



HAL
open science

Les nanoparticules par voie orale : état de l'art scientifique

Maxime Wolff

► **To cite this version:**

Maxime Wolff. Les nanoparticules par voie orale : état de l'art scientifique. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02457527

HAL Id: dumas-02457527

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02457527v1>

Submitted on 28 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 27 Janvier 2020

PAR

M. Maxime WOLFF

Né le 23 Août 1993 à Cagnes-sur-mer

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LES NANOPARTICULES PAR VOIE ORALE :

ETAT DE L'ART SCIENTIFIQUE

JURY :

Président : Dr Joseph CICCOLINI

Membres : Dr Véronique ANDRIEU
M. Pierre LABURTE

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS :

A ma directrice de thèse,

Madame le docteur Véronique ANDRIEU, pour m'avoir guidé pour le choix du sujet et pour m'avoir conseillé tout au long de la réalisation de cette thèse. Je vous remercie de me faire l'honneur de l'avoir dirigée.

A mes membres du jury,

Monsieur le docteur Joseph CICCOLINI, pour avoir accepté de présider ce jury, je vous en remercie.

Monsieur Pierre LABURTE, pour avoir aimablement accepté de juger mon travail au sein de ce jury, merci à vous.

A toute ma famille,

Mes parents, mon oncle, ma tante, mes grand-mères, mes cousins, pour votre aide et votre présence, un grand merci à vous tous.

A mes amis, pour votre aide, votre soutien et vos encouragements, merci pour tout.

A toutes les personnes qui m'ont soutenu et qui m'ont permis de réussir ces études et ce travail.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE :

INTRODUCTION

I- Les nanoparticules à base de polymères.....	2
A) Les dendrimères.....	2
B) Les micelles.....	9
C) Les nanoparticules polymériques.....	17
a) Les polymères synthétiques : le PLA et le PLGA.....	17
b) Les polymères naturels.....	19
II- Les nanoparticules à base lipidique.....	23
A) Les liposomes.....	23
B) Les nanocapsules lipidiques.....	28
C) Les nanoparticules solides lipidiques.....	34
III- Autres nanoparticules.....	37
A) Les nanoparticules inorganiques.....	37
B) Les nanoparticules d'albumine.....	42

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Les trois générations de nanoparticules.....	2
Figure 2 : Structure d'un dendrimère.....	3
Figure 3 : Les deux méthodes de synthèse des dendrimères : la méthode divergente et la méthode convergente.....	4
Figure 4 : Dendrimère de PAMAM.....	6
Figure 5 : Dendrimère de poly (L-lysine).....	7
Figure 6 : Dendrimère de PPI.....	7
Figure 7 : Graphique des perméabilités apparentes de différentes formulations de propranolol.....	8
Figure 8 : Structure d'une micelle.....	10
Figure 9 : Exemple de détermination de la CMC.....	11
Figure 10 : Structure chimique du PEG.....	12
Figure 11 : Structure chimique de l'acide polylactique.....	12
Figure 12 : Structure chimique du Pluronic®.....	13
Figure 13 : Exemple de résultats de tests de viabilité cellulaire.....	14
Figure 14 : Profils pharmacocinétiques de formulations de paclitaxel et d'oridonine après administration orale.....	16
Figure 15 : Étude de l'évolution du volume d'une tumeur traitée in vivo avec de l'oridonine encapsulée ou non dans des micelles.....	16
Figure 16 : Structures chimiques du PLA et du PLGA.....	17
Figure 17 : Résultats de tests de viabilité cellulaire sur des cellules Caco-2 en présence de clofazimine seule, de nanoparticules de PLGA sans clofazimine et de nanoparticules de PLGA avec clofazimine.....	18
Figure 18 : Pharmacocinétique de la nufiférine encapsulée ou non dans des nanoparticules de PLGA.....	19
Figure 19 : Structure chimique du chitosan.....	20
Figure 20 : Profil plasmatique de la doxorubicine libre et de nanoparticules de chitosan de doxorubicine après administration orale.....	21
Figure 21 : Etude de l'efficacité anti-tumorale in vivo de nanoparticules de chitosan encapsulant du paclitaxel.....	22
Figure 22 : Structure d'un liposome.....	23
Figure 23 : Structure d'un phospholipide.....	24
Figure 24 : Exemples de méthodes de préparation de liposomes.....	25
Figure 25 : Les différents types de liposomes : le liposome multilamellaire, le gros liposome unilamellaire et le petit liposome unilamellaire.....	26
Figure 26 : Courbes de pharmacocinétique de différentes formulations de méfloquine après administration orale.....	28
Figure 27 : Structure d'une NL.....	29
Figure 28 : Exemple de diagramme ternaire.....	30
Figure 29 : Processus de formulation des NL.....	31
Figure 30 : Activité anti-tumorale in vitro du cisplatine encapsulé ou non dans des formulations de NL.....	32
Figure 31 : Effet anti-tumoral in vivo du docétaxel encapsulé ou non dans des NL.....	33
Figure 32 : Structure d'une NSL.....	34
Figure 33 : Comparatif des pharmacocinétiques de l'olmesartan en suspension et encapsulé dans des NSL.....	36
Figure 34 : Toxicité cellulaire de différents types de NSL.....	37
Figure 35 : Structure d'une nanoparticule d'or obtenue par cristallographie aux rayons X.....	39
Figure 36 : Image de NSM prise au microscope électronique à transmission.....	39

Figure 37 : Profil pharmacocinétique du telmisartan encapsulé ou non dans des NSM.....	40
Figure 38 : Images de coupes histologiques prises au microscope de différentes parties du tissu intestinal (le duodénum (A), le jéjunum (B) et l'iléon (C)) exposées à plusieurs types de NSM...	41
Figure 39 : Résultats hématologiques de souris traitées pendant 28 jours par voie orale avec des nanoparticules d'or.....	42
Figure 40 : Représentation schématique d'une nanoparticule d'albumine.....	43
Figure 41 : Viabilité cellulaire de cellules Caco-2 exposées à des nanoparticules d'alginate, de chitosan et d'albumine à des doses de 1, 0,5, 0,25 et 0,1 mg/mL.....	43
Figure 42 : Perméabilité apparente à travers des cellules de modèle intestinal de l'insuline encapsulée ou non dans des nanoparticules d'alginate, de chitosan et d'albumine.....	44

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau comparatif des paramètres pharmacocinétiques de deux formulations de lacidipine.....	15
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques après administration orale du salbutamol sulfate encapsulé ou non dans des liposomes.....	25
Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de comprimés et d'une formulation de NL de tétrandine après administration orale.....	33

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT	Alanine amino transférase
ASAT	Aspartate amino transférase
AUC	Aire sous la courbe
BD	Biodisponibilité
C_{max}	Concentration plasmatique maximale
CMC	Concentration micellaire critique
FDA	Food and Drug Administration
IRM	Imagerie par résonance magnétique
GRAS	Generally Regarded As Safe
MRT	Temps de résidence prolongé
NL	Nanocapsules lipidiques
NSL	Nanoparticules solides lipidiques
NSM	Nanoparticules de silice mésoporeées
P_{app}	Perméabilité apparente
PAMAM	Polyamidoamines
PEG	Poly(éthylène glycol)
PLA	Acide poly-lactique
PLGA	Acide poly-lactique-co-glycolique
PPI	Polypropylimines
RES	Système réticuloendothélial
$t_{1/2}$	Temps de demi-vie
T_{max}	Temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale
TIR	Ratio d'inhibition des tumeurs
ZIP	Zone d'inversion de phase
λ_z	Constante de vitesse d'élimination

Introduction :

Depuis les années 1990, le monde scientifique a montré un intérêt de plus en plus important pour les nanoparticules. Elles sont définies comme des particules dont la taille se situe entre un et plusieurs centaines de nanomètres. Des molécules actives peuvent leur être intégrées afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique : ces molécules peuvent être soit encapsulées dans le cœur des nanoparticules, soit attachées à leur surface car elles possèdent un haut ratio surface/volume. Les molécules qui vont être encapsulées sont des molécules qui possèdent une faible solubilité ou un effet de premier passage hépatique élevé qui vont limiter leur utilisation. Le fait de les encapsuler va permettre d'augmenter leur biodisponibilité, de minimiser leurs effets indésirables ou encore de les protéger des attaques chimiques et enzymatiques de l'organisme (1). Lorsqu'une nanoparticule encapsule une molécule active, elle est appelée « nanomédicament ». Les nanomédicaments se distinguent en plusieurs classes (Figure 1) :

- Les nanomédicaments de première génération : ce sont des nanomédicaments sans aucune modification de surface. Les protéines du sang vont s'adsorber à leur surface et ils seront rapidement opsonisés par des cellules du foie du système réticulo-endothélial (les cellules de Kupffer) (2)
- Les nanomédicaments de deuxième génération : la surface des nanomédicaments est modifiée pour empêcher l'adsorption des protéines du sang et donc, ils ne seront plus opsonisés par les cellules du foie. Cela aura pour effet d'augmenter leur temps de circulation.
- les nanomédicaments de troisième génération : des ligands (par exemple des anticorps) vont être greffés en plus afin de permettre le ciblage actif d'un élément de l'organisme (3)

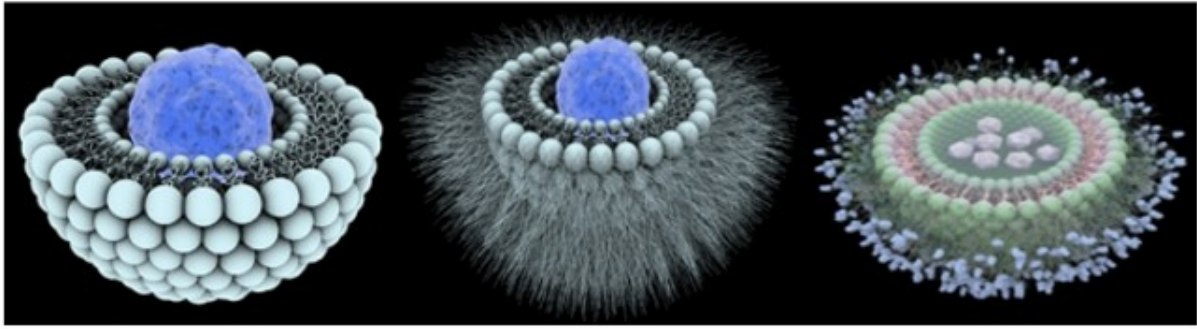


Figure 1 : Les trois générations de nanoparticules (4)

Actuellement, les recherches s'effectuent plutôt sur les nanomédicaments de deuxième et troisième génération en raison de leur temps de circulation dans l'organisme prolongé.

Le but de ce travail a été de réaliser une revue de l'état de l'art sur les nanoparticules potentiellement utilisables par voie orale et de noter les avancées scientifiques accomplies.

1. Les nanoparticules à base de polymères

A) Les dendrimères

Les dendrimères sont des structures découvertes à la fin des années 1970. Leur nom vient du grec « dendron » qui signifie arbre et « meros » qui signifie partie. Ce sont des macromolécules monodisperses synthétiques de forme sphérique et possédant des ramifications. Leur masse moléculaire est située entre 5000 et 500000 g/mol. Ils sont composés de 3 structures (5) (Figure 2) :

- Un cœur : il doit posséder au moins 2 groupes fonctionnels réactifs.
- Des couches internes appelées générations : elles sont composées de motifs répétitifs et sont rattachées au cœur.
- Une fonction terminale

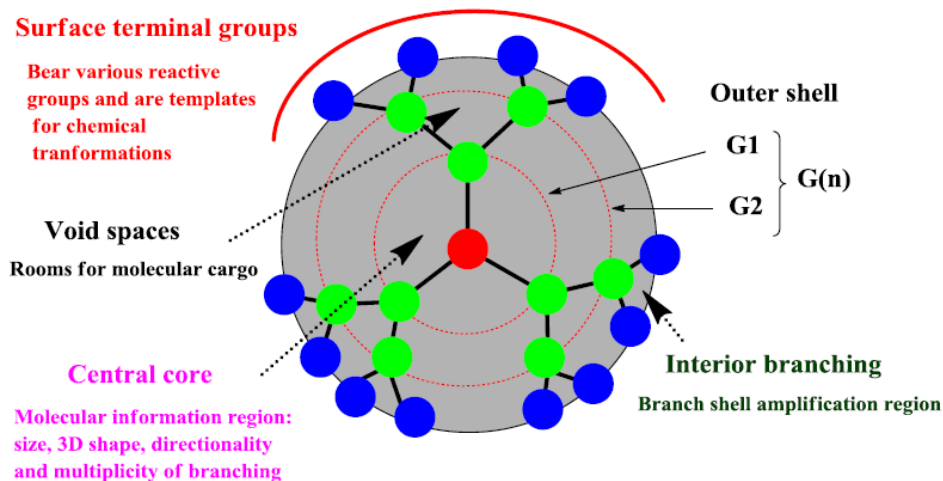


Figure 2 : Structure d'un dendrimère (6)

Les dendrimères ont une taille nanométrique et un indice de polydispersité étroit. De par leur formation, des éléments peuvent leur être greffés soit à l'intérieur, soit à leur périphérie. De plus, les dendrimères possèdent plusieurs propriétés (5,7) :

- Monodispersité : ils sont composés de molécules ayant la même masse moléculaire et la même constitution. La monodispersité est due à la synthèse et à la purification pendant le processus de fabrication
- Polyvalence : ils présentent sur leur couche externe de nombreux groupes fonctionnels
- Physico-chimiques : les dendrimères de haute génération peuvent mimer les capacités des protéines. Ils peuvent adopter une conformation tendue ou relâchée en fonction de la polarité, de la force ionique et du pH du solvant.
- Biocompatibilité : les dendrimères sont non-toxiques, non immunogéniques et capables de traverser les barrières biologiques.

Ils sont généralement produits par séquence de réaction : chaque séquence produit une nouvelle couche (génération) en doublant le nombre de groupements terminaux et la masse moléculaire de la génération précédente. Il existe 2 types de synthèse (Figure 3) (5,8) :

- La méthode divergente : la formation des dendrimères émane du cœur.

- La méthode convergente : plusieurs dendrons sont rattachés simultanément à la surface des dendrimères. Cette stratégie se limite à des dendrimères de basse génération à cause des problèmes stériques rencontrés lors du rattachement de plusieurs dendrons à la fois.

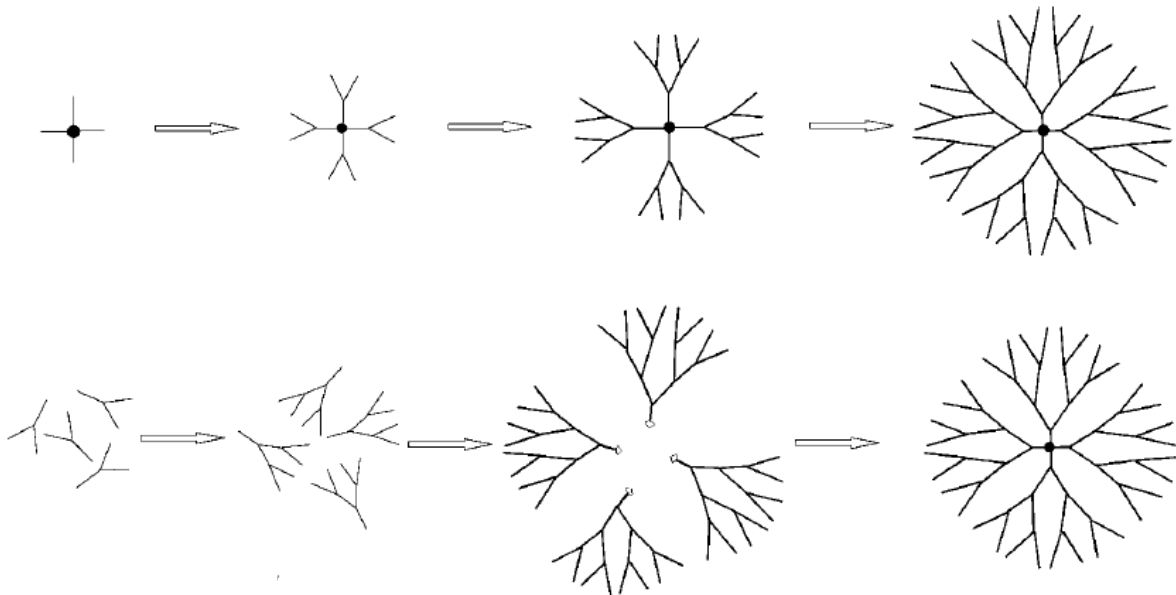


Figure 3 : Les deux méthodes de synthèse des dendrimères : la méthode divergente (schéma du haut) et la méthode convergente (schéma du bas) (9)

Lorsque la génération augmente, le nombre de branches augmente et le cœur interne devient plus grand, les dendrimères sont donc plus sujets à des modifications de surface et ont un pourcentage d'encapsulation plus élevé (10,11). Ainsi, le nombre de groupes fonctionnels à la surface des dendrimères, la masse moléculaire et la taille sont liés à la génération et peuvent être contrôlés pendant la synthèse (7). La génération influence également la conformation des dendrimères. Les dendrimères de génération 0 à 3 ont une forme ellipsoïdale, tandis que les générations supérieures ont plutôt une forme sphérique. La conformation des dendrimères est également influencée par les conditions de solution (concentration en sel, pH). La conformation des dendrimères dépend donc de la génération, mais aussi de l'environnement autour d'eux (7,9). De plus, les dendrimères de génération 3 ou moins sont moins immunogéniques et plus biocompatibles (12).

La cavité intramoléculaire qu'ils présentent peut servir à encapsuler des molécules et peut permettre :

- D'augmenter leur solubilité
- D'augmenter leur stabilité dans l'organisme
- De prolonger leur temps de circulation dans l'organisme
- De diminuer leur toxicité dans les sites d'actions ciblés car leur libération peut se faire dans le temps.

