénale. Par contre, et malgré les nombreux avantages de tous les transporteurs de médicaments anticancéreux analysés, seuls quelques-uns d'entre eux ont été approuvés, d'autres sont toujours en cours d'études cliniques et pré-cliniques. Ceci est dû à la confrontation de cette technologie à de nombreux défis aussi bien biologiques, technologiques, économiques ou cliniques.

ABSTRACT

Title: Anti-cancer drug delivery systems: contribution of pharmaceuticals and new formulation technologies

Author: Zineb BELKAID

Key words: Galenic pharmacy, drug delivery systems, nanoparticles, nanomedicine, cancer, cancer therapy, targeting

Cancer is the second cause of death in the world, claiming an estimated 10 million lives per year, despite the wide range of cancer therapies available. Surgery and radiation therapy are the first-line treatments, however, cancer chemotherapy remains an inherent choice, especially in the treatment of metastatic cancers. Chemotherapy is based on inhibiting the division of fast-growing cells, which is a characteristic of cancer cells; however, it also affects normal cells with fast proliferation rates, such as hair follicles, bone marrow and cells of the gastrointestinal tract, generating the characteristic side effects of chemotherapy. And as galenic pharmacy had always been used for the modulation of drug pharmacokinetics, we will detail in this work, the contribution of this pharmaceutical discipline in the improvement of anticancer therapy. It is through targeted therapy, using nanotransporters as delivery system of cytotoxics. These nanoparticle systems not only transport cytotoxic agents to tumors, avoiding normal tissues and reducing toxicity in the rest of the body, but also protect cytotoxic drugs from degradation, increase the half-life, payload and solubility of cytotoxic agents and reduce renal clearance. On the other hand, and despite the many advantages of all the anticancer drug carriers analyzed, only a few of them have been approved, while others are still undergoing clinical and pre-clinical studies. This is due to the fact that this technology faces many biological, technological, economical and clinical challenges.

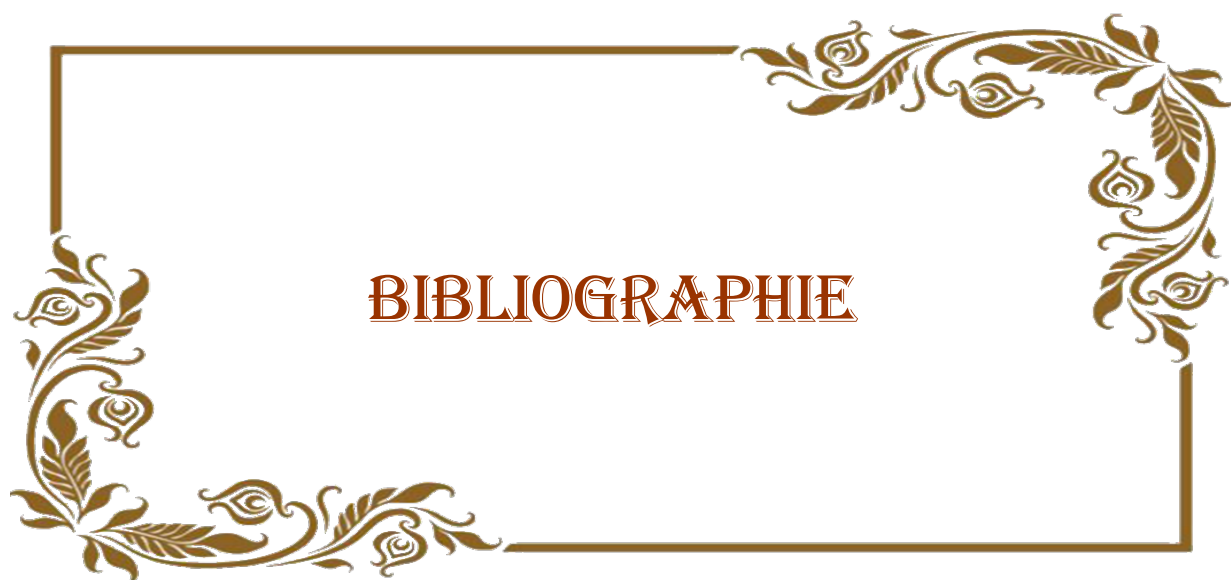
ملخص

العنوان: نظم توصيل الأدوية المضادة للسرطان: مساهمة الصيدلة الكالينيكية و تقنيات الصياغة الجديدة

الكاتبة: زينب بالقائد

الكلمات الأساسية : الصيدلة الكالينيكية ، نظم توصيل الأدوية ، ناقلات نانومترية ، الطب النانومتري ، السرطان ، العلاج المضاد للسرطان ، العلاج الموجه.