Une molécule peut être encapsulée dans des dendrimères dans les cavités internes par interactions hydrophobes : celles-ci ont des propriétés hydrophobes, ce qui leur permet d'interagir avec des molécules peu solubles. De plus, la présence d'atomes d'azote ou d'oxygène permet de former des liaisons hydrogènes.

Sur leur large surface externe, des molécules peuvent être greffées soit par interactions électrostatiques ; soit de façon covalente : dans ce cas-là, elles seront libérées par clivage chimique ou enzymatique. L'attachement covalent de molécules à la surface permet un meilleur contrôle de leur libération et un possible ciblage d'un tissu (12). Par exemple, des chaînes de poly(éthylène glycol) (PEG) peuvent être greffées ce qui permettra d'augmenter la capacité d'encapsulation des dendrimères et de diminuer leur toxicité.

A la surface des dendrimères, différents groupes fonctionnels sont retrouvés : des amines primaires, les dendrimères sont alors appelés des « Full-generation » ; des groupes carboxyliques ou des esters, les dendrimères sont appelés ici des « Half-generation » (7). Avec ces types de groupements fonctionnels à leur surface, les dendrimères peuvent se charger positivement ou négativement. Cependant, des études ont montré que des dendrimères chargés sont généralement hémolytiques, cytotoxiques et sont éliminés rapidement de la circulation. Plus précisément, sur la base d'études de cytotoxicité in vitro, des dendrimères possédant des amines primaires terminales seraient plus toxiques que des dendrimères présentant des groupements carboxyliques ou hydroxyliques terminaux (8,13,14). De plus, comme ils possèdent une grande surface externe, ils peuvent potentiellement interagir avec des cibles non voulues et mener à une accumulation cellulaire au mauvais endroit entraînant une toxicité et des réponses biologiques néfastes. C'est

pourquoi on cherche à greffer des éléments comme le PEG à la surface des dendrimères afin de « cacher » ces groupements.

La plupart des dendrimères ont une faible solubilité dans les solutions aqueuses. Leur solubilité est déterminée par les groupes fonctionnels à la surface, la génération, les éléments répétés et le cœur. Néanmoins, différents types de dendrimères ont été étudiés : les polyamidoamines (PAMAM) (Figure 4), les poly(L-lysine) (Figure 5), les polyesters et les polypropylimines (PPI) (Figure 6) (5).

Les PAMAM sont les dendrimères les plus étudiés car ils sont assez solubles dans l'eau, biocompatibles et non-immunogéniques (9,10). Ils sont préparés par la méthode divergente, possèdent des groupements amines terminaux fonctionnels et une taille nanométrique : les PAMAM de génération comprise entre 1 et 10 ont une taille comprise entre 1.1 et 12.4 nm (8).

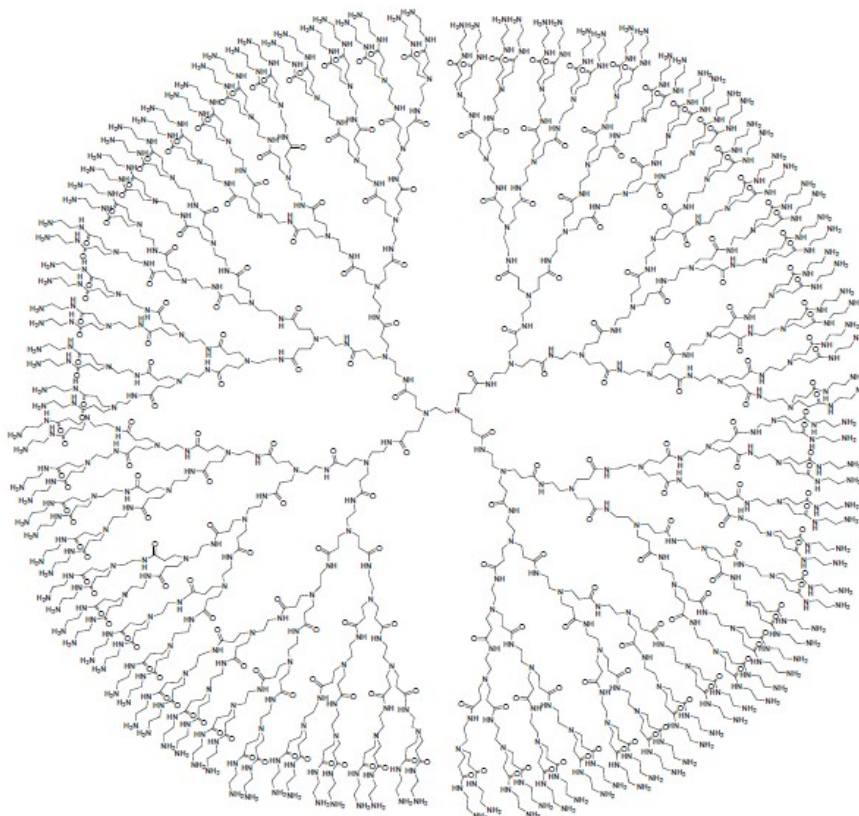


Figure 4 : Dendrimère de PAMAM (10)

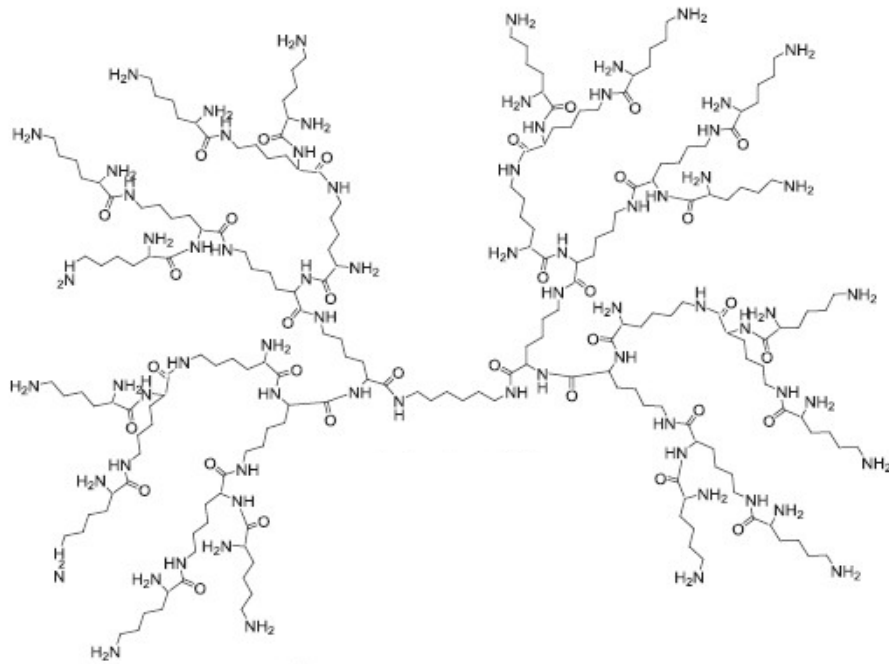


Figure 5 : Dendrimère de poly (L-lysine) (6)

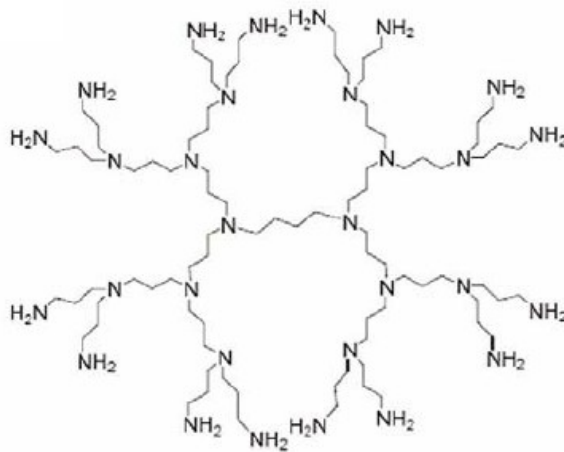


Figure 6 : Dendrimère de PPI (9)

De nombreuses études *in vitro* avec des cellules Caco-2 ont été réalisées. Ce sont des cellules dérivées du carcinome colorectal humain et elles servent ici de modèle de cellules intestinales humaines. Ces études ont montré que les PAMAM sont capables de traverser les cellules Caco-2 par les voies paracellulaires et transcellulaires (13). Cela suggère que ces dendrimères seraient capables de traverser de la même façon l'épithélium gastro-intestinal. D'autre

part, les PAMAM seraient également capables de contribuer à l'ouverture des liaisons serrées intercellulaires (tight junctions), ce qui leur permettrait de passer entre les cellules (11).

D'après certaines études, les dendrimères auraient l'habilité d'échapper au système réticuloendothélial (RES) et d'induire leur transport passif à travers les membranes biologiques grâce à leur taille nanométrique. De plus, les transporteurs d'efflux, comme la glycoprotéine P, n'affectent pas leur transport (6). Par exemple, lors d'une étude *in vitro* sur le propranolol, qui est une molécule très peu soluble et substrat de la glycoprotéine P, d'Emanuele et al. ont montré que les dendrimères permettent à la fois d'augmenter la solubilité de la molécule et de diminuer l'effet de la glycoprotéine P. En effet, on peut observer dans la figure 7 tirée de cette même étude, une augmentation significative des perméabilités apparentes (P_{app}) du pôle apical vers le pôle basal (correspondant à l'absorption intestinale dans l'organisme) des différentes formulations de dendrimères par rapport à celle du propranolol seul. Cela signifie donc que le passage du propranolol à travers les cellules Caco-2 est amélioré grâce à l'utilisation des dendrimères. Les auteurs ont ensuite démontré que cette amélioration est due au fait que l'effet de la glycoprotéine P est minimisé. (15)

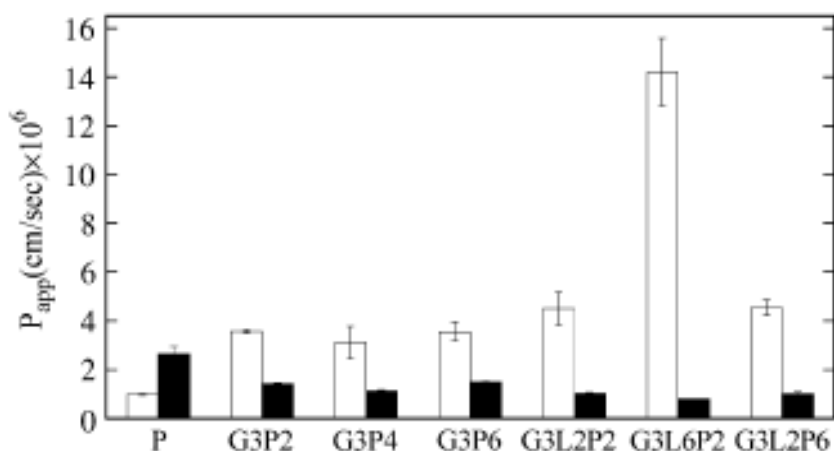


Figure 7 : Graphique des perméabilités apparentes de différentes formulations de propranolol. En blanc : transport du pôle apical vers le pôle basal ; en noir : transport du pôle basal vers le pôle apical (15)

En plus de ces propriétés, les dendrimères auraient la capacité d'être bioadhésives, ce qui leur octroie une affinité avec le mucus de l'épithélium intestinal. Cela pourrait permettre de prolonger le temps de résidence de molécules administrées par voie orale.

Selon Mignani et al, la perméabilité orale des dendrimères est fonction de la génération : les dendrimères de génération 4 seraient les plus aptes à traverser les barrières biologiques, tandis que les générations inférieures seraient moins efficaces. Cela donnerait : $G4 \gg G1 \sim G0 > G3 > G2$ (6).

Actuellement, la voie d'administration étudiée des dendrimères est préférentiellement la voie intraveineuse. On peut également retrouver des études impliquant une voie locale comme par exemple le virucide Vivagel® qui est administré par voie vaginale (5,8).

B) Les micelles

Les micelles sont des structures de taille nanométrique (10-100 nm) composées d'un cœur entouré d'une enveloppe (Figure 8). Les constituants des micelles sont des molécules amphiphiles, c'est-à-dire qu'elles possèdent une partie hydrophobe (généralement une longue chaîne carbonée) et une partie hydrophile (ions, phospholipides, polymères, ...). Le choix de l'élément formant le cœur des micelles est le déterminant majeur pour leurs propriétés comme la stabilité, la capacité d'encapsulation et le profil de libération d'une molécule.

Le cœur est formé par la partie hydrophobe, tandis que la partie hydrophile se trouve au contact du milieu extérieur et forme une enveloppe (16). Ainsi, des molécules insolubles dans l'eau peuvent être encapsulées dans leur cœur hydrophobe. Les micelles présentent plusieurs avantages comme une méthode de préparation simple, une taille uniforme et la possibilité de modifier les groupements à leur surface (17). Elles peuvent présenter différentes formes : sphérique, en bâton, vésiculaire, tubulaire ou en lamelles. Leur forme dépend de la longueur des blocs hydrophobes/hydrophiles, ainsi que de l'environnement (18).

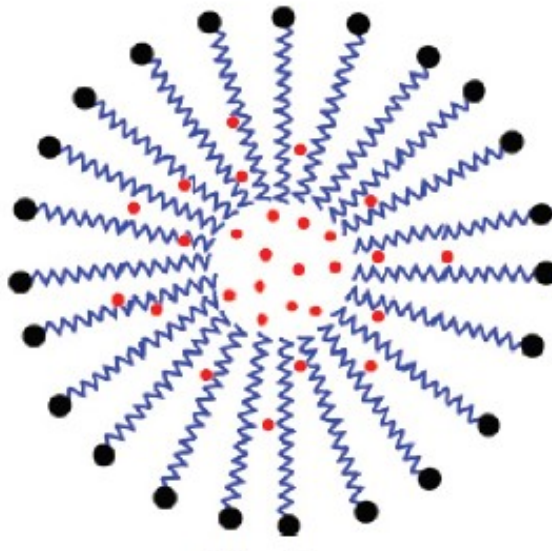


Figure 8 : Structure d'une micelle (19)

Les micelles peuvent être formées à partir de tensioactifs de petite taille ou de blocs de polymères ou de copolymères amphiphiles de grande taille : dans un milieu aqueux, les molécules amphiphiles existent sous forme de monomères à basse concentration. Lorsque cette concentration atteint un seuil, elles s'assemblent spontanément entre elles selon un processus thermodynamique et réversible et forment des micelles (18,20). Ce seuil est appelé la concentration micellaire critique (CMC) (Figure 9).

La CMC est le facteur qui permet de caractériser la formation des micelles. En effet, une CMC élevée signifie qu'une plus grande concentration en molécules amphiphiles est nécessaire pour former les micelles. Cette concentration élevée implique que les micelles vont se dissocier sous l'effet d'une dilution comme par exemple dans le sang. De plus, une concentration élevée en molécules amphiphiles peut conduire à une toxicité. En dessous de la valeur de la CMC, les micelles commencent à se dissocier en monomères, ce qui diminue leur longévité.

La taille des chaînes hydrophobes et hydrophiles des molécules amphiphiles influence la valeur de la CMC : généralement, une hydrophobie et une masse moléculaire élevées entraînent une CMC basse et donc une meilleure stabilité (21). La CMC dépend fortement de paramètres physico-chimiques comme le pH et la température. La capacité d'encapsulation des micelles est dépendante de la compatibilité entre la molécule et le cœur des micelles. Il existe différentes méthodes

d'encapsulation comme par exemple la dialyse, l'ultrasonication ou encore l'évaporation d'un co-solvant (22).

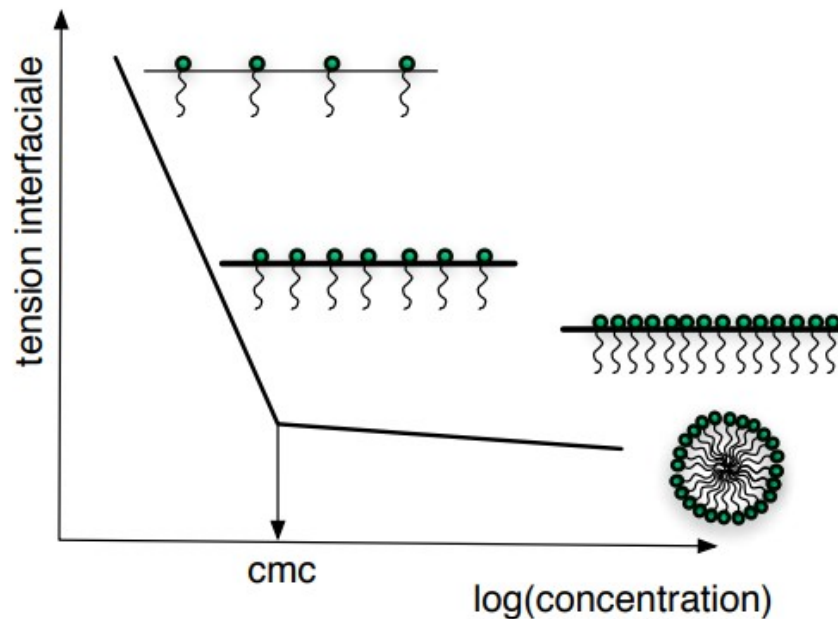


Figure 9 : Exemple de détermination de la CMC (23)

Les tensioactifs qui servent à former des micelles peuvent être classés en plusieurs catégories :

- Les tensioactifs anioniques : leur partie hydrophile possède une charge négative. Dans cette famille, on peut retrouver des dérivés sulfatés ou encore des dérivés sulfonés.
- Les tensioactifs cationiques : leur partie hydrophile présente une charge positive. Ce sont généralement des dérivés azotés.
- Les tensioactifs zwitterioniques : leur partie hydrophile possède à la fois une charge positive et une charge négative.
- Les tensioactifs non ioniques : leur partie hydrophile n'est pas chargée. Dans cette famille, les esters de sorbitol (TWEEN® et SPAN®) et le Kolliphor sont fréquemment utilisés en biologie humaine car ces éléments sont connus pour être non toxiques (24).

Les micelles polymériques sont très stables d'un point de vue thermodynamique, car de nombreuses interactions hydrophobes peuvent se mettre en place entre les molécules polymériques. Une grande stabilité permet aux micelles une plus longue durée de vie et une meilleure capacité d'encapsulation. Les polymères synthétiques sont plus utilisés pour la formation de micelles car leurs propriétés (masse moléculaire, composition, ...) sont plus facilement contrôlables et la plupart des éléments polymériques utilisés pour l'encapsulation sont inertes et dépourvus d'activité thérapeutique.

La partie externe des micelles est constituée de polymères hydrophiles qui forment une couronne hydrophile à la surface des micelles, ce qui minimise les interactions avec des éléments de l'organisme et prolonge le temps de circulation (22). L'élément hydrophile le plus utilisé dans les micelles est le PEG (Figure 10). C'est une molécule soluble dans l'eau, non toxique, neutre, qui est un bon protecteur stérique et qui possède une masse moléculaire comprise entre 2 et 15 kDa. D'autres polymères hydrophiles peuvent également être utilisés comme le poly(N-vinyl pyrrolidone) et le poly(N-isopropyl acrylamide) (18).

Pour former le cœur hydrophobe des micelles, des polymères tels que l'acide polylactique (Figure 11), le poly(L-Lysine) ou le polypropylène oxyde sont utilisés.

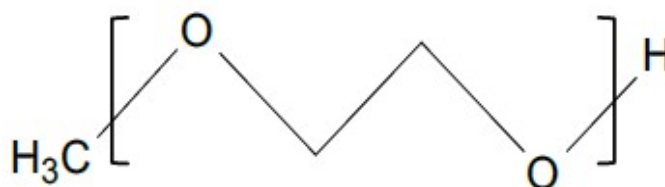


Figure 10 : Structure chimique du PEG (22)

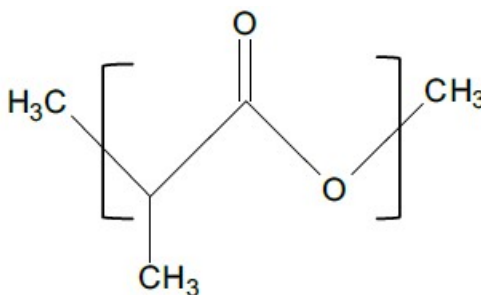


Figure 11 : Structure chimique de l'acide polylactique (22)

Des copolymères peuvent également être utilisés comme le poloxamer (Figure 12) (de nom commercial Pluronic®) qui est composé de trois blocs : un bloc central, du polypropylène glycol, et deux blocs externes composés de polyéthylène glycol (25).

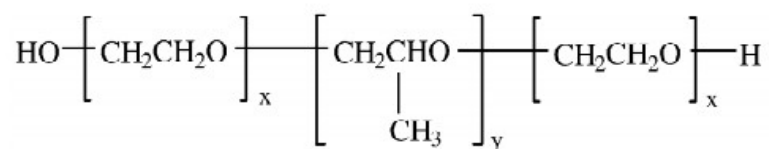


Figure 12 : Structure chimique du Pluronic® (26)

Les polymères les plus souvent utilisés pour former des micelles sont les polymères de la famille des polyesters (PEG, acide polylactique,...) car ils présentent l'avantage d'être déjà autorisés par la FDA pour des applications biomédicales (21).

Un autre type de micelles polymériques implique l'utilisation de lipides comme la phosphatidyléthanolamine comme cœur hydrophobe. En effet, introduire un élément lipophile dans la structure micellaire peut permettre d'augmenter la stabilité du cœur car le lipide forme un conjugué avec le polymère : ce phénomène implique de fortes interactions hydrophobes, ce qui forme des micelles stables avec une valeur de CMC très basse (19).

Comparées à des micelles conventionnelles composées de tensioactifs, les micelles polymériques possèdent une meilleure biocompatibilité et une CMC plus basse (10^{-6} à 10^{-7} M contre 10^{-3} à 10^{-4} M), elles restent donc stables à une faible concentration en polymères, ce qui les rend relativement insensible à une dilution, conduisant à une augmentation du temps de circulation.

L'enveloppe hydrophile des micelles leur confère une stabilité stérique, leur permet de minimiser l'internalisation non spécifique par le RES et, par conséquent, d'augmenter le temps de circulation dans l'organisme (21). De plus, leur taille nanométrique leur permet de traverser de manière passive les membranes biologiques (16). Ces propriétés intéressantes font que plusieurs études ont concerné ce type de formulation.

Dans une étude in vitro, Triolo et al. ont testé la viabilité de cellules en présence de micelles polymériques encapsulant ou non de la béclo méthasone, un glucocorticoïde. Dans les deux cas, la

majorité des cellules reste viable, ce qui signifie que ces micelles sont peu toxiques et donc biocompatibles (Figure 13) (27).

De la même manière, dans deux autres études de cytotoxicité *in vitro*, les auteurs ont exposé différents modèles de lignées cellulaires à des micelles composées de copolymères. Aucune toxicité n'a été observée : ces micelles polymériques possèdent donc une bonne biocompatibilité (28,29).

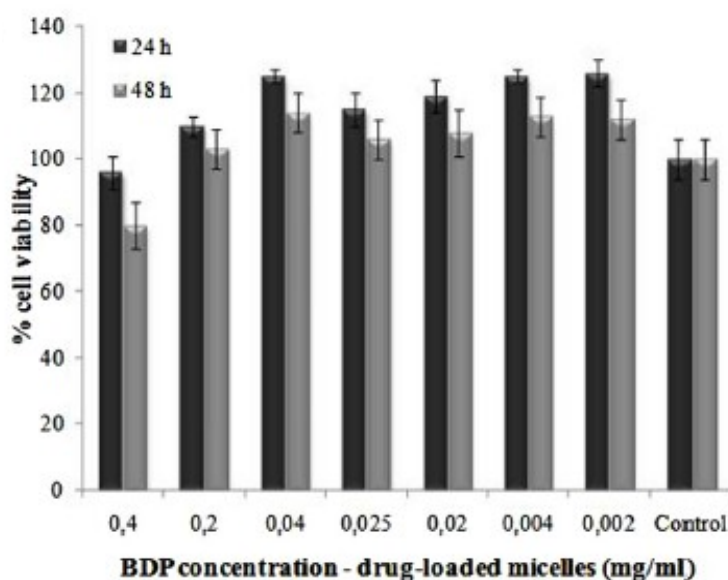


Figure 13 : Exemple de résultats de tests de viabilité cellulaire (27)

D'autres études se concentrent sur l'analyse de la pharmacocinétique de formulations de micelles. Par exemple, dans une étude de pharmacocinétique orale sur des rats, les auteurs ont comparé les paramètres pharmacocinétiques d'une formulation de micelles et d'une suspension d'un anticancéreux, le vorinostat. Après analyse des résultats, ils ont déterminé que la formulation de micelles possède des paramètres pharmacocinétiques améliorés par rapport à ceux de la suspension : cela signifierait donc que, pour une administration orale, une meilleure absorption de la molécule serait obtenue avec des micelles (30).

Dans une autre étude orale sur des lapins, Fares et al. ont comparé les paramètres pharmacocinétiques d'une formulation de micelles et d'une suspension d'un inhibiteur calcique, la lacidipine. Ils ont noté que la formulation de micelles encapsulant la molécule présente des paramètres de concentration maximale (C_{max}) et d'aire sous la courbe (AUC) améliorés. Ils ont aussi pu déterminer que cette formulation a une biodisponibilité améliorée de 6,85 fois par rapport à la biodisponibilité de la suspension (Tableau 1). Comme le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) et la constante de vitesse d'élimination (λ_z) sont similaires pour les deux formulations, les auteurs supposent que

l'amélioration de la biodisponibilité constatée est certainement due à une amélioration de l'absorption de la lacidipine (25).

PK parameter	LCDP polymeric micelles	LCDP oral suspension
C_{max} (ng/ml)	230.68 ± 20.21	3.72 ± 1.55
t_{max} (h) ^a	0.5	8
AUC _(0-7.2) (ng h/ml)	493.22 ± 67.28	69.59 ± 28.38
AUC _(0-∞) (ng h/ml)	498.87 ± 66.38	72.75 ± 26.97
λ_z (h ⁻¹)	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01
$t_{1/2}$ (h)	14.92 ± 3.21	15.02 ± 5.61

Tableau 1 : Tableau comparatif des paramètres pharmacocinétiques de deux formulations de lacidipine (25)

Enfin, dans deux études in vitro différentes sur des cellules Caco-2, les auteurs ont étudié l'amélioration de la perméabilité du paclitaxel et de l'oridonine, deux anticancéreux. Ils ont comparé la perméabilité apparente de la molécule seule et de la molécule encapsulée dans des micelles. Ils ont ainsi observé que les perméabilités apparentes des deux molécules encapsulées sont améliorées d'environ deux fois par rapport aux perméabilités apparentes des molécules seules. De plus, dans leurs études, une exploration de la pharmacocinétique orale chez des rats a été effectuée : les résultats ont montré une amélioration des paramètres pharmacocinétiques des deux molécules encapsulées dans les micelles par rapport aux molécules seules. En effet, on peut noter dans les courbes de pharmacocinétiques de la figure 14, une augmentation des C_{max} et des AUC des deux molécules lorsqu'elles sont encapsulées dans des micelles. La combinaison de ces résultats suggère une amélioration de l'absorption du paclitaxel et de l'oridonine encapsulées dans les micelles et donc une augmentation de leur biodisponibilité et de leur efficacité (31,32).

Pour compléter l'étude sur l'oridonine, Ke et al. ont évalué l'activité anti-tumorale in vitro et in vivo par voie orale de la formulation. Comme on peut le voir dans la figure 15, ils ont observé dans leur étude in vivo que le volume de la tumeur des souris est plus petit lorsqu'elle est traitée avec la formulation de micelles d'oridonine. Une meilleure efficacité de la molécule est donc obtenue lorsque celle-ci est encapsulée, ce qui est cohérent avec les études décrites plus haut.

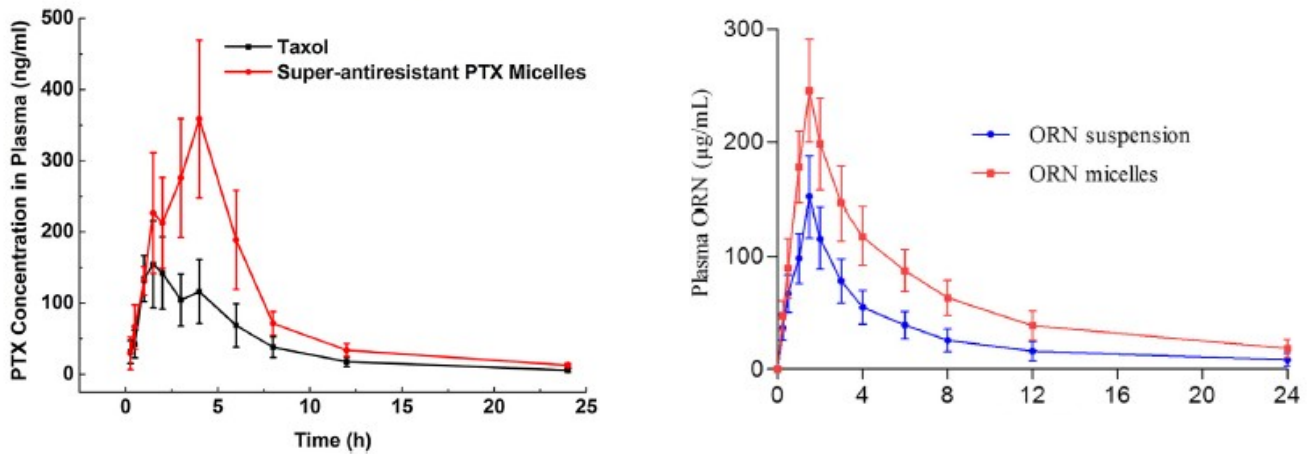


Figure 14 : Profils pharmacocinétiques de formulations de paclitaxel (gauche) et d'oridonine (droite) après administration orale (31,32)

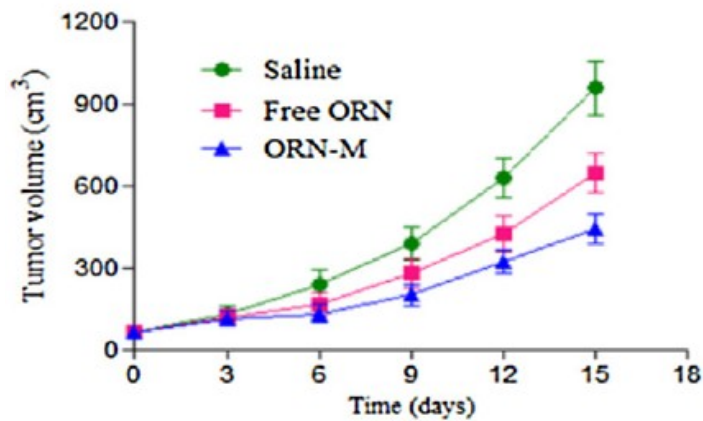


Figure 15 : Étude de l'évolution du volume d'une tumeur traitée in vivo avec de l'oridonine encapsulée ou non dans des micelles (32)

Actuellement, il existe sur le marché le Genexol®-PM, qui est une formulation de micelles polymériques de paclitaxel qui est administré par voie intraveineuse (17).

c) Les nanoparticules polymériques

a) Les polymères synthétiques : le PLA et le PLGA

L'acide poly-lactique (PLA) et l'acide poly-lactique-co-glycolique (PLGA) (Figure 16) sont des polymères biodégradables approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour leur utilisation chez l'Homme (33,34). Ils sont utilisés pour former des nanoparticules qui vont permettre d'augmenter la solubilité et la libération prolongée de nombreuses molécules en les encapsulant (35,36).

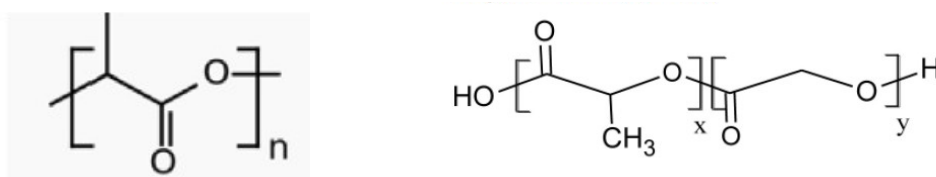


Figure 16 : Structures chimiques du PLA (37) (à gauche) et du PLGA (38) (à droite)

Quelques études ont été réalisées afin de déterminer la toxicité et l'efficacité de ces nanoparticules.

Tout d'abord, dans une étude de cytotoxicité *in vitro*, Da Luz et al. n'ont pas observé de diminution de la viabilité cellulaire, ce qui suggère que la formulation de nanoparticules de PLA étudiée ne présente pas de cytotoxicité (36).

Chaves et al. ont étudié la cytotoxicité *in vitro* de nanoparticules de PLGA. Ils ont noté que plus de 80 % des cellules sont vivantes après exposition à des doses peu élevées de la molécule étudiée (Figure 17), et donc, comme pour l'étude précédente, cela suggère que ces nanoparticules sont peu cytotoxiques (39).

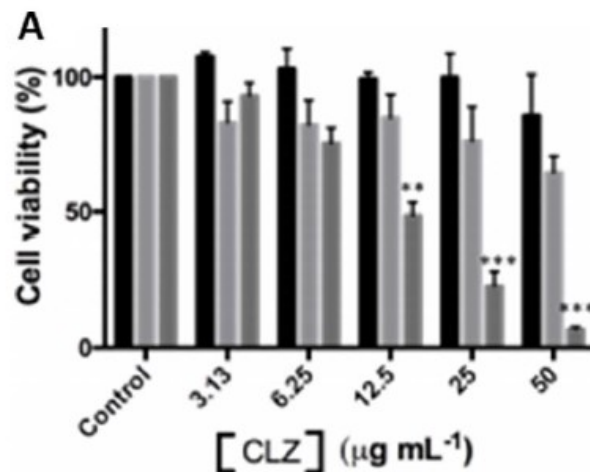
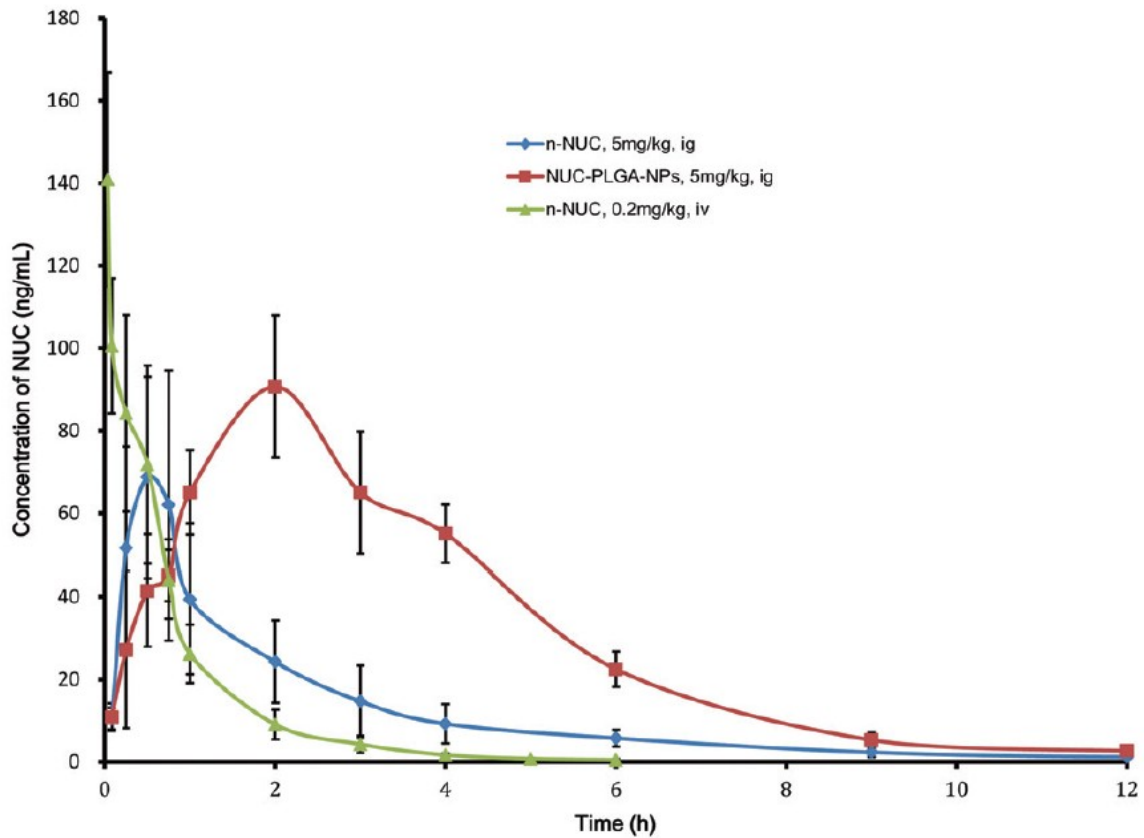


Figure 17 : Résultats de tests de viabilité cellulaire sur des cellules Caco-2 en présence de clofazimine seule (gris foncé), de nanoparticules de PLGA sans clofazimine (noir) et de nanoparticules de PLGA avec clofazimine (gris clair) (39)

Ensuite, dans une étude menée par Liu et al, les auteurs ont analysé une formulation de nanoparticules de PLGA encapsulant de la nuciférine. Ils ont d’abord évalué la cytotoxicité des nanoparticules in vitro : avec plus de 90 % de viabilité cellulaire, ils en ont déduit qu’elles ne sont pas toxiques. Puis, après une administration orale à une dose de 5 mg/kg, ils ont étudié la pharmacocinétique in vivo de la formulation : ils ont observé une élévation des principaux paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , AUC, ...) et une augmentation de la biodisponibilité de plus de 3 fois par rapport à la molécule seule (Figure 18) (40).

Dans une autre étude de pharmacocinétique in vivo sur des rats, De Mattos et al. ont analysé les paramètres pharmacocinétiques de deux formulations de nanoparticules de PLA et de PLGA de 5-fluorouracile après administration orale à une dose de 50 mg/kg. Comme pour l’étude précédente, ils ont constaté que les deux formulations de nanoparticules possèdent des paramètres pharmacocinétiques améliorés et ils ont déterminé que la biodisponibilité est augmentée d’environ 4 fois plus par rapport à une solution aqueuse de la molécule (41).



Administration	Units	n-NUC, IV	n-NUC, IG	NUC-PLGA-NPs, IG
Dose	mg/kg	0.2	5	5
$t_{1/2}$	h	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.4	1.8 ± 0.2^a
C_{max}	$\mu\text{g/mL}$	–	63.4 ± 19.0	77.9 ± 4.9
t_{max}	min	–	0.6 ± 0.2	1.3 ± 0.3^a
AUC_t	min $\mu\text{g/mL}$	119 ± 34.1	118.2 ± 52.5	400.2 ± 64.4^b
F_{abs}	%	–	4.2 ± 1.3	13.5 ± 1.9^b
F_{rel}	%	–	–	330 ± 61

Figure 18 : Pharmacocinétique de la nuciférine encapsulée ou non dans des nanoparticules de PLGA (40)

b) Les polymères naturels

Des polymères naturels peuvent également être employés pour former des nanoparticules. Un des principaux éléments utilisés est le chitosan (Figure 19). C'est un polymère biocompatible, biodégradable et mucoadhésif qui est issu de la chitine que l'on peut retrouver par exemple dans les carapaces des crustacés. Il possède à sa surface des groupements amines fonctionnels pour le greffage d'autres molécules (42–44).

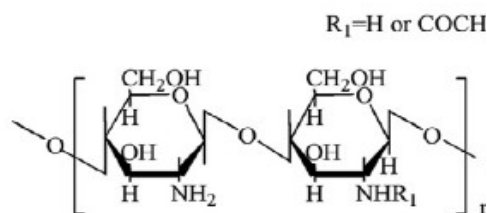


Figure 19 : Structure chimique du chitosan (44)

Ainsi, des études ont été effectuées afin d'investiguer la possibilité de les utiliser par voie orale.

Dans une étude menée par Maity et al, les auteurs ont étudié la toxicité in vivo d'une formulation de nanoparticules de chitosan de naringinine. Pour cela, ils ont utilisé 2 groupes de rats : le premier groupe est traité avec les nanoparticules de chitosan sans la molécule étudiée à une dose de 50 mg/kg par voie orale pendant 19 jours ; le deuxième groupe reçoit un traitement de nanoparticules de chitosan avec la naringinine à une dose de 50 mg/kg par voie orale pendant 19 jours également. Un mois après, les rats sont sacrifiés afin de réaliser une analyse histologique des tissus hépatique et intestinal. Pour les deux groupes traités, ils n'ont pas observé de toxicité apparente au niveau du foie et de l'épithélium intestinal, ce qui témoigne de la bonne biocompatibilité de la formulation (42).

Dans une autre étude in vivo portant sur des nanoparticules de chitosan encapsulant de la doxorubicine, Khdair et al. ont étudié la pharmacocinétique de la molécule. Après administration orale à des rats d'une dose de 10 mg/kg de la formulation étudiée, ils ont constaté une amélioration significative des paramètres pharmacocinétiques de C_{\max} et d'AUC par rapport à une solution de doxorubicine à dose équivalente (Figure 20). Ils ont ainsi pu évaluer que la formulation étudiée possède une biodisponibilité améliorée 3 fois plus que celle de la molécule libre (43).

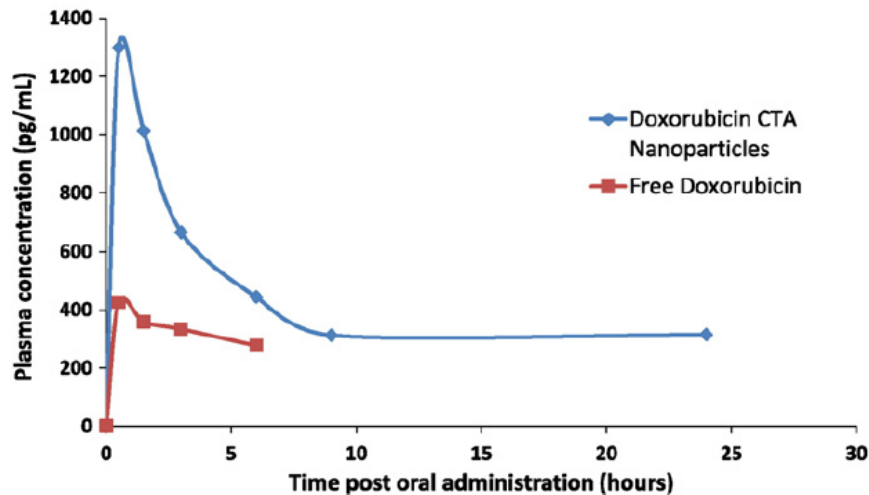
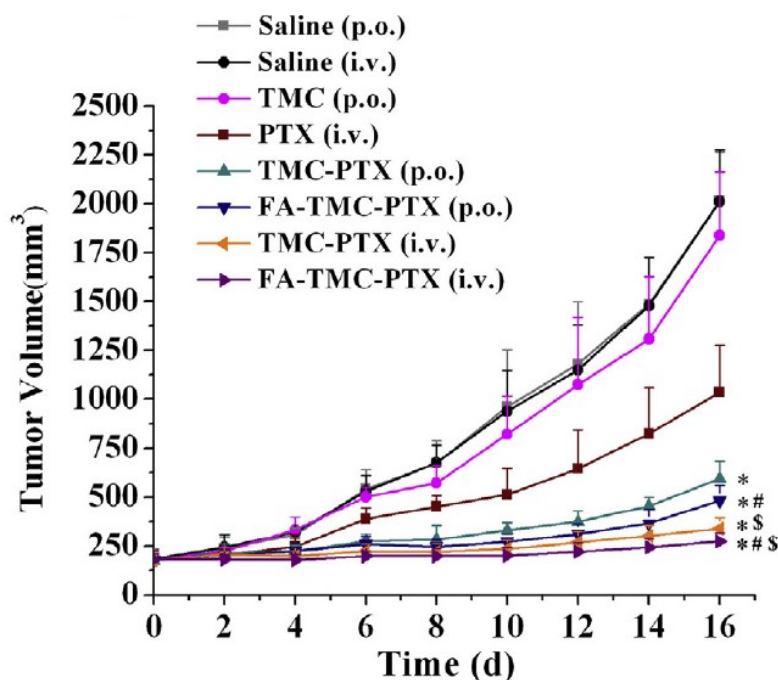


Figure 20 : Profil plasmatique de la doxorubicine libre et de nanoparticules de chitosan de doxorubicine après administration orale (43)

Dans une autre étude menée par He et al, les auteurs ont analysé une formulation de nanoparticules de chitosan encapsulant du paclitaxel. Tout d'abord, ils ont étudié l'absorption intestinale de la formulation in vitro à travers des cellules Caco-2 : ils ont noté que la perméabilité apparente de la formulation étudiée est augmentée de 15,5 fois par rapport à celle d'une solution de paclitaxel. Ensuite, ils ont testé la toxicité hématologique des nanoparticules : avec moins de 5 % d'hémolyse, la formulation présente peu de toxicité. Puis, grâce à une étude de pharmacocinétique in vivo sur des souris par voie orale, les auteurs ont constaté une amélioration des paramètres pharmacocinétiques de la formulation par rapport à la molécule libre à une dose de 10 mg/kg : par exemple, la biodisponibilité est augmentée d'environ 2 fois.

Enfin, l'efficacité anti-tumorale in vivo a également été évaluée. Les auteurs ont traité des souris possédant une tumeur avec une solution saline qui sert de témoin, une solution de paclitaxel et des formulations de nanoparticules de chitosan encapsulant du paclitaxel. Ces traitements sont administrés par voie intraveineuse et par voie orale à une dose de 10 mg/kg. Les traitements sont donnés tous les 2 jours et un total de 5 administrations est effectué. Le 16^e jour, les souris sont sacrifiées afin d'extraire les tumeurs et de mesurer leur poids. Les auteurs ont ainsi observé que la formulation étudiée a un effet anti-tumoral supérieur en comparaison avec une solution de paclitaxel car les volumes des tumeurs des souris traitées avec les nanoparticules sont moins élevés (Figure 21) et les ratios d'inhibition des tumeurs (TIR dans le tableau) ont un pourcentage plus élevé (44).



Group	Body weight (g)		Tumor weight (g)	TIR (%)
	Before administration	After administration		
Saline (p.o.)	23.6 ± 1.9	27.0 ± 2.4	3.10 ± 0.65	-
Saline (i.v.)	22.9 ± 1.2	27.1 ± 2.6	3.09 ± 0.81	-
TMC (p.o.)	24.1 ± 1.0	27.9 ± 1.4	2.95 ± 0.79	4.8
PTX (i.v.)	23.8 ± 1.6	25.7 ± 1.5	1.87 ± 0.25	39.5
TMC-PTX (p.o.)	24.1 ± 1.2	26.6 ± 1.7	1.24 ± 0.24*	60.0
FA-TMC-PTX (p.o.)	22.8 ± 1.7	26.7 ± 1.6	0.95 ± 0.21*,#	69.4
TMC-PTX (i.v.)	23.2 ± 1.4	25.4 ± 1.8	0.66 ± 0.24*,\$	78.6
FA-TMC-PTX (i.v.)	23.5 ± 1.4	25.1 ± 1.4	0.39 ± 0.17*,#,\$	87.5

Figure 21 : Etude de l'efficacité anti-tumorale in vivo de nanoparticules de chitosan (TMC) encapsulant du paclitaxel (PTX) (44)

Cependant, le chitosan est un élément cationique qui se solubilise bien en conditions acides. A un pH physiologique, il a tendance à précipiter, ce qui rend difficile son utilisation (43).

Enfin, il est également possible de formuler des nanoparticules avec à la fois des polymères synthétiques et naturels. Par exemple, Kang et al. ont créé une formulation de nanoparticules de PLGA sur lesquelles du chitosan a été greffé. En effectuant un test in vitro de cytotoxicité sur des cellules Caco-2, ils ont observé que la viabilité cellulaire reste élevée : cette formulation serait peu toxique et donc, elle serait biocompatible (34).

II. Les nanoparticules à base lipidique

A) Les liposomes

Découverts dans les années 1970 (45), les liposomes sont des vésicules sphériques lipidiques dont la taille varie du nanomètre au micromètre. Ils sont constitués d'une ou plusieurs bicouches lipidiques entourant un cœur aqueux (Figure 22). Les liposomes sont considérés comme des vecteurs sûrs car ils sont biocompatibles, biodégradables et relativement non toxiques (46,47). Cela est dû au fait que les lipides les composant sont souvent des lipides de source naturelle, ce qui fait que leur membrane mime les membranes cellulaires.

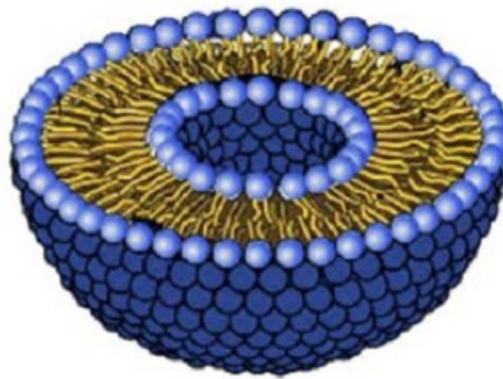


Figure 22 : Structure d'un liposome (48)

Les composants les plus utilisés pour préparer les liposomes sont les phospholipides (Figure 23). Les phospholipides sont constitués d'un glycérol, de deux acides gras et d'un groupement phosphate. Ce sont des molécules amphiphiles : la partie hydrophile (aussi appelée tête polaire) comprend le glycérol et le groupement phosphate, tandis que la partie hydrophobe (aussi appelée queue apolaire) est constituée des acides gras (48).

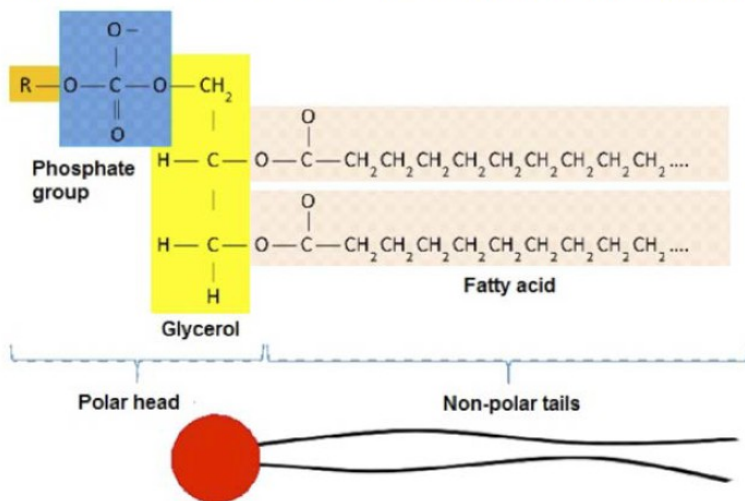


Figure 23 : Structure d'un phospholipide (48)

En présence d'eau, les phospholipides forment une bicouche avec les têtes polaires à l'extérieur et la queue apolaire à l'intérieur, minimisant ainsi les interactions entre la chaîne hydrocarbonée et l'eau. Ainsi, du fait de leur structure, les liposomes peuvent encapsuler des molécules hydrophiles dans le cœur aqueux et des molécules lipophiles dans la bicouche lipidique (49,50). L'encapsulation de molécules actives au sein de leur structure permet de réduire leur toxicité, de les protéger de l'action de l'organisme ou encore d'améliorer leur pharmacocinétique (51).

Par exemple, dans le tableau 2 tiré d'une étude de pharmacocinétique in vivo de Yang et al. sur des rats, on peut observer que l'AUC de la formulation de liposomes est plus élevée. On peut également noter que sa C_{max} est moins élevée : associé un temps de résidence prolongé (« MRT » dans le tableau), cela signifie que le salbutamol encapsulé sera libéré dans le temps, minimisant d'éventuels effets secondaires. Ainsi, les auteurs ont conclu que ces données permettraient d'affirmer que la formulation de liposomes améliorerait les paramètres pharmacocinétiques du salbutamol (50).

Parameters		SBS liposome suspension	Free SBS solution
AIC		-4.14±5.86	-11.82±6.86
K _a	(1/hr)	4.28±2.18	10.21±5.31*
T _{1/2a}	(hr)	0.21±0.22	0.11±0.07
T _{1/2e}	(hr)	0.67±0.19	0.22±0.05**
T _{1/2β}	(hr)	23.95±19.90	15.71±5.94
AUC _(0-∞)	(ng/ml*hr)	63.03±34.08	34.65±8.70
K _{el}	(1/hr)	0.27±0.18	0.75±0.31*
MRT	(hr)	28.45±17.60	17.44±7.77
CLs	(L/hr)	1.27±0.77	3.30±1.24*
C _{max}	(ng/ml)	8.59±1.28	12.64±2.12*
T _{max}	(hr)	1.26±0.09	0.92±0.21*

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques après administration orale du salbutamol sulfate encapsulé ou non dans des liposomes (50)

Les propriétés physico-chimiques des liposomes peuvent être modifiées en modifiant la charge à leur surface, le pH, la température ou la proportion et le type de lipides dans la formulation (46).

Plusieurs méthodes existent pour préparer les liposomes (Figure 24). D'une part, il y a les méthodes dites « conventionnelles » avec par exemple l'hydratation sur couche mince, la reverse évaporation ou encore l'injection de solvant organique ; d'autre part, les méthodes mécaniques dans lesquelles se trouvent la sonication, l'extrusion ou l'homogénéisation haute pression (52).

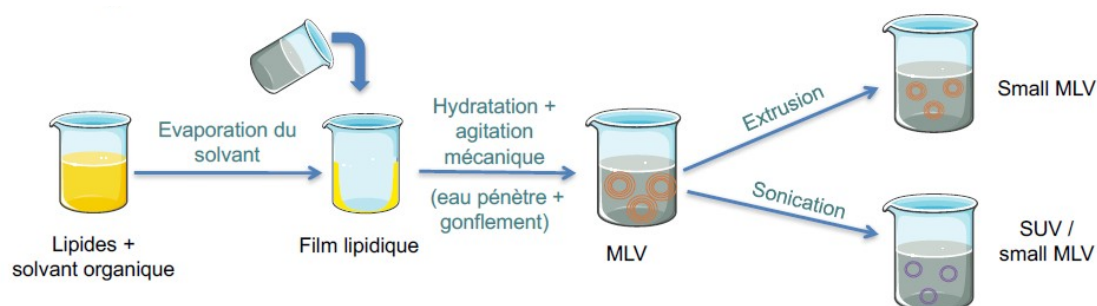


Figure 24 : Exemples de méthodes de préparation de liposomes (ici MLV : liposomes multilamellaires ; SUV : petits liposomes unilamellaires)

Les liposomes sont généralement classés en 3 catégories en fonction de leur taille et de leur nombre de bicouches (Figure 25) : les petits liposomes unilamellaires, les gros liposomes unilamellaires et les liposomes multilamellaires. Les liposomes unilamellaires, constitués d'une seule bicouche de phospholipides, sont plus adaptés à l'encapsulation de molécules hydrophiles, tandis que les liposomes multilamellaires, constitués de deux ou plusieurs bicouches de phospholipides, ont une taille plus importante et peuvent encapsuler à la fois des molécules hydrophiles et lipophiles (48).



Figure 25 : Les différents types de liposomes (de gauche à droite) : le liposome multilamellaire, le gros liposome unilamellaire et le petit liposome unilamellaire (46)

La stabilité des liposomes dépend de la nature des phospholipides présents dans leur structure. Les phospholipides utilisés le plus souvent sont la phosphatidylcholine et la phosphatidyléthanolamine. D'autres éléments peuvent également être retrouvés dans la structure des liposomes comme par exemple le cholestérol. Sa présence permet de stabiliser les liposomes mais réduit aussi leur perméabilité. Dans une étude *ex vivo*, Hu et al. ont étudié l'incorporation d'un acide biliaire dans la structure des liposomes. Les auteurs ont testé l'intégrité des liposomes dans des milieux présentant des variations de pH, de sels biliaires et d'enzymes et simulant le milieu gastro-intestinal. Ils ont ainsi identifié que les liposomes contenant de l'acide glycocholique présentent une taille qui varie peu et dont la structure est peu altérée. Dans ce cas-là, l'acide glycocholique augmenterait la fonction de protection des liposomes (53).

L'utilisation de lipides chargés dans la structure des liposomes a un effet direct sur leur pharmacocinétique. En effet, des études ont montré que la présence de charges négatives et positives à la surface des liposomes augmente leur absorption par le système réticulo-endothélial. De plus, Alhajlan et al. ont montré que l'utilisation de lipides chargés peut avoir un effet cytotoxique sur certains organes (cet effet est plus faible avec des lipides chargés négativement). La

toxicité des liposomes peut également être dépendante de leur méthode de préparation car la majorité des procédés requiert l'utilisation de solvants organiques : des résidus de ces solvants peuvent ne pas être complètement éliminés et peuvent potentiellement provoquer des effets néfastes (46).

Les liposomes peuvent être éliminés de différentes façons par l'organisme :

- Des protéines plasmatiques peuvent s'adsorber à la surface des liposomes et ils seront reconnus par le système réticulo-endothélial. Ces liposomes seront ensuite excrétés au niveau hépatique et métabolisés par les cellules de Kupffer.
- Les liposomes peuvent être métabolisés par des macrophages.
- S'ils atteignent la cible, après accumulation, ils seront métabolisés et éliminés par ce tissu cible.

Généralement, les liposomes sont rapidement absorbés par le système réticulo-endothélial, ce qui diminue leur temps de circulation dans l'organisme. Pour l'augmenter, des molécules comme le PEG peuvent être greffées à leur surface (48).

Dans une étude *in vivo* menée par Gradauer et al, les auteurs ont étudié l'absorption intestinale de liposomes sur lesquels a été greffé un polyoside, le chitosan. Ils ont déterminé que ce type de formulation serait capable d'adhérer au mucus intestinal, mais aussi de pénétrer ce mucus afin d'atteindre l'épithélium intestinal, ce qui augmenterait l'absorption intestinale (54).

Dans une autre étude, Liu et al. ont expérimenté des liposomes greffés avec du chitosan et un dérivé du PEG. Comme pour l'étude précédente, ils ont observé que ces liposomes ont la capacité d'adhérer au mucus intestinal pendant un temps prolongé. Comme le temps de résidence des liposomes dans l'intestin serait augmenté, cela permettrait d'augmenter leur diffusion à travers l'épithélium intestinal et ainsi leur absorption (55).

Pour augmenter le temps de circulation dans l'organisme des liposomes, leur taille peut aussi être diminuée. En effet, des liposomes dont la taille est inférieure à 100 nm ont moins d'interactions avec les protéines plasmatiques, échappent plus facilement au système réticulo-endothélial et donc, ont un temps de circulation dans l'organisme plus élevé (56).

De nombreuses études ont été réalisées et ont prouvé l'efficacité des liposomes dans l'encapsulation de molécules.

Par exemple, dans une étude *in vivo* de la méfloquine, qui est un antiparasitaire, réalisée sur des souris, Tang et al. ont comparé les paramètres pharmacocinétiques d'une suspension et d'une formulation de liposomes. Après administration par voie orale, plusieurs mesures de concentration plasmatique sont effectuées à différents moments afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques. Les auteurs ont identifié que, pour la formulation de liposomes, les paramètres de C_{max} , d'AUC et de biodisponibilité (BD) sont augmentés par rapport à la suspension (Figure 26), tandis que le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) et le $t_{1/2}$ sont similaires. Ainsi, les auteurs, à l'aide de ces données, ont suggéré que la différence de BD entre les deux formulations serait due à une meilleure absorption de la méfloquine encapsulée dans les liposomes (49).

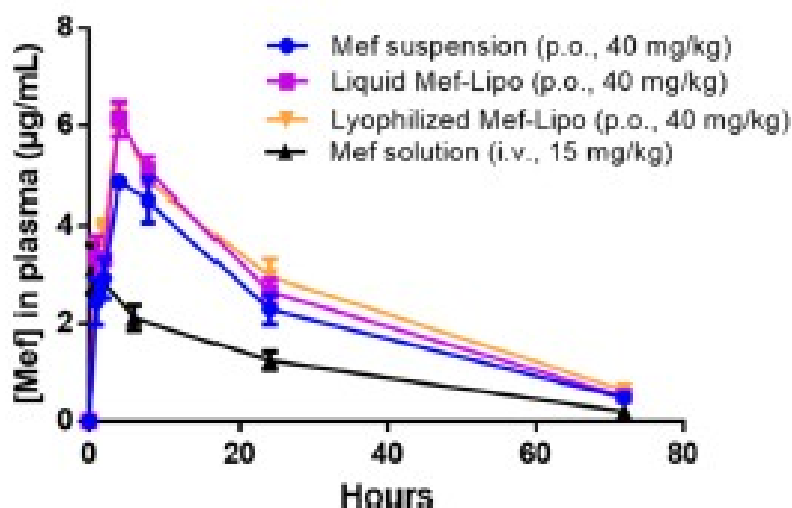


Figure 26 : Courbes de pharmacocinétique de différentes formulations de méfloquine après administration orale (49)

Actuellement, il existe quelques formulations par voie injectable qui sont commercialisées comme le Doxil® qui est une formulation de liposomes encapsulant de la doxorubicine (57,58), ou encore l'AmBisome® qui est une formule liposomale de l'amphotéricine B (46).

B) Les nanocapsules lipidiques

Les nanocapsules lipidiques (NL) sont des structures composées d'un cœur liquide huileux entouré d'une enveloppe rigide faite de tensioactifs (Figure 27) (59,60). Elles ont une taille

nanométrique et un indice de polydispersité faible (61). Elles sont constituées de trois éléments principaux:

- Une phase huileuse constituée essentiellement de triglycérides d'acide caprique et d'acide caprylique (exemple de nom commercial : Labrafac®).
- Des tensioactifs hydrophiles dérivés du polyéthylène glycol (de nom commercial Solutol® HS15).
- Une phase aqueuse constituée d'eau et de chlorure de sodium.

Un autre tensioactif peut être utilisé : le Lipoid®, constitué majoritairement de phosphatidylcholine. Il est utilisé en petite quantité afin d'améliorer significativement leur stabilité.

Ainsi, les NL sont constituées d'un cœur huileux correspondant au Labrafac®. Les tensioactifs forment une enveloppe rigide où le Lipoid® est orienté vers la phase huileuse et le Solutol® est orienté vers la phase aqueuse (62).

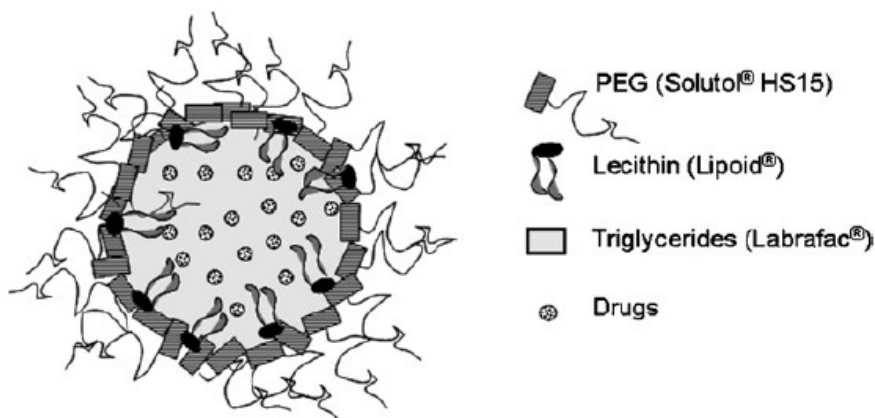


Figure 27 : Structure d'une NL (62)

Les NL sont considérées comme peu toxiques du fait qu'elles sont composées d'excipients sans danger, biocompatibles et biodégradables (63). Elles possèdent une forte capacité d'encapsulation et une bonne stabilité (60). Leur taille et leur dispersion de taille sont dépendantes des proportions de ses composants. Ainsi, un diagramme ternaire est souvent établi afin d'optimiser ces proportions (Figure 28).

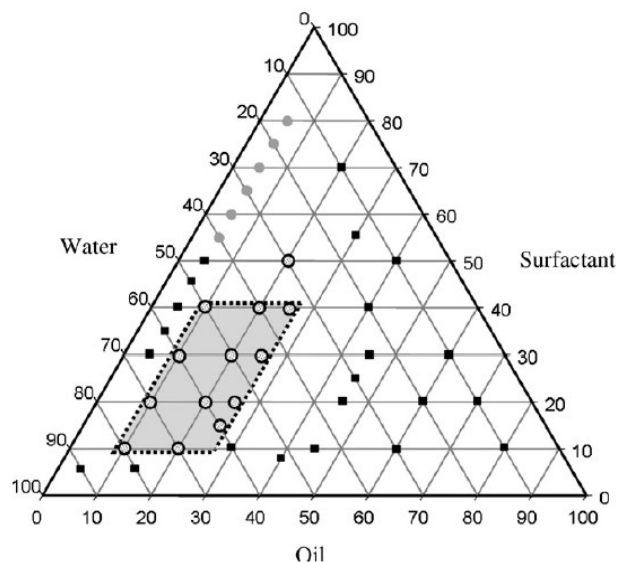


Figure 28 : Exemple de diagramme ternaire : le rectangle en gris représente la zone de faisabilité des NL (62)

Leur processus de formulation se fait en 2 étapes (Figure 29) (59,62):

- Première étape : mélange sous agitation magnétique de tous les composés et chauffage du mélange jusqu'à une température de 85°C. Une diminution progressive de la température jusqu'à 60°C est ensuite effectuée. Cela va provoquer une inversion de phase (d'une émulsion huile dans eau à une émulsion eau dans huile). Trois cycles de températures successifs (85–60–85–60–85°C) sont appliqués. Ce changement se fait dans la zone d'inversion de phase (ZIP) : dans cette zone, le système est translucide et sous forme de microémulsion. Ensuite, une température doit être déterminée avant dilution. Elle se situe au début de la ZIP, quand le système est une émulsion eau dans huile.
- Deuxième étape : c'est un choc irréversible induit par une dilution avec de l'eau glacée à 0°C. Elle est effectuée à la température prédéfinie à la fin de la première étape. Cela va permettre de casser le système et de mener à la formation des nanocapsules. Le processus se termine par une faible agitation magnétique pendant 5 minutes.

Les températures de la ZIP sont influencées fortement par la salinité. Cela permettrait de pouvoir encapsuler des molécules thermolabiles en augmentant la salinité de la solution (62).

Les avantages de ce processus de formulation sont que la dégradation de molécules est limitée étant donné la faible durée de chauffage et que les NL sont produites sans l'utilisation de solvants organiques (63).

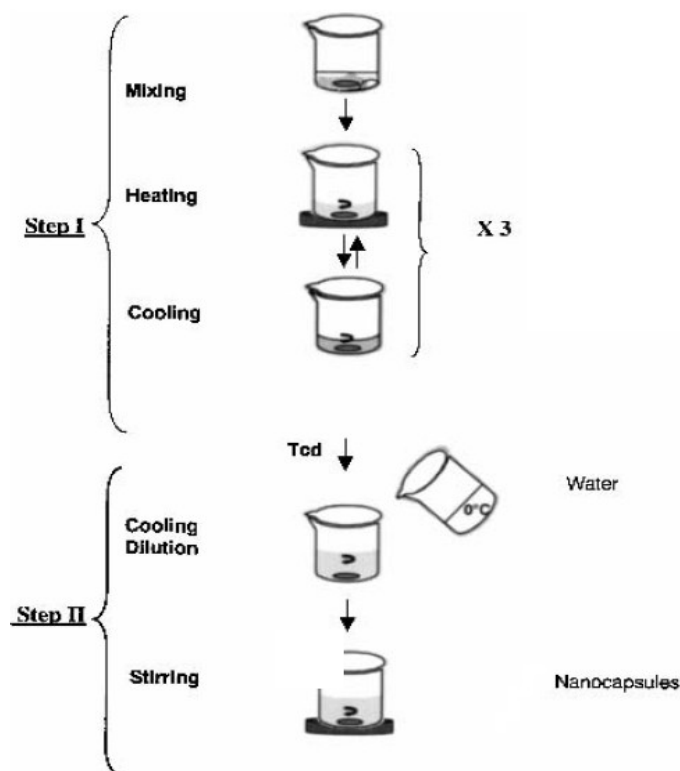


Figure 29 : Processus de formulation des NL (59)

Les propriétés des NL en font une formulation intéressante et potentiellement utilisable pour une administration par voie orale. C'est pourquoi de nombreuses études ont été réalisées et des exemples en sont présentés ci-dessous.

Dans une étude *in vitro*, Zhai et al. ont analysé la cytotoxicité *in vitro* d'une formulation de NL encapsulant un anticancéreux, le cisplatine. Après 72 heures d'incubation en présence des NL sans l'anticancéreux, ils n'ont pas observé de toxicité cellulaire significative. De plus, dans la même étude *in vitro*, ils ont également noté que la formulation de NL encapsulant la molécule a une meilleure efficacité anti-tumorale que la molécule seule (Figure 30) (64).

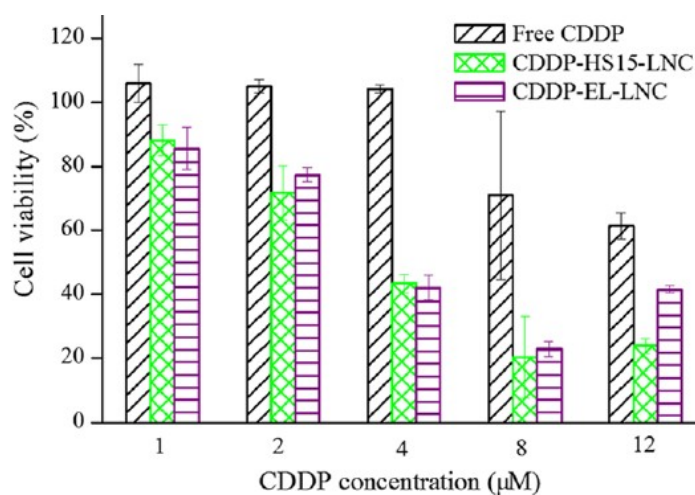


Figure 30 : Activité anti-tumorale in vitro du cisplatine (CDDP) encapsulé ou non dans des formulations de NL (LNC) (64)

Dans une autre étude in vivo sur des souris portant des tumeurs, Jain et al. ont aussi étudié l'efficacité anti-tumorale d'une formulation de NL encapsulant du docétaxel. Ils ont observé que les tumeurs des souris traitées avec cette formulation sont plus inhibées que celles traitées avec le docétaxel seul (Figure 31) (65).

Dans une étude in vitro, Roger et al. ont étudié la perméabilité à travers des cellules Caco-2 du Sn38, le métabolite actif de l'irinotecan, encapsulé ou non dans des NL. Ils ont montré que la perméabilité apparente de la molécule est plus élevée lorsqu'elle est encapsulée, ce qui signifie que les NL augmentent le transport du Sn38 à travers ces cellules modèles d'épithélium intestinal (66).

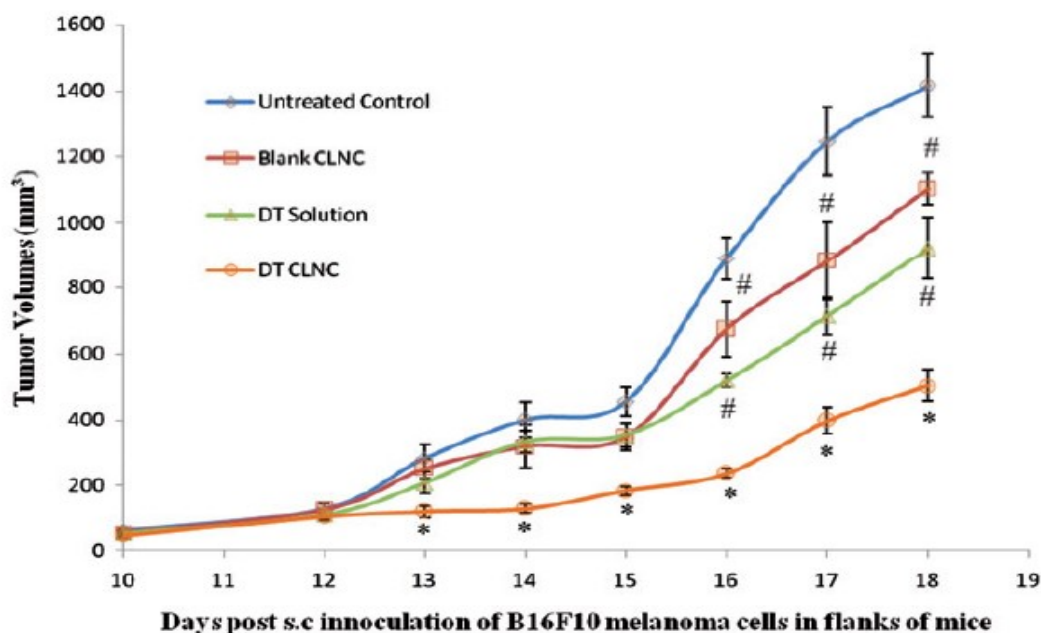


Figure 31: Effet anti-tumoral in vivo du docétaxel (DT) encapsulé ou non dans des NL (CLNC) (65)

Des études de pharmacocinétiques in vivo sur des rats ont également été réalisées. Dans une première étude, Ramadan et al. ont analysé une formulation de NL de fondaparinux, un anticoagulant. Après administration orale, ils ont identifié une amélioration des paramètres pharmacocinétiques et une augmentation de la biodisponibilité de la molécule lorsqu'elle est encapsulée par rapport à la molécule libre (67). Dans une deuxième étude, les auteurs ont déterminé que, après administration orale, la formulation de la molécule étudiée qui est encapsulée dans des NL à une dose de 5,4 mg/kg possède une biodisponibilité augmentée d'environ 2,1 fois par rapport à un comprimé de cette même molécule (Tableau 3) (68).

Parameters	Tablets	TPC-LNCs
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	0.74 ± 0.034	1.54 ± 0.452**
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	1.83 ± 0.062	1.98 ± 0.246
MRT _{0-t} (h)	7.58 ± 3.268	8.39 ± 1.532
T _{max} (h)	1.92 ± 1.741	4.92 ± 2.265
C _{max} (µg/mL)	0.096 ± 0.024	0.116 ± 0.020
Relative bioavailability (%)	–	207.98

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de comprimés et d'une formulation de NL de tétrandine après administration orale (68)

Enfin, dans une étude menée par Kim et al, les auteurs ont étudié une formulation de NL encapsulant de l'erlotinib, un anticancéreux. Ils se sont d'abord intéressés à la cytotoxicité in vitro des NL sans la molécule : ils ont observé que la viabilité cellulaire est supérieure à 95 %, ce qui signifie que ces NL sont peu toxiques. Ensuite, les auteurs ont évalué in vivo l'effet antitumoral de l'erlotinib encapsulé dans les NL. Ils ont noté que la taille de la tumeur implantée chez des souris diminue deux fois plus avec la formulation qu'avec la molécule seule. Ainsi, dans cette étude, Kim et al. ont montré que les NL sont biocompatibles et qu'elles permettent d'augmenter l'efficacité de l'erlotinib (69).

c) Les nanoparticules solides lipidiques

Les nanoparticules solides lipidiques (NSL) sont préparées à partir d'une matrice lipidique, qui est solide à la température corporelle, et stabilisées par des tensioactifs (Figure 32) (70). Elles sont biodégradables, biocompatibles et leur surface peut être fonctionnalisée avec des molécules. L'utilisation de produits biodégradables et possédant pour la plupart le statut GRAS (Generally Regarded As Safe) rend les NSL moins toxiques et plus sûres. Leur taille est de l'ordre du nanomètre (71,72). Elles possèdent pratiquement les mêmes avantages que les nanoparticules polymériques à l'exception de leur procédé de fabrication. Celui-ci s'effectue sans l'utilisation de solvant organique, ce qui les rend moins toxiques (73). Les NSL encapsulent plutôt des molécules lipophiles dans la matrice lipidique (74).

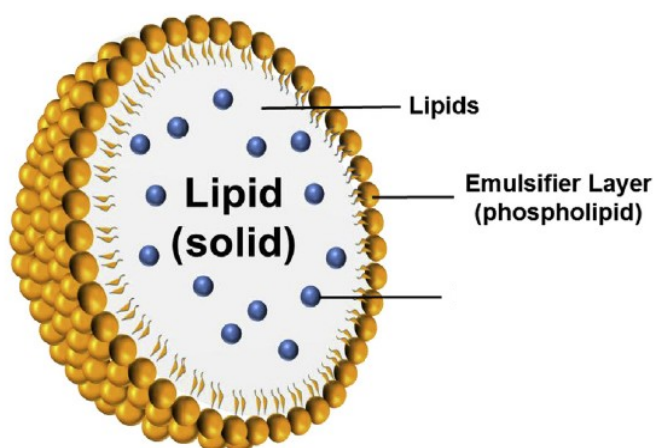


Figure 32 : Structure d'une NSL (1)

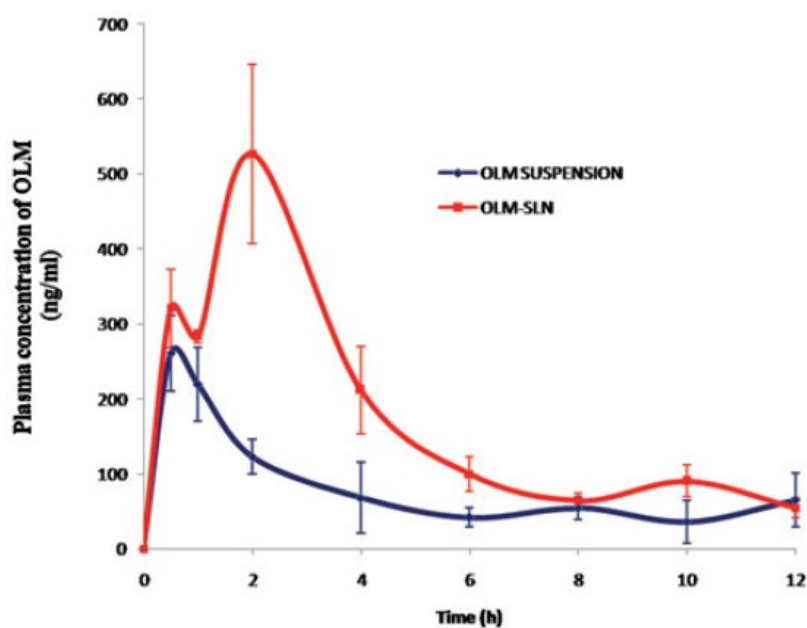
Les lipides les plus utilisés pour former la matrice des NSL sont par exemple le palmitostéarate de glycérol, l'acide béhénique, l'acide décanoïque ou encore l'acide palmitique (75). Quant aux tensioactifs utilisés pour former l'enveloppe, on peut retrouver des phospholipides (la lécithine,...), des tensioactifs non ioniques (par exemple de la famille des Tween®), des tensioactifs ioniques (du laurylsulfate de sodium,...) ou encore du PEG (1).

Il a été démontré qu'une augmentation de la concentration en tensioactif diminue la taille des NSL. Cependant, si cette concentration est trop élevée, cela peut provoquer une augmentation significative de la toxicité. D'autre part, une concentration élevée en lipides va augmenter la viscosité de la formulation, ce qui va conduire à des particules de taille plus large (76).

Des études ont ensuite été réalisées afin de déterminer si les NSL peuvent être utilisées par voie orale.

Dans une étude de pharmacocinétique in vivo sur des rats, après une administration orale à une dose d'environ 1 mg/kg, Pandya et al. ont noté une amélioration des paramètres pharmacocinétiques de la molécule étudiée lorsque celle-ci est encapsulée dans des NSL avec une augmentation de la biodisponibilité de 2,3 environ (74).

Dans une autre étude de pharmacocinétique in vivo sur des rats, Nooli et al. ont étudié une formulation de NSL encapsulant de l'olmesartan à une dose de 10 mg/kg. Comme pour l'étude précédente, après administration orale, ils observé une amélioration significative des paramètres pharmacocinétiques (Figure 33). La biodisponibilité de la molécule étudiée est augmentée de 2,32 (77).



Parameter	OLM suspension	OLM SLN
C_{max} (ng/ml)	269.36 ± 39	526.49 ± 119*
t_{max} (h)	0.83 ± 0.29	2 ± 0.11**
AUC_{0-12} (ng/ml/h)	910 ± 175	2148 ± 239**
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml/h)	1264 ± 111	2936 ± 239**

Figure 33 : Comparatif des pharmacocinétiques de l’olmesartan en suspension et encapsulé dans des NSL (77)

Shi et al. ont analysé une formulation de NSL qui encapsule du docétaxel. Ils ont d’abord noté que les NSL ne présentent pas de toxicité in vitro (Figure 34). Puis, ils ont effectué une étude de pharmacocinétique in vivo sur des rats. Après administration orale d’une dose de 20 mg/kg, ils ont observé une amélioration des paramètres pharmacocinétiques de la formulation comme l’AUC et la C_{max} (78).

Dans une autre étude menée par Kang et al, les auteurs se sont intéressés à une formulation de NSL encapsulant un acide polyphénol. Tout d’abord, en comparant à une solution de la molécule libre, ils ont noté une amélioration des principaux paramètres pharmacocinétiques de la formulation avec notamment, une augmentation de la biodisponibilité de 7,5 fois environ. Ensuite, ils ont étudié la cytotoxicité in vitro des NSL : ils ont observé que 80 % des cellules sont encore viables, ce qui confirme que les NSL sont peu toxiques. Enfin, la perméabilité in vitro a également été évaluée : les auteurs ont constaté que, lorsque la molécule est encapsulée, son passage transmembranaire est accéléré et plus rapide que la forme libre (79).

Enfin, Zhao et al. ont récolté des données similaires aux études précédentes, à savoir une faible toxicité des NSL in vitro et une amélioration des paramètres pharmacocinétiques de la molécule observée lors d'une étude in vivo sur des rats (80).

Ainsi, toutes ces données permettraient d'affirmer que les NSL sont biocompatibles, en raison de leur faible toxicité, et qu'elles améliorent l'absorption orale des molécules encapsulées.

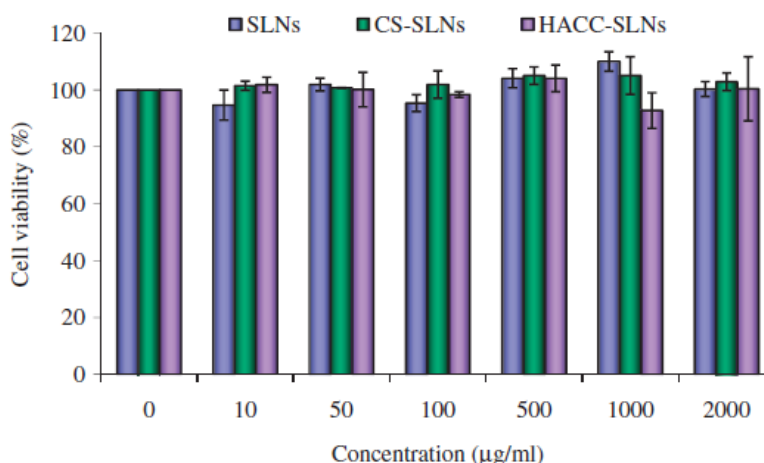


Figure 34 : Toxicité cellulaire de différents types de NSL (78)

III. Autres nanoparticules

A) **Les nanoparticules inorganiques**

Parmi les nanoparticules inorganiques, on peut retrouver différentes structures :

- Des nanoparticules d'or (Figure 35) : elles possèdent une propriété importante appelée la résonance des plasmons de surface. C'est un procédé dans lequel les électrons de l'or vibrent en réponse à une radiation, ce qui leur permet d'absorber et de diffuser la lumière. Grâce à ces propriétés optiques, les nanoparticules d'or sont utilisées principalement dans les techniques thérapeutiques basées sur l'imagerie. De plus, leur forme et leur taille sont variables et peuvent être choisies. Elles possèdent également une grande surface sur laquelle de nombreuses molécules peuvent être greffées. Les nanoparticules d'or sont de nature inerte, elles sont donc biocompatibles. Cependant, leur toxicité est dépendante de leur

forme, leur taille, leurs propriétés de surface et de leur composition chimique et elles sont non biodégradables (81).

- Des nanoparticules d'argent : elles possèdent des propriétés antimicrobiennes (82,83).
- Des nanoparticules de silice mésoporeuses (NSM) (Figure 36) : elles sont non toxiques, biodégradables, biocompatibles et stables. Elles possèdent une grande surface, une structure bien définie avec de nombreux pores dont la taille est modulable et une structure bien organisée. La capacité d'encapsulation des NSM est influencée par la méthode d'encapsulation et par la taille et la morphologie des pores (82).
- Des quantum dots : ce sont des nanocristaux semiconducteurs biocompatibles qui possèdent une taille nanométrique comprise entre 2 et 10 nm. Ils possèdent un haut rendement quantique, une haute photostabilité et des longueurs d'onde d'émission variées qui sont influencées par leur taille. Les quantum dots sont utilisées principalement pour l'imagerie de fluorescence pour détecter des cancers. Cependant, ils possèdent une toxicité intrinsèque qui rend difficile leur usage chez l'Homme (82,84).
- Des nanoparticules de fer superparamagnétiques : elles sont utilisées comme agents de contraste pour l'IRM dans le but de diagnostiquer des maladies. Un de leurs avantages est qu'elles présentent peu de toxicité car, après dégradation, il ne reste que des molécules de fer qui sont déjà abondantes dans l'organisme. Elles sont approuvées par la FDA (84).

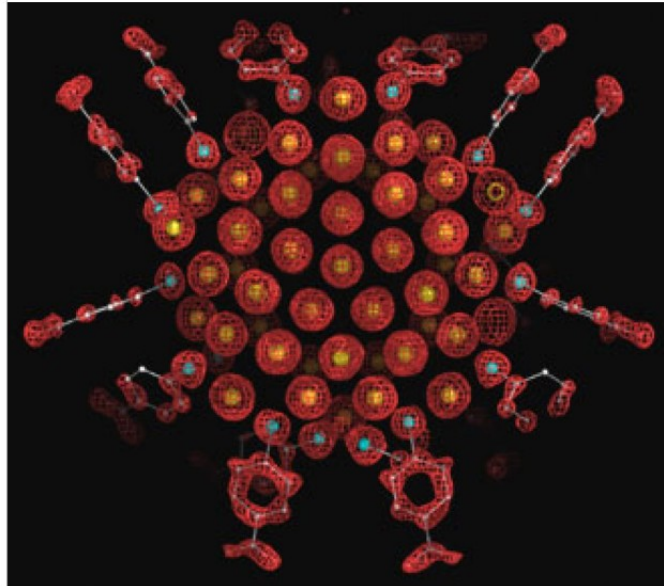


Figure 35 : Structure d'une nanoparticule d'or obtenue par cristallographie aux rayons X (85)

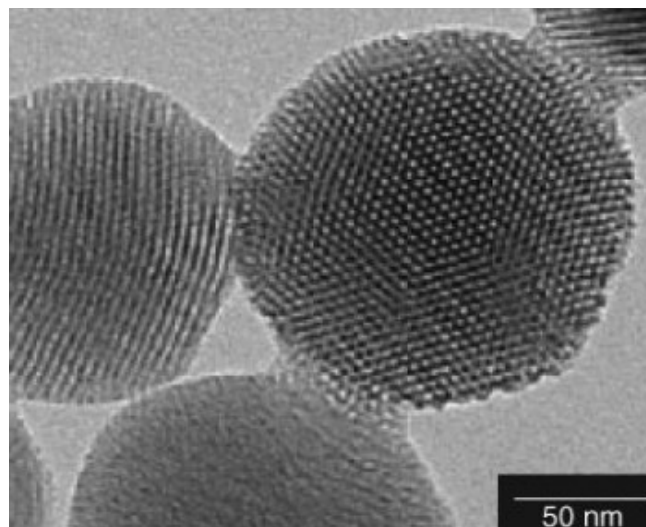


Figure 36 : Image de NSM prise au microscope électronique à transmission (86)

Les nanoparticules inorganiques sont donc pour la majorité d'entre elles biocompatibles, stables et ont une haute capacité d'encapsulation (82). Elles possèdent des avantages comme des procédés de fabrication faciles, des tailles variables, la production de chaleur ou d'éléments réactifs de l'oxygène ou encore des propriétés de transfert d'énergie (84).

Ainsi, des études ont été réalisées afin d'investiguer la possibilité d'utiliser les nanoparticules inorganiques par voie orale.

Par exemple, Zhang et al. ont étudié des NSM encapsulant du telmisartan, un antihypertenseur. Ils se sont aperçus que, après administration orale in vivo à des chiens, la biodisponibilité de la formulation de NSM est augmentée d'environ 1,5 fois par rapport à du telmisartan en poudre (Figure 37) (87).

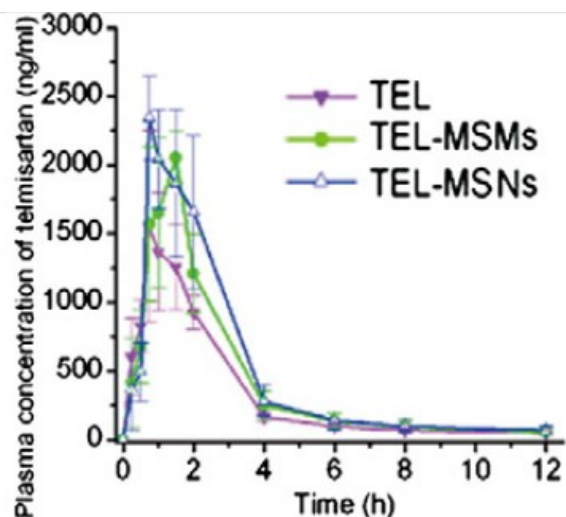


Figure 37 : Profil pharmacocinétique du telmisartan (TEL) encapsulé ou non dans des NSM (87)

Dans une autre étude, Li et al. ont étudié la toxicité in vivo des NSM. Après administration par voie orale à des souris, ils n'ont pas observé de toxicité ni au niveau tissulaire (coeur, foie, rate...), ni au niveau histologique (en particulier dans les intestins), ni au niveau hématologique (88). Par exemple, dans la figure 38, on peut observer qu'il n'y a pas de lésion histologique au niveau du tissu intestinal, ce qui témoigne que les NSM ne sont pas toxiques.

Les NSM seraient donc biocompatibles et amélioreraient l'efficacité des molécules encapsulées.

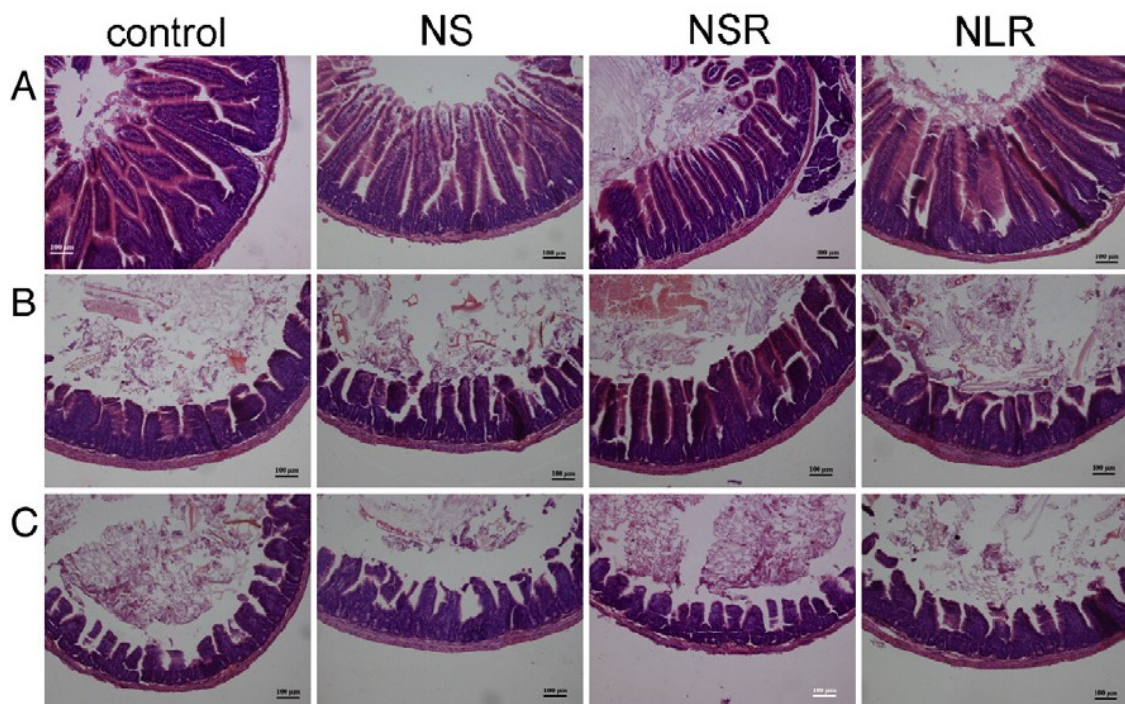


Figure 38 : Images de coupes histologiques prises au microscope de différentes parties du tissu intestinal (le duodénum (A), le jéjunum (B) et l'iléon (C)) exposées à plusieurs types de NSM (88)

Garcia et al. ont étudié la toxicité de nanoparticules d'argent sur des rats. Comme pour les NSM, ils n'ont pas relevé de toxicité au niveau hématologique ou histologique (rate, intestin, rein, ...) (89).

En revanche, des études de toxicité de nanoparticules d'or ont révélé qu'elles peuvent présenter une toxicité au niveau du foie, au niveau de la rate, au niveau du système gastro-intestinal et au niveau hématologique (90,91).

Par exemple, dans une étude *in vivo* sur des rats de Bednarski et al, après une administration intraveineuse, les auteurs ont noté des changements dans les valeurs des transaminases (l'alanine amino transférase ALAT et l'aspartate amino transférase ASAT), ce qui témoigne d'une toxicité qui affecterait les fonctions du foie (90).

Dans un autre exemple, Zhang et al. ont effectué une étude *in vivo* sur des souris. Après administration orale pendant 28 jours à une dose de 1100 µg/kg, ils ont observé une diminution de certains paramètres hématologiques (l'hématocrite, l'hémoglobine, les globules rouges, ...) (Figure 39). Ils ont donc conclu que les nanoparticules d'or auraient un effet toxique hématologique (91).

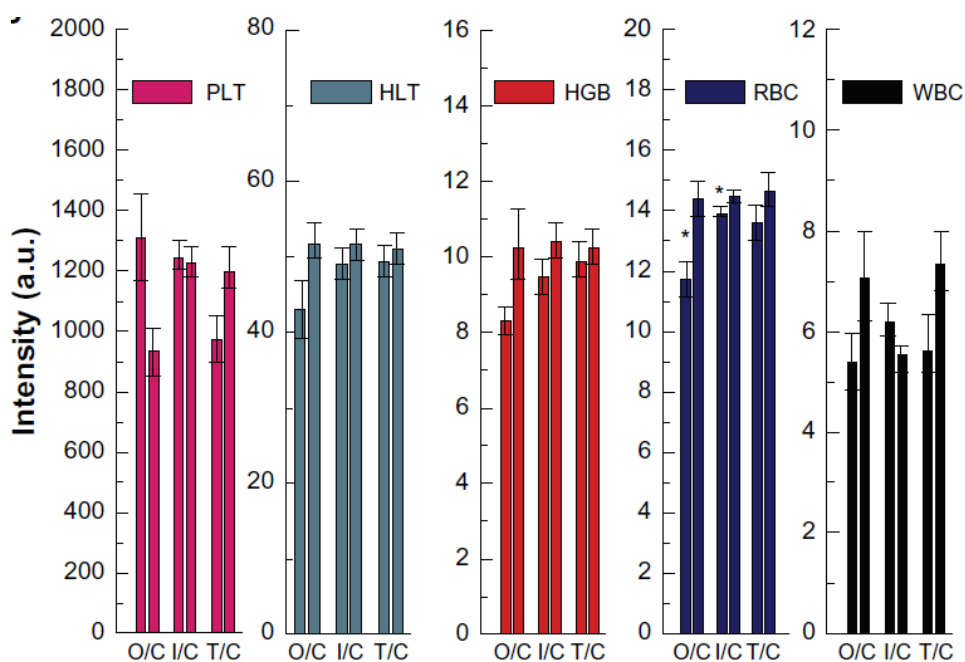


Figure 39 : Résultats hématologiques de souris traitées pendant 28 jours par voie orale avec des nanoparticules d'or (PLT : plaquettes, HLT : hématocrite, HGB : hémoglobine, RBC : globules rouges, WBC : globules blancs, O/C : voie orale versus contrôle, I/C : voie intrapéritonéale versus contrôle, T/C : voie intraveineuse versus contrôle) (91)

Il a été démontré que les nanoparticules inorganiques peuvent être éliminées par le corps par voie urinaire seulement si leur taille est inférieure à 5,5 nm, ce qui est compliqué à réaliser. En effet, la plupart des nanoparticules ont une taille plus élevée, ce qui voudrait dire qu'elles resteraient dans l'organisme pendant longtemps et pourraient provoquer des effets indésirables (84).

B) Les nanoparticules d'albumine

Il existe également des nanoparticules formées à partir d'albumine (Figure 40). Une formulation est actuellement commercialisée et approuvée dans plusieurs pays (Europe, Etats-Unis, Japon,...) : l'Abraxane®. C'est une formulation de nanoparticule d'albumine encapsulant du paclitaxel. Elle est indiquée dans le traitement de certains cancers et est administrée par voie injectable (92,93).

En ce qui concerne les études sur la voie orale, peu d'analyses ont été effectuées et la plupart de celles réalisées sont pour le moment des études in vitro (94).

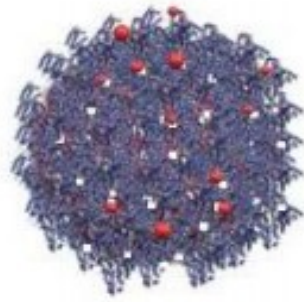


Figure 40 : Représentation schématique d'une nanoparticule d'albumine (95)

Par exemple, Lopes et al. ont effectué une étude *in vitro* avec des cellules modèles de cellules intestinales (comme les cellules Caco-2) en prenant l'insuline comme molécule à analyser. Tout d'abord, les auteurs ont effectué une analyse de la viabilité des cellules en présence de nanoparticules d'albumine à des doses comprises entre 0,1 et 1 mg/mL. Après incubation pendant 6 heures, la viabilité cellulaire reste supérieure à 80 %, ce qui démontre une faible toxicité des nanoparticules d'albumine (Figure 41).

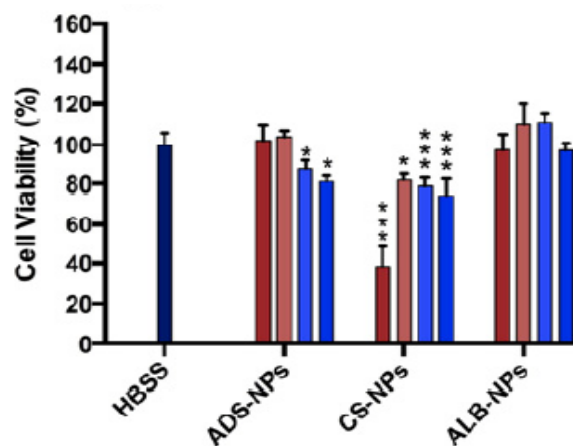


Figure 41 : Viabilité cellulaire de cellules Caco-2 exposées à des nanoparticules d'alginate (ADS-NPs), de chitosan (CS-NPs) et d'albumine (ALB-NPs) à des doses de 1, 0,5, 0,25 et 0,1 mg/mL (96)

Ensuite, les auteurs se sont intéressés à la perméabilité de l'insuline encapsulée dans les nanoparticules d'albumine. Dans la figure 42, les auteurs ont noté une augmentation significative de la perméabilité apparente de l'insuline encapsulée par rapport à l'insuline libre. Cela signifie que le passage de cette molécule à travers les cellules Caco-2 est amélioré lorsque celle-ci est

encapsulée dans des nanoparticules d'albumine et donc, que son absorption intestinale serait améliorée lors d'une prise par voie orale (96).

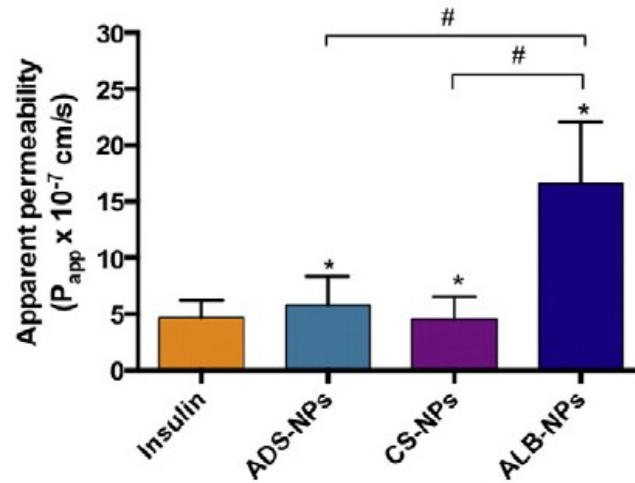


Figure 42 : Perméabilité apparente à travers des cellules de modèle intestinal de l'insuline encapsulée ou non dans des nanoparticules d'alginate (ADS-NPs), de chitosan (CS-NPs) et d'albumine (ALB-Nps) (96)

Conclusion :

En conclusion, il existe plusieurs structures nanométriques utilisables pour l'encapsulation de molécules. Elles peuvent être lipidiques (liposomes, nanocapsules lipidiques,...), polymériques (dendrimères, micelles,...) ou encore inorganiques. La plupart de ces nanoparticules ont déjà prouvé leur utilité en protégeant la molécule encapsulée et en améliorant sa biodisponibilité. Ainsi, des formulations sont déjà commercialisées comme des liposomes de doxorubicine ou bien des nanoparticules d'albumine encapsulant du paclitaxel. Cependant, ces produits ne sont destinés qu'à une administration intraveineuse.

Beaucoup de données ont été récoltées pour savoir si les nanoparticules peuvent être utilisées par voie orale. La plupart des études ont été réalisées in vitro (sur des cultures cellulaires) et in vivo sur des petits animaux comme les souris ou les rats. Il en ressort que, pour la majorité d'entre elles, les nanoparticules seraient biocompatibles car elles ne seraient pas toxiques, elles permettraient d'améliorer la perméabilité intestinale et les paramètres pharmacocinétiques des molécules encapsulées et donc, d'améliorer leur absorption.

Mais il reste une problématique qui, pour l'instant, n'est pas encore résolue : comment extrapoler ces résultats chez l'Homme ? De plus, il est compliqué de trouver des modèles du milieu gastro-intestinal humain car les nanoparticules doivent traverser l'estomac, la lumière intestinale, le mucus qui recouvre l'épithélium intestinal et enfin l'épithélium.

Ainsi, grâce aux nombreuses données disponibles, la voie orale reste une voie d'étude prometteuse pour l'administration des nanoparticules. Des études plus approfondies, notamment chez l'Homme, seront nécessaires pour confirmer leur efficacité.

Bibliographie :

1. Lin C-H, Chen C-H, Lin Z-C, Fang J-Y. Recent advances in oral delivery of drugs and bioactive natural products using solid lipid nanoparticles as the carriers. *J Food Drug Anal.* 2017;25(2):219-34.
2. Samuelsson E, Shen H, Blanco E, Ferrari M, Wolfram J. Contribution of Kupffer cells to liposome accumulation in the liver. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1 oct 2017;158:356-62.
3. Zhang X, Wu W. Ligand-mediated active targeting for enhanced oral absorption. *Drug Discov Today.* juill 2014;19(7):898-904.
4. Savez-vous ce qu'est un nanomédicament ? [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/festival/article/2014/06/11/savez-vous-ce-qu-est-un-nanomedicament_4436253_4415198.html
5. Nanjwade BK, Bechra HM, Derkar GK, Manvi FV, Nanjwade VK. Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 8 oct 2009;38(3):185-96.
6. Mignani S, El Kazzouli S, Bousmina M, Majoral J-P. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview. *Adv Drug Deliv Rev.* oct 2013;65(10):1316-30.
7. Cheng Y, Xu Z, Ma M, Xu T. Dendrimers as drug carriers: applications in different routes of drug administration. *J Pharm Sci.* janv 2008;97(1):123-43.
8. Duncan R, Izzo L. Dendrimer biocompatibility and toxicity. *Adv Drug Deliv Rev.* 14 déc 2005;57(15):2215-37.
9. Cheng Y, Wang J, Rao T, He X, Xu T. Pharmaceutical applications of dendrimers: promising nanocarriers for drug delivery. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 janv 2008;13:1447-71.
10. Patri AK, Majoros IJ, Baker JR. Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery. *Curr Opin Chem Biol.* août 2002;6(4):466-71.
11. Qi R, Zhang H, Xu L, Shen W, Chen C, Wang C, et al. G5 PAMAM dendrimer versus liposome: a comparison study on the in vitro transepithelial transport and in vivo oral absorption of simvastatin. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med.* juill 2015;11(5):1141-51.

12. Gupta U, Agashe HB, Asthana A, Jain NK. Dendrimers: novel polymeric nanoarchitectures for solubility enhancement. *Biomacromolecules*. mars 2006;7(3):649-58.
13. Yellepeddi VK, Ghandehari H. Poly(amido amine) dendrimers in oral delivery. *Tissue Barriers*. juin 2016;4(2):e1173773.
14. Sadekar S, Ghandehari H. Transepithelial transport and toxicity of PAMAM dendrimers: implications for oral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 1 mai 2012;64(6):571-88.
15. D'Emanuele A, Jevprasesphant R, Penny J, Attwood D. The use of a dendrimer-propranolol prodrug to bypass efflux transporters and enhance oral bioavailability. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 24 mars 2004;95(3):447-53.
16. Mandracchia D, Rosato A, Trapani A, Chlapanidas T, Montagner IM, Perteghella S, et al. Design, synthesis and evaluation of biotin decorated inulin-based polymeric micelles as long-circulating nanocarriers for targeted drug delivery. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. 2017;13(3):1245-54.
17. Li Q, Yao W, Yu X, Zhang B, Dong J, Jin Y. Drug-loaded pH-responsive polymeric micelles: Simulations and experiments of micelle formation, drug loading and drug release. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1 oct 2017;158:709-16.
18. Zhang Y, Huang Y, Li S. Polymeric micelles: nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. août 2014;15(4):862-71.
19. Zhang T, Wang H, Ye Y, Zhang X, Wu B. Micellar emulsions composed of mPEG-PCL/MCT as novel nanocarriers for systemic delivery of genistein: a comparative study with micelles. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:6175-84.
20. Alami-Milani M, Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Salehi R, Jelvehgari M. Preparation and evaluation of PCL-PEG-PCL micelles as potential nanocarriers for ocular delivery of dexamethasone. *Iran J Basic Med Sci*. févr 2018;21(2):153-64.
21. Yousefpour Marzbali M, Yari Khosroushahi A. Polymeric micelles as mighty nanocarriers for cancer gene therapy: a review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(4):637-49.
22. Aziz ZABA, Ahmad A, Mohd-Setapar SH, Hassan H, Lokhat D, Kamal MA, et al. Recent Advances in Drug Delivery of Polymeric Nano-Micelles. *Curr Drug Metab*. 2017;18(1):16-29.
23. Abecassis B. Suivi in situ de la nucléation-croissance de nanoparticules d'or. 27 nov 2006;

24. Liu L, Mao K, Wang W, Pan H, Wang F, Yang M, et al. Kolliphor® HS 15 Micelles for the Delivery of Coenzyme Q10: Preparation, Characterization, and Stability. *AAPS PharmSciTech.* juin 2016;17(3):757-66.
25. Fares AR, ElMeshad AN, Kassem MAA. Enhancement of dissolution and oral bioavailability of lacidipine via pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles: formulation, optimization using central composite design and in vivo bioavailability study. *Drug Deliv.* nov 2018;25(1):132-42.
26. Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VY. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 21 août 2002;82(2-3):189-212.
27. Triolo D, Craparo EF, Porsio B, Fiorica C, Giammona G, Cavallaro G. Polymeric drug delivery micelle-like nanocarriers for pulmonary administration of beclomethasone dipropionate. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1 mars 2017;151:206-14.
28. Chen X, Chen J, Li B, Yang X, Zeng R, Liu Y, et al. PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric micelles as oral drug delivery system: In vitro drug release and in vivo pharmacokinetics assessment. *J Colloid Interface Sci.* 15 mars 2017;490:542-52.
29. Zhou L, Zhang P, Chen Z, Cai S, Jing T, Fan H, et al. Preparation, characterization, and evaluation of amphotericin B-loaded MPEG-PCL-g-PEI micelles for local treatment of oral *Candida albicans*. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:4269-83.
30. Mohamed EA, Zhao Y, Meshali MM, Remsberg CM, Borg TM, Foda AMM, et al. Vorinostat with sustained exposure and high solubility in poly(ethylene glycol)-b-poly(DL-lactic acid) micelle nanocarriers: characterization and effects on pharmacokinetics in rat serum and urine. *J Pharm Sci.* oct 2012;101(10):3787-98.
31. Zhang T, Luo J, Fu Y, Li H, Ding R, Gong T, et al. Novel oral administrated paclitaxel micelles with enhanced bioavailability and antitumor efficacy for resistant breast cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1 févr 2017;150:89-97.
32. Ke Z, Zhang Z, Wu H, Jia X, Wang Y. Optimization and evaluation of Oridonin-loaded Soluplus®-Pluronic P105 mixed micelles for oral administration. *Int J Pharm.* 25 févr 2017;518(1-2):193-202.

33. Wang Y-R, Yang S-Y, Chen G-X, Wei P. Barbaloin loaded polydopamine-poly(lactide-TPGS) (PLA-TPGS) nanoparticles against gastric cancer as a targeted drug delivery system: Studies in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 30 2018;499(1):8-16.
34. Kang B-S, Choi J-S, Lee S-E, Lee J-K, Kim T-H, Jang WS, et al. Enhancing the in vitro anticancer activity of albendazole incorporated into chitosan-coated PLGA nanoparticles. *Carbohydr Polym.* 1 mars 2017;159:39-47.
35. Najlah M, Ahmed Z, Iqbal M, Wang Z, Tawari P, Wang W, et al. Development and characterisation of disulfiram-loaded PLGA nanoparticles for the treatment of non-small cell lung cancer. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* mars 2017;112:224-33.
36. da Luz CM, Boyles MSP, Falagan-Lotsch P, Pereira MR, Tutumi HR, de Oliveira Santos E, et al. Poly-lactic acid nanoparticles (PLA-NP) promote physiological modifications in lung epithelial cells and are internalized by clathrin-coated pits and lipid rafts. *J Nanobiotechnology.* 31 janv 2017;15(1):11.
37. Meunier M, Goupil A, Lienard P. Predicting drug loading in PLA-PEG nanoparticles. *Int J Pharm.* 30 juin 2017;526(1-2):157-66.
38. Shabir A, Alhusban F, Perrie Y, Mohammed AR. Effects of ball-milling on PLGA polymer and its implication on lansoprazole-loaded nanoparticles. *J Basic Clin Pharm.* mars 2011;2(2):71-82.
39. Chaves LL, Costa Lima SA, Vieira ACC, Barreiros L, Segundo MA, Ferreira D, et al. Development of PLGA nanoparticles loaded with clofazimine for oral delivery: Assessment of formulation variables and intestinal permeability. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 15 janv 2018;112:28-37.
40. Liu Y, Wu X, Mi Y, Zhang B, Gu S, Liu G, et al. PLGA nanoparticles for the oral delivery of nuciferine: preparation, physicochemical characterization and in vitro/in vivo studies. *Drug Deliv.* nov 2017;24(1):443-51.
41. Mattos AC de, Altmeyer C, Tominaga TT, Khalil NM, Mainardes RM. Polymeric nanoparticles for oral delivery of 5-fluorouracil: Formulation optimization, cytotoxicity assay and pre-clinical pharmacokinetics study. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 10 mars 2016;84:83-91.

42. Maity S, Mukhopadhyay P, Kundu PP, Chakraborti AS. Alginate coated chitosan core-shell nanoparticles for efficient oral delivery of naringenin in diabetic animals-An in vitro and in vivo approach. *Carbohydr Polym.* 15 août 2017;170:124-32.
43. Khdair A, Hamad I, Alkhatib H, Bustanji Y, Mohammad M, Tayem R, et al. Modified-chitosan nanoparticles: Novel drug delivery systems improve oral bioavailability of doxorubicin. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 10 oct 2016;93:38-44.
44. He R, Yin C. Trimethyl chitosan based conjugates for oral and intravenous delivery of paclitaxel. *Acta Biomater.* 15 2017;53:355-66.
45. Gregoriadis G, Ryman BE. Liposomes as carriers of enzymes or drugs: a new approach to the treatment of storage diseases. *Biochem J.* oct 1971;124(5):58P.
46. Alhariri M, Azghani A, Omri A. Liposomal antibiotics for the treatment of infectious diseases. *Expert Opin Drug Deliv.* nov 2013;10(11):1515-32.
47. Madni A, Sarfraz M, Rehman M, Ahmad M, Akhtar N, Ahmad S, et al. Liposomal drug delivery: a versatile platform for challenging clinical applications. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm.* 2014;17(3):401-26.
48. Azanza JR, Sádada B, Reis J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* déc 2015;28(6):275-81.
49. Tang W-L, Tang W-H, Chen WC, Diako C, Ross CF, Li S-D. Development of a Rapidly Dissolvable Oral Pediatric Formulation for Mefloquine Using Liposomes. *Mol Pharm.* 05 2017;14(6):1969-79.
50. Yang Z, Lu A, Wong BCK, Chen X, Bian Z, Zhao Z, et al. Effect of liposomes on the absorption of water-soluble active pharmaceutical ingredients via oral administration. *Curr Pharm Des.* 2013;19(37):6647-54.
51. Hermida LG, Sabés-Xamaní M, Barnadas-Rodríguez R. Characteristics and behaviour of liposomes when incubated with natural bile salt extract: implications for their use as oral drug delivery systems. *Soft Matter.* 21 sept 2014;10(35):6677-85.
52. Patil YP, Jadhav S. Novel methods for liposome preparation. *Chem Phys Lipids.* 1 janv 2014;177:8-18.

53. Hu S, Niu M, Hu F, Lu Y, Qi J, Yin Z, et al. Integrity and stability of oral liposomes containing bile salts studied in simulated and ex vivo gastrointestinal media. *Int J Pharm.* 30 janv 2013;441(1-2):693-700.
54. Gradauer K, Barthelmes J, Vonach C, Almer G, Mangge H, Teubl B, et al. Liposomes coated with thiolated chitosan enhance oral peptide delivery to rats. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 28 déc 2013;172(3):872-8.
55. Liu Y, Yang T, Wei S, Zhou C, Lan Y, Cao A, et al. Mucus adhesion- and penetration-enhanced liposomes for paclitaxel oral delivery. *Int J Pharm.* 15 févr 2018;537(1-2):245-56.
56. Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* janv 2013;65(1):36-48.
57. Barenholz Y. Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 10 juin 2012;160(2):117-34.
58. Xing M, Yan F, Yu S, Shen P. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. *PloS One.* 2015;10(7):e0133569.
59. Heurtault B, Saulnier P, Pech B, Proust J-E, Benoit J-P. A novel phase inversion-based process for the preparation of lipid nanocarriers. *Pharm Res.* juin 2002;19(6):875-80.
60. Bastiancich C, Vanvarenberg K, Ucakar B, Pitorre M, Bastiat G, Lagarce F, et al. Lauroyl-gemcitabine-loaded lipid nanocapsule hydrogel for the treatment of glioblastoma. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 10 mars 2016;225:283-93.
61. Hureauux J, Lagarce F, Gagnadoux F, Vecellio L, Clavreul A, Roger E, et al. Lipid nanocapsules: ready-to-use nanovectors for the aerosol delivery of paclitaxel. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* oct 2009;73(2):239-46.
62. Huynh NT, Passirani C, Saulnier P, Benoit JP. Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine. *Int J Pharm.* 11 sept 2009;379(2):201-9.
63. Saliou B, Thomas O, Lautram N, Clavreul A, Hureauux J, Urban T, et al. Development and in vitro evaluation of a novel lipid nanocapsule formulation of etoposide. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 9 oct 2013;50(2):172-80.

64. Zhai Q, Li H, Song Y, Wu R, Tang C, Ma X, et al. Preparation and Optimization Lipid Nanocapsules to Enhance the Antitumor Efficacy of Cisplatin in Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells. *AAPS PharmSciTech*. juill 2018;19(5):2048-57.
65. Jain AS, Makhija DT, Goel PN, Shah SM, Nikam Y, Gude RP, et al. Docetaxel in cationic lipid nanocapsules for enhanced in vivo activity. *Pharm Dev Technol*. 2016;21(1):76-85.
66. Roger E, Lagarce F, Benoit J-P. Development and characterization of a novel lipid nanocapsule formulation of Sn38 for oral administration. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. sept 2011;79(1):181-8.
67. Ramadan A, Lagarce F, Tessier-Martreau A, Thomas O, Legras P, Macchi L, et al. Oral fondaparinux: use of lipid nanocapsules as nanocarriers and in vivo pharmacokinetic study. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:2941-51.
68. Zhao Y, Wang L, Ma C, Zhao K, Liu Y, Feng N. Preparation and characterization of tetrandrine-phospholipid complex loaded lipid nanocapsules as potential oral carriers. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:4169-81.
69. Kim J, Ramasamy T, Choi JY, Kim ST, Youn YS, Choi H-G, et al. PEGylated polypeptide lipid nanocapsules to enhance the anticancer efficacy of erlotinib in non-small cell lung cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1 févr 2017;150:393-401.
70. Weber S, Zimmer A, Pardeike J. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for pulmonary application: a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. janv 2014;86(1):7-22.
71. Doktorovova S, Souto EB, Silva AM. Nanotoxicology applied to solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers - a systematic review of in vitro data. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. mai 2014;87(1):1-18.
72. Banerjee I, De K, Mukherjee D, Dey G, Chattopadhyay S, Mukherjee M, et al. Paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles modified with Tyr-3-octreotide for enhanced anti-angiogenic and anti-glioma therapy. *Acta Biomater*. 01 2016;38:69-81.
73. Scioli Montoto S, Sbaraglini ML, Talevi A, Couyoupetrou M, Di Ianni M, Pesce GO, et al. Carbamazepine-loaded solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: Physicochemical characterization and in vitro/in vivo evaluation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1 juill 2018;167:73-81.

74. Pandya NT, Jani P, Vanza J, Tandel H. Solid lipid nanoparticles as an efficient drug delivery system of olmesartan medoxomil for the treatment of hypertension. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1 mai 2018;165:37-44.
75. Kumar R, Singh A, Garg N, Siril PF. Solid lipid nanoparticles for the controlled delivery of poorly water soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ultrason Sonochem*. janv 2018;40(Pt A):686-96.
76. Zhang Y-T, Han M-Q, Shen L-N, Zhao J-H, Feng N-P. Solid Lipid Nanoparticles Formulated for Transdermal Aconitine Administration and Evaluated In Vitro and In Vivo. *J Biomed Nanotechnol*. févr 2015;11(2):351-61.
77. Nooli M, Chella N, Kulhari H, Shastri NR, Sistla R. Solid lipid nanoparticles as vesicles for oral delivery of olmesartan medoxomil: formulation, optimization and in vivo evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*. avr 2017;43(4):611-7.
78. Shi L-L, Lu J, Cao Y, Liu J-Y, Zhang X-X, Zhang H, et al. Gastrointestinal stability, physicochemical characterization and oral bioavailability of chitosan or its derivative-modified solid lipid nanoparticles loading docetaxel. *Drug Dev Ind Pharm*. mai 2017;43(5):839-46.
79. Kang X, Chen H, Li S, Jie L, Hu J, Wang X, et al. Magnesium lithospermate B loaded PEGylated solid lipid nanoparticles for improved oral bioavailability. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 1 janv 2018;161:597-605.
80. Zhao B, Gu S, Du Y, Shen M, Liu X, Shen Y. Solid lipid nanoparticles as carriers for oral delivery of hydroxysafflor yellow A. *Int J Pharm*. 15 janv 2018;535(1-2):164-71.
81. Singh P, Pandit S, Mokkapati VRSS, Garg A, Ravikumar V, Mijakovic I. Gold Nanoparticles in Diagnostics and Therapeutics for Human Cancer. *Int J Mol Sci*. 6 juill 2018;19(7).
82. Carazo E, Borrego-Sánchez A, García-Villén F, Sánchez-Espejo R, Cerezo P, Aguzzi C, et al. Advanced Inorganic Nanosystems for Skin Drug Delivery. *Chem Rec N Y N*. juill 2018;18(7-8):891-9.
83. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. févr 2009;27(1):76-83.
84. Yoon HY, Jeon S, You DG, Park JH, Kwon IC, Koo H, et al. Inorganic Nanoparticles for Image-Guided Therapy. *Bioconjug Chem*. 18 2017;28(1):124-34.

85. Jadzinsky PD, Calero G, Ackerson CJ, Bushnell DA, Kornberg RD. Structure of a thiol monolayer-protected gold nanoparticle at 1.1 Å resolution. *Science*. 19 oct 2007;318(5849):430-3.
86. Yanes RE, Tamanoi F. Development of mesoporous silica nanomaterials as a vehicle for anticancer drug delivery. *Ther Deliv*. 1 mars 2012;3(3):389-404.
87. Wang Y, Zhao Q, Han N, Bai L, Li J, Liu J, et al. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. févr 2015;11(2):313-27.
88. Li L, Liu T, Fu C, Tan L, Meng X, Liu H. Biodistribution, excretion, and toxicity of mesoporous silica nanoparticles after oral administration depend on their shape. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. nov 2015;11(8):1915-24.
89. Garcia T, Lafuente D, Blanco J, Sánchez DJ, Sirvent JJ, Domingo JL, et al. Oral subchronic exposure to silver nanoparticles in rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. juin 2016;92:177-87.
90. Bednarski M, Dudek M, Knutelska J, Nowiński L, Sapa J, Zygmunt M, et al. The influence of the route of administration of gold nanoparticles on their tissue distribution and basic biochemical parameters: In vivo studies. *Pharmacol Rep PR*. juin 2015;67(3):405-9.
91. Zhang X-D, Wu H-Y, Wu D, Wang Y-Y, Chang J-H, Zhai Z-B, et al. Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes. *Int J Nanomedicine*. 5 oct 2010;5:771-81.
92. Chien AJ, Illi JA, Ko AH, Korn WM, Fong L, Chen L, et al. A phase I study of a 2-day lapatinib chemosensitization pulse preceding nanoparticle albumin-bound Paclitaxel for advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2009;15(17):5569-75.
93. Blair HA, Deeks ED. Albumin-Bound Paclitaxel: A Review in Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs*. nov 2015;75(17):2017-24.
94. Hashem L, Swedrowska M, Villasaliu D. Intestinal uptake and transport of albumin nanoparticles: potential for oral delivery. *Nanomed*. 2018;13(11):1255-65.

95. Cai G, Wang S, Zhao L, Sun Y, Yang D, Lee RJ, et al. Thiophene Derivatives as Anticancer Agents and Their Delivery to Tumor Cells Using Albumin Nanoparticles ;24(1)
96. Lopes M, Shrestha N, Correia A, Shahbazi M-A, Sarmento B, Hirvonen J, et al. Dual chitosan/albumin-coated alginate/dextran sulfate nanoparticles for enhanced oral delivery of insulin. J Control Release Off J Control Release Soc. 28 2016;232:29-41.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.