يشكل السرطان السبب الثاني للوفاة عبر العالم حيث يؤدي بحياة ما يقارب 10 ملايين شخصا سنوياً ، على الرغم من تعدد العلاجات المضادة لهذا المرض. يتمثل خط العلاج الأول في الجراحة والعلاج الإشعاعي، ومع ذلك ، يظل العلاج الكيميائي المضاد للسرطان خياراً متأصلاً ، خاصة في علاج السرطانات المنتشرة. يعتمد العلاج الكيميائي على تثبيط انقسام الخلايا سريعة النمو ، وهي السمة المميزة للخلايا السرطانية ، ومع ذلك ، فإنه يؤثر أيضاً على الخلايا الطبيعية ذات معدل التكاثر السريع ، مثل بصيلات الشعر ونخاع العظام وخلايا الجهاز الهضمي ، مما يسبب الآثار الجانبية المميزة للعلاج الكيميائي. وبما أن الصيدلية الجالينيكية كانت تُستخدم دائماً لتعديل الحرائك الدوائية ، فسنقوم في هذا العمل ، بتفصيل مساهمة هذه الشعبة العلمية في تحسين العلاج المضاد للسرطان. من خلال العلاج الموجه، باستخدام ناقلات نانومترية كنظام توصيل العقار للخلايا. لا تقوم أنظمة الجسيمات النانومترية هذه بنقل الجزيئات السامة للأورام السرطانية، وتجنب الأنسجة الطبيعية و به تقليل السمية في بقية الجسم فقط ، بل تحمي أيضاً الجزيئات المضادة للسرطان من التدهور ، وتزيد من عمر النصف ، والحمولة الصافية وقابلية الذوبان للجزيئات المضادة للسرطان وتقليل التصفية الكلوية. من ناحية أخرى ، وعلى الرغم من المزايا العديدة لجميع ناقلات الأدوية المضادة للسرطان التي تم تحليلها ، إلا أن القليل منها فقط تمت الموافقة عليه ، والبعض الآخر لا يزال تحت الدراسات السريرية وهذا نظراً لمواجهة هذه التكنولوجيا للعديد من التحديات البيولوجية والتكنولوجية والاقتصادية والسريرية.



1. Poisson J. Galénique ? Vous avez dit Galénique ? *Rev HistPharm* 2003 ; 51 : 144-8.
2. Puisieux F, Seiller M, Devissaguet J-P. Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique*. *Ann Pharm Fr.* 1 juill 2006;64(4):219-59.
3. Masson E. La vectorisation des médicaments ou comment moduler la distribution tissulaire et cellulaire de molécules biologiquement actives [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/87629/la-vectorisation-des-medicaments-ou-comment-module>
4. Peppas N-A. Vecteurs de médicaments innovants et « intelligents » : leurs applications pharmaceutiques. *Ann Pharm Fr.* juill 2006;64(4):260-75.
5. Dolovich M, Fink J. Aerosols and devices. *Respir Care Clin N Am.* 1 juin 2001;7(2):131-73.
6. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
7. Cancer [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
8. 504-morocco-fact-sheets.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://geo.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>
9. What You Need to Know About Cancer, National Cancer Institute, U.S. Department of Health and Human Services, 2006.
10. R.G. McKinnell, R.E. Parchment, A.O. Perantoni, G.B. Pierce, I. Damjanov, *The Biological Basis of Cancer*, Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, 1998.
11. R.J. Papac, Origins of cancer therapy, *Yale J. Biol. Med.* 74 (2001) 391–398.
12. J. Goodman, V. Walsh, *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-cancer Drug*, Cambridge University, Cambridge, 2001.
13. Pă E. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. 2015;28.
14. Lassalle V, Ferreira ML. PLA Nano- and Microparticles for Drug Delivery: An Overview of the Methods of Preparation. *Macromol Biosci.* 7 juin 2007;7(6):767-83.
15. Ebert M, Ebert J, Berger G. Intravital Microscopic Research of Microembolization with Degradable Starch Microspheres. *J Drug Deliv.* 13 nov 2013;2013:1-9.

16. Vega-Vásquez P, Mosier NS, Irudayaraj J. Nanoscale Drug Delivery Systems: From Medicine to Agriculture. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:79.
17. H.-C. Wu, D.-K. Chang, C.-T. Huang, Targeted therapy for cancer, *J. Cancer Mol.* 2 (2006) 57–66.
18. T.M. Allen, Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy, *Nat. Rev. Cancer* 2 (2002) 750–763.
19. Astier A. Formes galéniques nouvelles en cancérologie. *Ann Pharm Fr.* janv 2006;64(1):23-35.
20. Gabizon A, Papahadjopoulos D. liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. *Proc natl acad sci USA* 1988;85:6949-53.
21. F. Danhier, O. Feron, V. Preat, To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery, *J. Control. Release* 148 (2010) 135–146.
22. Langer R. Improving Drug Delivery. *The Scientist*, September 13, 2004, 44-5.
23. COUVREUR (P.). – Nanotechnologies et nouveaux médicaments. Université de tous les savoirs : Les Nouvelles Thérapies. Y. Michaud Directeur de la collection, Odile Jacob, Vol. 15, Novembre 2004.
24. A Review on solid lipid nanoparticles; focus on excipients and formulation techniques | international journal of pharmaceutical sciences and research [internet]. 2019 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://ijpsr.com/bft-article/a-review-on-solid-lipid-nanoparticles-focus-on-excipients-and-formulation-techniques/>
25. Demailly-Mullié DC. L'UTILISATION DES LIPOSOMES COMME VECTEURS MÉDICAMENTEUX. :60.
26. Wang, C., Ye, Y., Hu, Q., Bellotti, A. & Gu, Z. Tailoring biomaterials for cancer immunotherapy: emerging trends and future outlook. *Adv. Mater.* **29**, 1–24 (2017).
27. Fariya M, Jain A, Dhawan V, Shah S, Nagarsenker MS. Bolaamphiphiles: A Pharmaceutical Review. *Adv Pharm Bull.* déc 2014;4(Suppl 2):483-91.
28. Kushwaha SKS, Rastogi A, Rai AK, Singh S. Novel Drug Delivery System for Anticancer Drug: A Review. :13.

29. Harisa GI, Alanazi FK. Low density lipoprotein bionanoparticles: From cholesterol transport to delivery of anti-cancer drugs. *Saudi Pharm J.* 1 déc 2014;22(6):504-15.
30. COSTA (P.). – Introduction aux nanomatériaux et nanotechnologies. [RE 56], Recherche 10 - 2006.
31. Vauthier C, Couvreur P. Nanotechnologies pour la thérapeutique et le diagnostic. :23.
32. Guillet Jean François. Nanotubes de Carbone pour la délivrance transdermique électro-stimulée de substances biologiquement actives. Thèse pour obtention de Doctorat de l'université de Toulouse. Le 09 Novembre 2017
33. Figure 1. Scheme of PLGA-PEG-PLGA and ITA/PLGA- PEG-PLGA/ITA synthesis [Internet]. ResearchGate. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Scheme-of-PLGA-PEG-PLGA-and-ITA-PLGA-PEG-PLGA-ITA-synthesis_fig1_296631838
34. STYRENE MALEIC ANHYDRIDE COPOLYMER CAS 31959-78-1 China Manufacturer [Internet]. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.tianfuchem.com/uv-absorber/57253484.html>
35. Nanoparticules mésoporeuses de silice (MSN) et applications biologiques : Dossier complet | Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharmath15/nanotechnologies-et-biotechnologies-pour-la-sante-42608210/nanoparticules-mesoporeuses-de-silice-msn-et-applications-biologiques-nm4050/#presentation>
36. Anu Mary Ealia S, Saravanakumar MP. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* nov 2017;263:032019.
37. K. Maruyama, Intracellular targeting delivery of liposomal drugs to solid tumors based on EPR effects, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63 (2011) 161–169.
38. D.W. Northfelt, F.J. Martin, P. Working, P.A. Volberding, J. Russell, M. Newman, M.A. Amantea, L.D. Kaplan, Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-

- bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma, *J. Clin. Pharmacol.* 36 (1996) 55–63.
39. Pandey H, Rani R, Agarwal V. Liposome and Their Applications in Cancer Therapy. 2016;10.
 40. Lim SB, Banerjee A, Önyüksel H. Improvement of drug safety by the use of lipid-based nanocarriers. *J Controlled Release.* oct 2012;163(1):34-45.
 41. Micelle. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Micelle&oldid=179904047>
 42. M. Rawat, D. Singh, S. Saraf, S. Saraf, Lipid carriers: a versatile delivery vehicle for proteins and peptides, *Yakugaku Zasshi* 128 (2008) 269–280.
 43. P.P. Constantinides, M.V. Chaubal, R. Shorr, Advances in lipid nanodispersions for parenteral drug delivery and targeting, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (2008) 757–767.
 44. Geszke-Moritz M., Moritz M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016;68:982–994. doi: 10.1016/j.msec.2016.05.119.
 45. Bayón-Cordero L, Alkorta I, Arana L. Application of Solid Lipid Nanoparticles to Improve the Efficiency of Anticancer Drugs. *Nanomaterials.* 22 mars 2019;9(3):474.
 46. Wissing S.A., Kayser O., Müller R.H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004;56:1257–1272. doi: 10.1016/j.addr.2003.12.002.
 47. Gordillo-Galeano A., Mora-Huertas C.E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018;133:185–308. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.10.017.
 48. Meister A, Blume A. Self-assembly of bipolar amphiphiles. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2007;12(3):138–47.
 49. Fuhrhop JH, Wang T. Bolaamphiphiles. *Chem Rev.* 2004;104(6):2901–37.
 50. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* avr 2004;58(3):173-82.
 51. Formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) by D-optimal mixture design to enhance the oral bioavailability of a new cathepsin K inhibitor

- (HL235) [Internet]. Pharma Excipients. 2020 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmaexcipients.com/oleochemicals/smedds/>
52. Nanocell. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Nanocell&oldid=941082318>
 53. R. Haag, F. Kratz, Polymer therapeutics: concepts and applications, *Angew.Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 1198–1215.
 54. Hani U, Rahamathulla M, Osmani RA, Kumar HY, Urolagin D, Ansari MY, et al. Recent advances in novel drug delivery systems and approaches for management of breast cancer: A comprehensive review. *J Drug Deliv Sci Technol.* avr 2020;56:101505.
 55. S.S. Feng, Nanoparticles of biodegradable polymers for new-concept 3177 chemotherapy, *Expert Rev. Med. Devices* 1 (2004) 115–125.
 56. J. Kopecek, P. Kopeckova, T. Minko, Z. Lu, HEMA copolymer-anticancer drug conjugates: design, activity, and mechanism of action, *Eur. J. Pharm.* 2325 *Biopharm.* 50 (2000) 61–81.
 57. Rajora AK, Ravishankar D, Zhang H, Rosenholm JM. Recent Advances and Impact of Chemotherapeutic and Antiangiogenic Nanoformulations for Combination Cancer Therapy. *Pharmaceutics.* 25 juin 2020;12(6):592.
 58. P.A. Vasey, S.B. Kaye, R. Morrison, C. Twelves, P. Wilson, R. Duncan, A.H. Thomson, L.S. Murray, T.E. Hilditch, T. Murray, S. Burtles, D. Fraier, E. Frigerio, J. Cassidy, Phase I clinical and pharmacokinetic study of PK1 [N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer doxorubicin]: first member of a new class of chemotherapeutic agents—drug-polymer conjugates, *Clin.Cancer Res.* 5 (1999) 83–94.
 59. Gong J, Chen M, Zheng Y, Wang S, Wang Y. Polymeric micelles drug delivery system in oncology. *J Controlled Release.* mai 2012;159(3):312-23.
 60. Ghezzi M, Pescina S, Padula C, Santi P, Del Favero E, Cantù L, et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. *J Controlled Release.* 10 avr 2021;332:312-36.
 61. J. Gong, M. Chen, Y. Zheng, S. Wang, Y. Wang, Polymeric micelles drug delivery system in oncology, *J. Control. Release* 159 (2012) 312–323.

62. O.L. Padilla De Jesus, H.R. Ihre, L. Gagne, J.M.J. Frechet, F.C. Szoka, Polyester dendritic systems for drug delivery applications: in vitro and in vivo evaluation, *Bioconjug. Chem.* 13 (2002) 453–461.
63. Graphs.jpg (3635×1901) [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e8/Graphs.jpg>
64. Pippa N., Pispas S., Demetzos C. Polymer self-assembled nanostructures as innovative drug nanocarrier platforms.
65. Tuguntaev R.G., Okeke C.I., Xu J., Li C., Wang P.C., Liang X.J. Nanoscale polymersomes as anti-cancer drug carriers applied for pharmaceutical delivery. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(19):2857–2865.
66. Fig. (1). A systematic demonstration of various types of amphiphilic... [Internet]. ResearchGate. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Fig-1-A-systematic-demonstration-of-various-types-of-amphiphilic-block-copolymers_fig1_224091127
67. Zhang X, Zhang P. Polymersomes in Nanomedicine - A Review. *Curr Nanosci.* 24 févr 2017;13(2):124-9.
68. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer.* avr 2008;49(8):1993-2007.
69. Kang GD, Cheon SH, Song SC. *International Journal of Pharmaceutics* 2006;319(1e2):29e36
70. Li J, Mooney DJ. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat Rev Mater.* déc 2016;1(12):16071.
71. Ajazuddin, S. Saraf , Applications of novel drug delivery system for herbal formulation , *Fitoterapia* 81 (2010) 680–689.
72. Medina OP, Zhu Y, Kairemo K. *Curr Pharm Des* 2004; 10:2 981–9.
73. Johnsen KB, Gudbergsson JM, Skov MN, Pilgaard L, Moos T, Duroux M. A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles — Endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* août 2014;1846(1):75-87.

74. A.V. Vlassov, S. Magdaleno, R. Setterquist, R. Conrad, Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials, *Biochim. Biophys. Acta* 1820 (2012) 940–948
75. Castle J et al (2013) Ultrasound-mediated targeted drug delivery: recent success and remaining challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304(3):H350–H357
76. Alonso MJ, Garcia-Fuentes M, éditeurs. *Nano-Oncologicals* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2014 [cité 12 août 2021]. (Advances in Delivery Science and Technology). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-08084-0>
77. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov.* mars 2019;18(3):175-96.
78. Ojea Jimenez I, Comenge J, García-Fernández L, Megson Z, Casals E, Puentes V. Engineered Inorganic Nanoparticles for Drug Delivery Applications. *Curr Drug Metab.* 24 oct 2012;14.
79. Properties and Applications of Carbon Nanoparticles - CD Bioparticles [Internet]. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: https://www.cd-bioparticles.com/t/Properties-and-Applications-of-Carbon-Nanoparticles_61.html
80. Ghosn Y, Kamareddine MH, Tawk A, Elia C, El Mahmoud A, Terro K, et al. Inorganic Nanoparticles as Drug Delivery Systems and Their Potential Role in the Treatment of Chronic Myelogenous Leukaemia. *Technol Cancer Res Treat.* 28 mai 2019;18:1533033819853241.
81. Wang F, Li C, Cheng J, Yuan Z. Recent Advances on Inorganic Nanoparticle-Based Cancer Therapeutic Agents. *Int J Environ Res Public Health.* déc 2016;13(12):1182.
82. Bagheri S, Yasemi M, Safaie-Qamsari E, Rashidiani J, Abkar M, Hassani M, et al. Using gold nanoparticles in diagnosis and treatment of melanoma cancer. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol.* 31 oct 2018;46(sup1):462-71.
83. Vangijzegem T, Stanicki D, Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics. *Expert Opin Drug Deliv.* 2 janv 2019;16(1):69-78.
84. Iron Oxide Nanoparticles - Nanoshel [Internet]. Nanoshel a Nanotechnology Company. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nanoshel.com/iron-oxide-nanoparticles>
85. Bharti C, Nagaich U, Pal AK, Gulati N. Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review. *Int J Pharm Investig.* 2015;5(3):124-33.

86. Barui S, Cauda V. Multimodal Decorations of Mesoporous Silica Nanoparticles for Improved Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. 8 juin 2020;12(6):527.
87. Shah R, Eldridge D, Palombo E, Harding I. Lipid Nanoparticles: Production, Characterization and Stability [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 8 déc 2021]. (SpringerBriefs in Pharmaceutical Science & Drug Development). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-10711-0>
88. Nanjwade BK, Bechra HM, Derkar GK, Manvi FV, Nanjwade VK. Dendrimers: Emerging polymers for drug-delivery systems. *Eur J Pharm Sci*. oct 2009;38(3):185-96.
89. Onaciu, Munteanu, Moldovan, Moldovan, Berindan-Neagoe. Hydrogels Based Drug Delivery Synthesis, Characterization and Administration. *Pharmaceutics*. 23 août 2019;11(9):432.
90. Méthodes de fabrication | liposome [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://liposometpe.wixsite.com/liposome/blank-wnrr5>
91. Goldstein D, Lambert G, Puisieux Fr, Benita S. Les systèmes colloïdaux de délivrance de médicaments ont-ils aidé à répondre aux espérances thérapeutiques des découvertes de biotechnologie ? *Ann Pharm Fr*. janv 2005;63(1):90-104.
92. Mehnert W. Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 25 avr 2001;47(2-3):165-96.
93. Kumar A, Dixit CK. Methods for characterization of nanoparticles. In: *Advances in Nanomedicine for the Delivery of Therapeutic Nucleic Acids* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 16 août 2021]. p. 43-58. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081005576000031>
94. Huang H, Feng W, Chen Y, Shi J. Inorganic nanoparticles in clinical trials and translations. *Nano Today*. déc 2020;35:100972.
95. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res*. oct 2016;33(10):2373-87.
96. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med* [Internet]. sept 2019 [cité 7 sept 2021];4(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/btm2.10143>
97. Silverman JA, Deitcher SR. Marqibo® (vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 mars 2013;71(3):555-64.

98. O'Brien MER, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil[®]) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. :10.
99. Miele E, Spinelli GP, Miele E, Tomao F, Tomao S. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane[®] ABI-007) in the treatment of breast cancer. *Int J Nanomedicine*. 2009;4:99-105.
100. S.A N. Nanobiotix Announces First Ever Radioenhancer to Receive European Market Approval [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2019 [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/04/04/1797273/0/en/Nanobiotix-Announces-First-Ever-Radioenhancer-to-Receive-European-Market-Approval.html>
101. Wolfram J, Ferrari M. Clinical cancer nanomedicine. *Nano Today*. avr 2019;25:85-98.
102. Ding Z, Sigdel K, Yang L, Liu Y, Xuan M, Wang X, et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for enhanced diagnosis and therapy of oral cancer. *J Mater Chem B*. 2020;8(38):8781-93.
103. Hu C-MJ, Zhang L. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer. *Biochem Pharmacol*. avr 2012;83(8):1104-11.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحترق من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 07

سنة: 2022

نظم توصيل الأدوية المضادة للسرطان:

مساهمة الصيدلة الكالينيكية وتقنيات الصياغة الجديدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:/...../.....

من طرف

السيدة زينب بالقائد

المزودة في 05/01/1997

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الصيدلة الكالينيكية، نظم توصيل الأدوية، ناقلات نانومترية، الطب النانومتري، السرطان، العلاج المضاد للسرطان، العلاج الموجه.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: يحي بنسودة

مشرف

أستاذ في الصيدلة الكالينية

السيد: سيدي ياسر العلوي

أستاذ في الصيدلة الكالينية

عضو

السيد: ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

عضو

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية