

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Intitulé :

**Nanomédicaments : Etude comparative entre
médicaments conventionnels et nanomédicaments**

Session juillet 2023

Réalisé par :

BELBAHI Maissa

MECHANI Samia

Encadré par :

Dr A.BOUCHEKCHOUKH : Maitre-assistante en chimie minérale

Devant le jury :

Présidente : Pr N.AYACHI : Professeur en pharmacie galénique

Examineur : Dr H.IMOUDACHE : Maitre-assistant en chimie minérale

Encadreur : Dr A.BOUCHEKCHOUKH : Maitre-assistante en chimie minérale

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à l'aide de Dieu le tout-puissant que nous remercions de nous avoir donné la volonté, la force et la patience afin d'accomplir ce travail qui signe la fin de nos études en pharmacie, ainsi qu'au concours d'une multitude de personnes, à qui, nous voudrions témoigner toute notre gratitude.

Tout d'abord, nos remerciements vont à notre promotrice Dr Bouchekchoukh pour sa disponibilité du premier au dernier jour dans le processus de réalisation de ce mémoire.

Nous remercions également Dr Baghli, de nous avoir aidé et orienté.

Nos vifs remerciements vont aux membres du jury de nous avoir honoré par leur présence, et leur intérêt porté à ce présent mémoire.

Un grand merci à tous nos enseignants pour toutes les connaissances qu'ils ont partagé avec nous qui ont fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui, ainsi que les responsables de la faculté de médecine de Blida que nous avons croisé durant nos six ans d'études pour toute aide apportée.

Enfin nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce modeste travail.

Dédicace

Merci Allah de m'avoir guidé, de m'avoir donné la volonté, la force, le courage et la patience pour aller jusqu'au bout.

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents, qui n'ont jamais cessé de faire des prières pour moi, qui ont toujours été là pour moi, pour m'encourager, me soutenir et m'épauler.

A mes chères sœurs et cher frère, qui m'ont toujours conseillé, aidé et encouragé.

A mon binôme avec qui j'ai passé tout le cursus de pharmacie et avec qui j'ai réalisé ce travail.

A mes collègues, qui m'ont aidé par leurs conseils et leurs soutiens moraux.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.

MAISSA

Dédicace

Merci à dieu avant tout de m'avoir donné la force, la volonté et la patience pour terminer ce travail.

Je dédie ce modeste travail

A mes chers et aimables parents, sans qui je n'aurais jamais atteint où je suis aujourd'hui, que dieu les protège.

A mon frère et sa femme pour leur soutien moral durant toute la période de réalisation de ce mémoire.

A mon binôme qui est avant tout ma sœur, avec qui j'ai passé des moments inoubliables dans notre aventure en pharmacie, pour son sérieux et pour ses efforts qui ont permis de réaliser ce travail.

A mes collègues du groupe 3A pour leur soutien et bonne humeur.

A toute personne qui m'a aidé et soutenue de près ou de loin dans ce mémoire.

SAMIA

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations	xii
Introduction	1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :GENERALITES

1. Définitions	5
1.1. Nanotechnologie.....	6
1.2. Nanoscience	7
1.3. Nanomédecine.....	7
2. Nanomédicament.....	7
2.1. Définition d'un nanomédicament.....	7
2.2. Réglementation des nanomédicaments	8
2.3. Intérêt des nanomédicaments	9
2.4. Historique.....	10
2.5. Types des nanovecteurs.....	11
2.5.1. Nanovecteurs de première génération « nus »	11
2.5.2. Nanovecteurs de deuxième génération « furtifs ».....	12
2.5.3. Nanovecteurs de troisième génération « actifs ».....	13
2.5.4. Nanovecteurs de quatrième génération « sensibles à un stimulus »	13
2.6. Devenir des nanomédicaments dans l'organisme	14
2.7. Limites des nanomédicaments	16
2.8. Mécanisme d'action des nanomédicaments.....	17
2.8.1. Rôle de la vectorisation.....	17
2.8.2. Structure des nanovecteurs.....	18
2.9. Applications cliniques actuelles	21

CHAPITRE II : LES NANOPARTICULES

1. Introduction	25
2. Les nanoparticules organiques	26
2.1. Les nanoparticules organiques à base de lipides.....	26
2.1.1. Les liposomes.....	27

2.1.2. Les nanoparticules lipidiques solides.....	30
2.2. Les nanoparticules à base de polymères	32
2.2.1. Les nanomicelles	33
2.2.2. Les nanosphères et nanocapsules	35
2.2.3. Les polymèresomes (nanovésicules polymériques).....	38
2.2.4. Les dendrimères	39
3. Les nanoparticules inorganiques	41
3.1. Les métaux	42
3.1.1. Les nanoparticules d'or.....	42
3.2. Les oxydes métalliques	42
3.2.1. Les nanoparticules de silice mésoporeuses	42
3.2.2. Les nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques	43
3.3. Les points quantiques	43
3.3.1. Les nano-cristaux semi-conducteurs	43
4. Les nanoparticules hybrides	44
4.1. Nanoparticules hybride polymères.....	44
4.1.1. Nanoparticules hybrides lipides-polymères (organique/organique)	44
4.1.2. Nanoparticules hybrides polymères- silice mésoporeuse (organique/inorganique).....	45

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : COMPARAISON ENTRE LA FORME CONVENTIONNELLE ET LA FORME NANO

1. Introduction	49
2. Les antinéoplasiques : Doxorubicine	50
2.1. Cancer.....	50
2.2. Traitement du cancer.....	51
2.3. Chimiothérapie	52
2.4. Doxorubicine	53
2.4.1. Définition	53
2.4.2. Structure et propriétés physico-chimiques	53
2.4.3. Mécanisme d'action	54
2.5. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme liposomale de la doxorubicine.....	55
2.5.1. Présentation	56
2.5.2. Indication.....	58
2.5.3. Pharmacocinétique	58
2.5.4. Efficacité et sécurité	61

2.6. Résultats et discussion.....	65
3. Les antalgiques : Morphine.....	67
3.1. La douleur	67
3.2. Traitement de la douleur	69
3.3. La morphine	70
3.3.1. Définition et historique.....	70
3.3.2. Structure et propriétés physico-chimiques	71
3.3.3. Indication.....	72
3.3.4. Mécanisme d'action	72
3.4. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme nanocristalline de la morphine.....	73
3.4.1. Présentation	73
3.4.2. Pharmacocinétique	76
3.4.3. Efficacité	79
3.4.4. Sécurité.....	85
3.5. Résultats et discussion.....	86
4. Les antifongiques : Amphotéricine B.....	88
4.1. Les champignons.....	88
4.2. Les antifongiques	88
4.3. L'amphotéricine B.....	88
4.3.1. Définition	88
4.3.2. Structure et propriétés physico-chimiques	88
4.3.3. Mécanisme d'action	89
4.4. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme liposomale de l'amphotéricine B..	91
4.4.1. Présentation	91
4.4.2. Indication.....	93
4.4.3. Pharmacocinétique	94
4.4.4. Efficacité et sécurité	96
4.5. Résultats et discussion.....	100
5. les anti-anorexiques : Mégestrol	102
5.1. Anorexie	102
5.2. Traitement	103
5.3. Mégestrol.....	103
5.3.1. Définition	103
5.3.2. Structure et propriétés physico-chimiques	106

5.3.3. Mécanisme d'action	107
5.4. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme nanocristalline du mégestrol	110
5.4.1. Présentation	110
5.4.2. Indication.....	112
5.4.3. Pharmacocinétique	112
5.4.4. Efficacité	115
5.4.5. Sécurité.....	120
5.5. Résultats et discussion.....	122
Conclusion et perspectives	121
Références bibliographiques	
Résumé	

Liste des figures

Figure 1: Représentation de quelques structures à différents ordres de grandeur.....	6
Figure 2: A) médicament classique – B) nanomédicament.	8
Figure 3: La résistance de la cellule cancéreuse aux médicaments anticancéreux.	10
Figure 4: Nanovecteur de première génération.	11
Figure 5: Nanovecteur de deuxième génération.....	12
Figure 6: Effet EPR de l'endothélium tumoral.	13
Figure 7: Nanovecteur de troisième génération.	13
Figure 8 : L'effet de la désopsonisation sur l'adsorption des protéines.....	16
Figure 9: Effet « burst release ».	17
Figure 10: Le squalène dans la biosynthèse du cholestérol.	19
Figure 11: Distribution de la gemcitabine marquée radioactivement après incubation avec du sang humain : A) sous forme squalénée ; B) sous forme libre.....	20
Figure 12: Diversité de couplage du squalène et son pouvoir de charge avec les différents principes actifs.....	21
Figure 13: Différents types de nanoparticules.	26
Figure 14: Structure générale d'un liposome.....	27
Figure 15: Classification des liposomes selon leur structure : A) liposome unilamellaire – B) liposome multilamellaire.....	27
Figure 16: Structure d'un phospholipide.....	28
Figure 17: Répartition des médicaments dans la structure du liposome selon leur nature lipophile ou hydrophile.....	29
Figure 18: Représentation des différentes générations de liposomes.	30
Figure 19: Structure des nanoparticules lipidiques solides (SLN).....	31
Figure 20: Différentes tailles des nanovecteurs polymériques.	32
Figure 21: Structure des micelles classiques et inverses.....	34
Figure 22: Représentation des autres types de micelles.	35
Figure 23: Types de nanoparticules polymériques.....	36
Figure 24: Nanosphère contenant un PA : a) encapsulé - b) adsorbé en surface - c) lié chimiquement en surface.....	37
Figure 25: Structure des nanosphères et nanocapsules : a) nanosphère (système matricielle) - b) nanocapsule à cœur aqueux - c) nanocapsule à cœur huileux - d) nanocapsule à cœur creux (vide).....	38
Figure 26: Structure des liposomes et des nanovésicules polymérique (polyméosomes).....	39
Figure 27: Représentation graphique des différentes générations de dendrimères (de G0 à G4).40	
Figure 28: Représentation des trois manières d'association médicament/dendrimère. (a) : encapsulation à l'intérieur des cavités - (b) : attachement en surface - (c) : encapsulation et attachement simultanément.....	41
Figure 29: Structure générale d'une nanoparticule hybride lipide-polymère.....	45
Figure 30: Différence entre cellule normale et cellule cancéreuse.	50
Figure 31: Formation d'un cancer secondaire (métastase).....	51
Figure 32: Structure chimique de la doxorubicine.....	54
Figure 33: ADRIBLASTINE®.....	56
Figure 34: Structure de MYOCET®.....	57
Figure 35: MYOCET®.....	58

Figure 36: Mouvement de flip-flop.....	59
Figure 37: Echelle visuelle analogique de la douleur.	67
Figure 38: Effet des opioïdes endogènes.	68
Figure 39: Les trois paliers d’antalgiques	69
Figure 40: Pavot à opium (Papaver somniferum).	70
Figure 41: Structure chimique de la morphine.....	70
Figure 42: MS CONTIN®	72
Figure 43: AVINZA®	75
Figure 44: Schéma représentatif d’une gélule multiparticulaire et du système SODAS (IR : immediate release : libération immédiate - SR : sustained release : libération prolongée).....	77
Figure 45: Représentation graphique des concentrations de morphine à l’état d’équilibre en fonction du temps pour des patients souffrant de douleurs chroniques modérées à sévères.....	80
Figure 46: Représentation de la qualité globale de sommeil entre les quatre traitements en fonction du temps. (AVINZA® QAM : AVINZA® le matin - AVINZA® QPM : AVINZA® le soir - MSC : MS CONTIN®).....	83
Figure 47: Représentation de la diminution des réveils nocturnes et matinaux entre les quatre traitements (les valeurs négatives veulent dire une amélioration).	83
Figure 48: Structure chimique de l’amphotéricine B.....	88
Figure 49: A : L’effet de l’interaction entre l’amphotéricine B et la membrane cellulaire – B) dans une cellule fongique – C) dans une cellule de mammifère	89
Figure 50: FUNGIZONE®	90
Figure 51: AMBISOME ®.....	91
Figure 52: Structure de AMBISOME®	92
Figure 53: Schéma qui résume le cycle menstruel et les variations de progestérone lors du cycle.	103
Figure 54: Structure chimique du mégestrol.....	105
Figure 55: Structure chimique de l’acétate de mégestrol.....	106
Figure 56: MEGACE® OS	109
Figure 57: MEGACE® ES.....	110
Figure 58: Concentrations plasmatiques moyennes d'acétate de mégestrol après administration orale de 625 mg de suspension orale de MEGACE® ES (acétate de mégestrol) et de 800 mg d'acétate de mégestrol en suspension orale à des volontaires sains dans des conditions d'alimentation.....	113
Figure 59: Courbe représentative des concentrations plasmatiques moyennes de MEGACE® ES en fonction du temps en condition d'alimentation et de jeûne. (Fasting = jeûne/ Fed = nourri / MA-ES= MEGACE® ES)	116
Figure 60: Courbe représentative des concentrations plasmatiques moyennes de MEGACE® OS en fonction du temps, en état alimenté et à jeun.	118
Figure 61: Courbe de comparaison de concentrations plasmatiques moyennes entre les deux formes nanocristalline (MEGACE® ES) et la forme conventionnelle (MEGACE® OS) en état alimenté (à gauche) et en état de jeûne (à droite).....	119

Liste des tableaux

Tableau 1: Exemples de nanomédicaments approuvés par la FDA.....	22
Tableau 2: Comparaison entre les résultats de la 1ere étude clinique (MYOCET®/cyclophosphamide VS doxorubicine/cyclophosphamide).....	63
Tableau 3: Comparaison entre les résultats de la 2eme étude clinique (MYOCET® VS Doxorubicine conventionnelle).	65
Tableau 4 : Les effets cliniques de la liaison de la morphine aux récepteurs opioïdes mu	73
Tableau 5 : Etude prouvant la sécurité et l'efficacité de chlorhydrate de morphine (une forme LP).....	75
Tableau 6 : Administration des différentes doses de médicament pour l'étude double aveugle..	82
Tableau 7: Etude comparative d'efficacité entre les quatre traitements.	85
Tableau 8: Résumé de l'étude clinique 1	98
Tableau 9 : Résumé de l'étude clinique 2	99
Tableau 10 : Résumé de l'étude clinique 1	109
Tableau 11 : Différence entre les deux formes d'acétate de mégestrol	111
Tableau 12 : Résumé des trois études.	120

Liste des abréviations

% : Pourcentage
°C : Degré Celsius
μ : Micro

A

ACTH : Hormone Adréno-Coticotrope
ADME : Absorption Distribution Métabolisme Elimination
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine MonoPhosphate Cyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN : Acide Ribonucléique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
AUC : Area Under the Curve

B

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

C

C_{max} : Concentration Maximale
CMC : Concentration Micellaire Critique
covid 19 : Coronavirus Disease 2019
CSM : Cancer du Sein Métastatique

D

DEA : Drug Enforcement Agency
DHT : Dihydrotestostérone

E

EI : Effet Indésirable
EMA : European Medicines Agency
EPR : Enhanced Permeability and Retention effect
ERO : Espèces Réactives d'Oxygène
EVA : Echelle Visuelle Analogique

F

FDA : Food and Drug Administration
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

G

g : Gramme
G0 : Génération 0
G1 : Génération 1
G2 : Génération 2

H

h : Heure
HCl : Chlorure d'Hydrogène
HDL : High Density Lipoprotein
HPMC : HydroxyPropylMéthylCellulose
HR : Hazard Ratio

I

IC95% : Interval de Confiance à 95%
IFN : Interféron
IRM : Imagerie en Résonance Magnétique
ISO : International Organization for Standardization
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
IV : Intraveineuse

J

J : Jour

K

kg : Kilogramme

L

L : Litre
LCR : Liquide-Céphalo-Rachidien
LDL : Low Density Lipoprotein
LH : Hormone Lutéinisante
LP : Libération prolongée
LPHNP : Lipid Polymer Hybrid Nanoparticles
LSPR : Localized Surface Plasmon Resonance

M

m² : Mètre carré
mg : Milligramme
ml : Millilitre
mm : Millimètre
mol : Mole
MRP1 : Multidrug Resistance-associated Protein 1

N

NC : Nanocapsule
ng : Nanogramme
nm : Nanomètre

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

PA : Principe Actif
PEG : Polyéthylène Glycol
PEI : Polyéthylène-Imine
P-gp : P-glycoprotéine
pH : Potentiel Hydrogène
PLA : Polylactic Acid
PNC : Polymeric Nano-Carriers
protéine S : Protéine Spike
PVP : Poly Vinyl Pyrrolidone

R

redox : Oxydo-Réduction
RX : Rayon X

S

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SLN : Solid Lipid Nanoparticle
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
SPIO : SuperParamagnetic Iron Oxide
SPM : Système Phagocytaire Mononucléaire

T

t_{1/2} : Demi-vie d'élimination

U

USPIO : Ultra-small SuperParamagnétiques Iron Oxide
UV : Ultraviolet

V

V_d : Volume de Distribution

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

INTRODUCTION

La nanotechnologie est un domaine multidisciplinaire qui est utilisé dans plusieurs secteurs à savoir : l'agroalimentaire, l'informatique, l'électronique (1), et enfin celui auquel nous nous sommes intéressées le secteur pharmaceutique. L'utilisation de la nanotechnologie dans ce secteur a abouti au développement des nanomédicaments.

Le choix de notre thème est basé sur le fait que le domaine des nanomédicaments est en évolution continue, dont les résultats sont très prometteurs pour la délivrance des substances actives pour lesquelles la nanoformulation permet d'obtenir de nouvelles propriétés différentes des médicaments conventionnels telles que la protection de la molécule active contre la dégradation et le ciblage cellulaire (2). Ces avantages ont fait des nanomédicaments un véritable espoir pour la délivrance des principes actifs présentant une toxicité d'utilisation ou ceux pour lesquels l'efficacité est abaissée par certaines conditions.

Notre mémoire a été élaboré dans le but de cerner les différences entre les médicaments conventionnels et les nanomédicaments, et pour s'y faire il a été subdivisé comme suit :

* Une PARTIE THEORIQUE qui contient :

Le CHAPITRE I qui a servi en tant qu'introduction au nanomonde en commençant par la nanotechnologie pour arriver au nanomédicament où nous avons abordé plusieurs points tels que : définition d'un nanomédicament, ses types, sa réglementation, ses avantages, ses limites et son devenir dans l'organisme. Ainsi que les dernières actualités de cette technologie qui sont la squalénisation et les nanomédicaments stimuli-responsives qui peuvent se présenter révolutionnaires dans le domaine thérapeutique et diagnostic.

Le CHAPITRE II où nous avons parlé des différentes nanoparticules : organiques, inorganiques et hybrides. Ces nanoparticules sont les acteurs principaux de la nanotechnologie, dont la présence dans celle-ci permet d'acheminer le principe actif jusqu'à son site d'action tout en le protégeant des dégradations qu'il peut subir lors de son trajet dans l'organisme.

*Et une PARTIE PRATIQUE contenant :

Le CHAPITRE I qui est la comparaison proprement dite, où nous avons choisi quatre molécules actives, pour chacune, nous avons comparé entre sa forme conventionnelle et sa forme nano. Cette comparaison a concerné plusieurs volets qui sont la présentation pharmaceutique, la pharmacocinétique, l'efficacité, la sécurité pour enfin terminer avec les résultats et discussion,

nous avons aussi voulu faire une comparaison concernant le prix et la pharmaco-économie, mais par manque d'informations fiables nous avons abandonné l'idée. Les molécules sujet de notre comparaison sont : la doxorubicine, la morphine, l'amphotéricine B et le mégestrol.

Nous avons terminé notre travail avec une conclusion, dans laquelle nous avons évoqué les limites et les perspectives des nanomédicaments.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I :
GENERALITES

1. Définitions

1.1. Nanotechnologie

« There is plenty of room at the bottom » cette phrase qui était l'intitulé de la conférence de Richard P. Feynman à l'American Physical Society en décembre 1959, a marqué le départ de l'exploration des immenses possibilités offertes par la miniaturisation qui a abouti au jour d'aujourd'hui à la nanotechnologie (3).

Le terme nanotechnologie est l'association de :

- « Nano » qui est un préfixe venant du grec nanos, qui signifie nain (1).
- « Technologie » qui signifie étude des outils, des machines, des procédés et des méthodes employées dans les diverses branches de l'industrie (4).

Ainsi la nanotechnologie est l'utilisation de matériaux de l'ordre du nanomètre ($1\text{nm}=10^{-9}$ mètres), et dont la dimension est comprise entre 1-100 nanomètres (nm) (5).

A l'échelle nanométrique, les matériaux ont des propriétés (chimiques, électriques, mécaniques, optiques, etc.) très différentes de celles des matériaux macroscopiques. Certaines de ces propriétés sont en quelque sorte intermédiaires entre les propriétés des plus petits éléments (atomes et molécules) dont ils peuvent être composés et celles des éléments macroscopiques (6).

Les produits issus de la nanotechnologie sont appelés « nanomatériaux ».

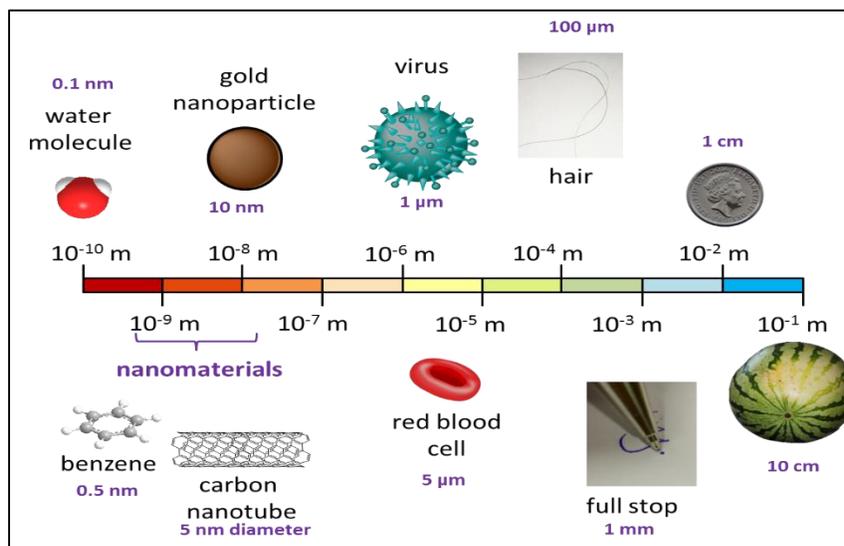


Figure 1: Représentation de quelques structures à différents ordres de grandeur⁽⁷⁾.

1.2. Nanoscience

C'est l'étude des structures et des molécules à l'échelle du nanomètre (entre 1 et 100 nm) (8).

1.3. Nanomédecine

C'est l'application des nanotechnologies à la médecine, ou médecine basée sur les nanotechnologies utilisées dans différents sous-domaines de la médecine, tels que le diagnostic, la thérapie et le suivi (9).

2. Nanomédicament

2.1. Définition d'un nanomédicament

« Le médicament, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques. » (10).

Les nanomédicaments sont des formes galéniques de molécules actives existantes afin de moduler leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et d'améliorer leur index thérapeutique (11).

Le principe est d'associer la molécule active à un nanovecteur (vecteur d'une taille inférieure à cent nanomètres), ce dernier va l'encapsuler et la transporter vers sa cible pharmacologique ou elle va exercer son effet thérapeutique (12).

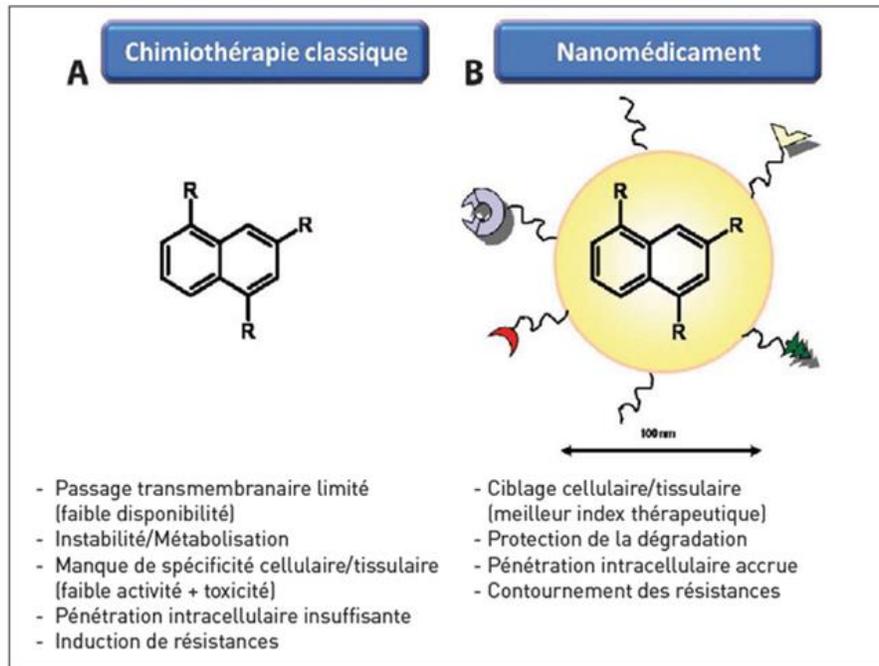


Figure 2: A) médicament classique – B) nanomédicament ⁽¹²⁾.

Un nanovecteur est un nano-objet ou toute structure comportant des éléments à l'échelle nanométrique, dont on se sert à des fins thérapeutiques pour acheminer un médicament vers une cible dans un organisme (13).

2.2. Réglementation des nanomédicaments

Les nanomédicaments bénéficient des mêmes étapes de développement qu'un médicament classique (recherche et développement, études précliniques, études cliniques, commercialisation) (11) pour évaluer leur sécurité, leur efficacité et leur qualité.

Concernant la mise sur le marché, il n'existe pas de réglementation particulière pour les nanomédicaments comparativement à d'autres médicaments mais uniquement des recommandations et des lignes directrices spécifiques mises par les différentes agences qui règlementent la mise sur le marché des médicaments (FDA, EMA, ANSM...)(2), pour évaluer les caractéristiques des nanoparticules utilisées, la fabrication des nanomédicaments, leur biodistribution, leur toxicologie et leurs performances thérapeutiques.

Les industriels souhaitant développer des nanomédicaments doivent suivre ces recommandations extrêmement détaillées qui diffèrent selon les pays (2).

2.3. Intérêt des nanomédicaments

Un médicament classique, une fois administré dans l'organisme, peut rencontrer plusieurs difficultés :

-Les molécules très hydrophiles ou de très grand poids moléculaire peinent à traverser les membranes cellulaires, cela pose problème lorsque la cible du médicament se trouve à l'intérieur de la cellule (12).

-Les molécules issues de la biotechnologie (peptides, fragments d'ADN...) sont très instables en milieu biologique car elles sont rapidement métabolisées dans l'organisme (12).

-Un médicament se distribue dans les tissus et cellules selon ses propriétés physico-chimiques, lesquelles ne sont pas toujours maîtrisées et donc au lieu d'exercer sa fonction thérapeutique de manière ciblée, le médicament peut produire des effets toxiques (12).

Pour pallier aux difficultés des médicaments classiques, il y a eu le développement des nanomédicaments qui présentent plusieurs avantages :

- Protection du principe actif : Certaines molécules biologiquement actives sont physico chimiquement et/ou biochimiquement instables dans l'environnement biologique (pH, enzymes, protéines). Leur encapsulation dans des nanoparticules permet une protection contre l'inactivation chimique, enzymatique ou immunologique (14).

-La diminution de la taille des particules entraîne proportionnellement une augmentation de leur vitesse de dissolution. Pour les médicaments, cela se traduit par une meilleure absorption des médicaments peu solubles ainsi qu'un meilleur passage transmembranaire. Le « nanodimensionnement » permet alors d'améliorer la biodisponibilité des principes actifs peu solubles (15).

-Amélioration du ciblage : le nanovecteur transporte le principe actif vers sa cible pharmacologique, ce qui permet d'optimiser son effet thérapeutique et de réduire sa toxicité en limitant la libération du principe actif hors des tissus cibles (11).

-La distribution peut enfin être "déclenchée" ou libérée de façon progressive dans le temps, pour cela, on associe la molécule active à un nanovecteur activable sous l'influence d'un signal (laser, rayons X, ultrasons...) (16).

- Limiter l'utilisation d'excipients à effets notoires, réduisant les réactions d'hypersensibilité à l'administration (17).

- Réduire la résistance aux médicaments : de nombreux cancers, d'abord sensibles aux médicaments, finissent par développer des résistances aux chimiothérapies. Elle est en fait due à la présence de « glycoprotéines » au sein de la membrane des cellules cancéreuses. Ces pompes d'efflux, comme la P-glycoprotéine (P-gp), prennent en charge les molécules de médicament, puis les expulsent à l'extérieur de la cellule. Cela s'assimile à un mécanisme de défense naturelle de la cellule cancéreuse qui se « détoxifie ». Alors que, l'enrobage de ce médicament anticancéreux dans un nanovecteur, va le rendre invisible pour la P-gp, qui ne pourra donc pas la reconnaître ni l'expulser (12).

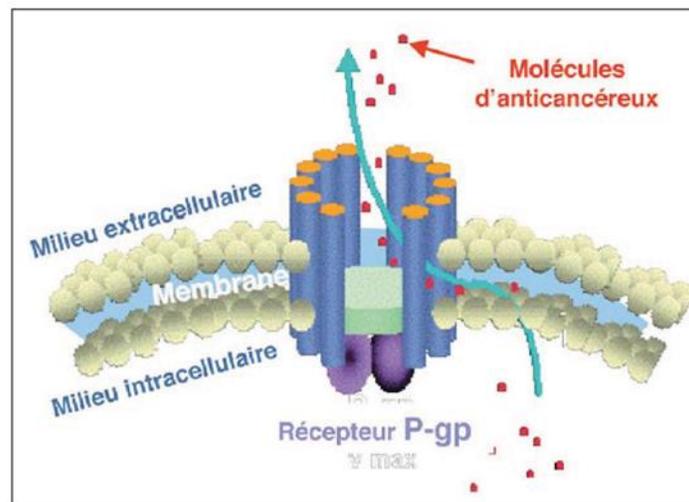


Figure 3: La résistance de la cellule cancéreuse aux médicaments anticancéreux (12).

2.4. Historique

- Au début du XXe siècle, le scientifique allemand Paul Ehrlich (fondateur de la chimiothérapie et récipiendaire du Prix Nobel de médecine 1908), a développé l'idée du "magic bullet" : une "balle magique" qui serait spécifiquement dirigée et active contre les agents infectieux au sein de l'organisme. Ce concept est aujourd'hui une réalité grâce à la vectorisation des médicaments permise par les nanotechnologies (16).

- En 1972, les premiers liposomes ont été utilisés pour le transport de principes actifs dans le sang par Gregory Gregoriadis.

-En 1977, Patrick Couvreur, a développé des premières nanoparticules biodégradables de polyalkylcyanoacrylate pour la vectorisation des médicaments.

-En 2012, Patrick Couvreur et son équipe ont découvert le principe de la « squalénisation » qui est le couplage d'analogues nucléosidiques au squalène qui est un lipide présent en grande quantité dans l'huile du foie des requins, précurseur du cholestérol. Les molécules résultant de ce couplage s'auto-organisent spontanément sous forme de nanoparticules en milieu aqueux et peuvent donc être administrées par voie intraveineuse (12).

2.5. Types des nanovecteurs

Selon la structure, il existe plusieurs générations de nanovecteurs :

2.5.1. Nanovecteurs de première génération « nus »

Ils reposent, essentiellement, sur l'utilisation des nanovecteurs n'ayant subi aucune modification chimique de leur surface. Lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, des protéines plasmatiques (les opsonines) s'adsorbent à leur surface indiquant clairement leur identité de « corps étrangers » et sont ensuite reconnues spécifiquement par les macrophages hépatiques, puis phagocytées. Ces nanovecteurs se concentrent ainsi rapidement dans le foie, où le principe actif est libéré et exerce son action thérapeutique (11). De cette manière, il est possible de traiter efficacement les pathologies du foie.

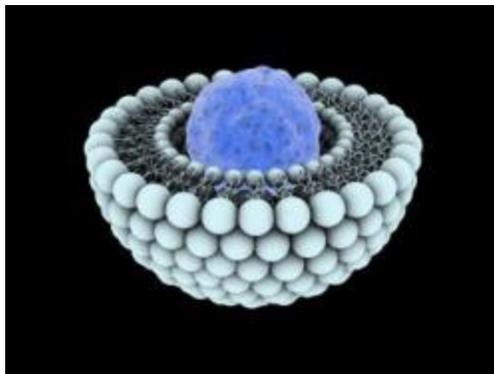


Figure 4 : Nanovecteur de première génération ⁽¹⁸⁾.

Dans une étude menée par Patrick Couvreur et son équipe, la doxorubicine (médicament anticancéreux) a été encapsulé à l'intérieur d'une nanomatrice de polymère biodégradable et biocompatible, le poly(alkylcyanoacrylate), est comparée à la doxorubicine libre pour le traitement des métastases hépatiques sur des animaux. Les résultats sont les suivants :

-La doxorubicine sous sa forme galénique traditionnelle, diminue le nombre de métastases en fonction de la dose injectée, mais, à la dose de 5 mg/kg, on ne réduit que de 50 % les métastases hépatiques, et à la dose de 7,5 mg/kg, quelques animaux meurent à cause de la toxicité cardiaque du produit.

-La doxorubicine encapsulée, sa concentration au niveau du foie est fortement accrue, pour une dose de seulement 2,5 mg/ kg, le nombre de métastases hépatiques diminue de manière beaucoup plus importante qu'avec la doxorubicine seule. De plus, pour des doses de 5 à 7,5 mg/kg, il est possible d'éliminer la quasi-totalité des métastases, tout en réduisant fortement la toxicité cardiaque du produit (12).

2.5.2. Nanovecteurs de deuxième génération « furtifs »

Comme expliqué précédemment, les opsonines qui viennent se fixer sur la surface des nanovecteurs sont responsables de leur capture par les macrophages. Pour contourner ce ciblage au niveau hépatique, l'idée est de couvrir la surface de ces nanovecteurs d'une couche de polymères hydrophiles (par exemple, le polyéthylène glycol PEG) formant des nanovecteurs dits "PEGylés". Donc ils ne sont pas reconnus par le foie et peuvent circuler plus longtemps dans le sang pour atteindre d'autres organes et d'autres tumeurs (12).

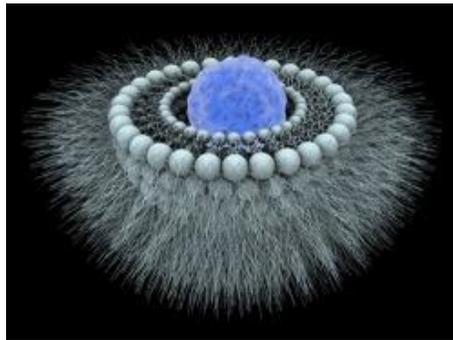


Figure 5 : Nanovecteur de deuxième génération ⁽¹⁸⁾.

Les études histologiques montrent que, dans un tissu sain, l'endothélium vasculaire est dit jointif, c'est-à-dire que les jonctions intercellulaires sont serrées, ce qui empêche les nanovecteurs de pénétrer dans ce tissu. Inversement, au niveau des tissus cancéreux, on observe une réaction inflammatoire, caractérisée par l'arrivée de macrophages et une libération de toute une série de cytokines, qui induit une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cette augmentation de

perméabilité va permettre aux nanoparticules de pénétrer dans le tissu cancéreux par diffusion. Cet effet est appelé effet EPR (enhanced permeability and retention effect) (12).

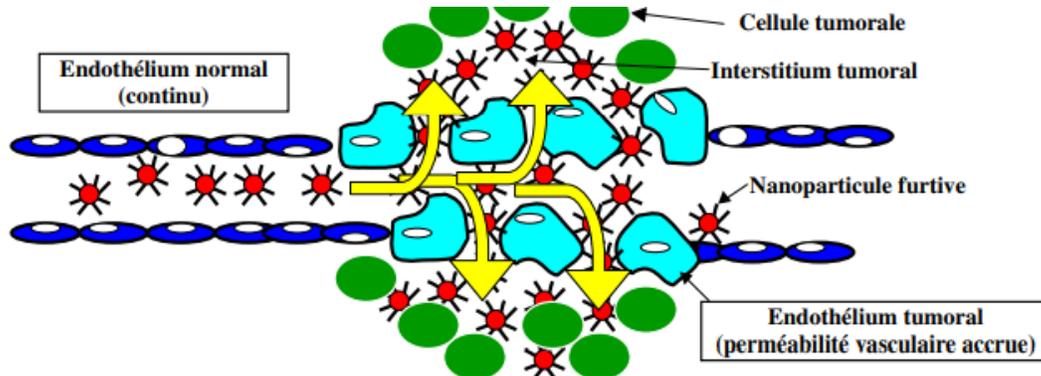


Figure 6: Effet EPR de l'endothélium tumoral (19).

2.5.3. Nanovecteurs de troisième génération « actifs »

Des ligands sont greffés à l'extrémité de certaines chaînes de PEG (anticorps, peptides, sucres, acide folique...).

Ces systèmes sont capables de reconnaître sélectivement des antigènes ou des récepteurs qui sont surexprimés à la surface de cellules cibles via une interaction de type « clé / serrure ». Ils peuvent donc être guidés vers les cellules qui expriment ces récepteurs, être internalisés et y délivrer leur contenu (20).

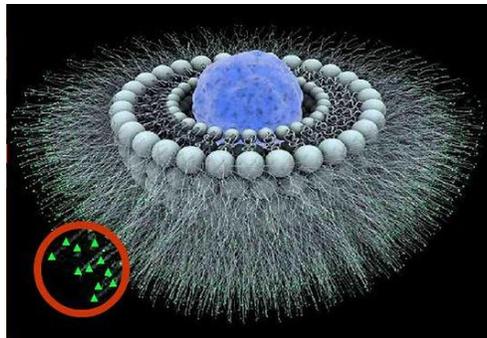


Figure 7 : Nanovecteur de troisième génération (21).

2.5.4. Nanovecteurs de quatrième génération « sensibles à un stimulus »

Le principe est l'utilisation de nanoparticules capables de répondre à des stimulus exogènes (variations de température, l'application d'un champ magnétique...), ou endogènes (variations de pH, de concentration en enzyme, de différence de potentiel d'oxydo-réduction [redox]) (20).

Afin de conférer de telles propriétés aux nanoparticules polymères, deux approches sont envisageables selon la nature du stimulus : utiliser un polymère lui-même sensible au stimulus (de par sa nature, sa structure ou sa composition), ou incorporer au sein des nanoparticules polymères des matériaux sensibles au stimulus, conférant ainsi la sensibilité à l'ensemble de la nanoparticule (20).

Concernant la première approche, le polymère peut, de par sa nature ou via l'incorporation de fonctions chimiques spécifiques dans sa structure, être rendu sensible à la température, au pH, à la lumière, à une concentration enzymatique, ou à un gradient redox (20).

Pour la seconde approche, l'exemple le plus abouti concerne la fabrication de nanoparticules sensibles à l'application d'un champ magnétique (20).

Si le champ magnétique appliqué est continu, il est ainsi possible de guider ces nanoparticules au plus près de la tumeur, simplement en positionnant un aimant à proximité de celle-ci, permettant alors une accumulation accrue des nanoparticules à ce niveau. Si le champ magnétique est alternatif, ces mêmes nanoparticules vont alors générer de la chaleur dans le milieu environnant et permettre ainsi une hyperthermie sélective des tumeurs, sous réserve de leur accumulation dans celles-ci (20).

Ces possibilités diverses permettent d'envisager leur utilisation à la fois pour la thérapie avec la délivrance de principe actif (guidage et délivrance), mais aussi d'y associer le diagnostic par imagerie en résonance magnétique (IRM) en tant qu'agent de contraste. Cette combinaison récente est dite "théranostique" pour l'alliance entre la thérapie et le diagnostic (22).

2.6. Devenir des nanomédicaments dans l'organisme

C'est la pharmacocinétique qui étudie le devenir du nanomédicament dans l'organisme, elle regroupe 4 phases : absorption, distribution, métabolisme et l'élimination, qu'on appelle le système « ADME ».

Les voies d'administration des nanomédicaments sont multiples à savoir : la voie orale, nasale, cutanée, oculaire, pulmonaire, etc. Néanmoins la plupart des formes existantes sur le marché sont conçues pour la voie parentérale (surtout intraveineuse) (2).

La phase d'absorption par laquelle passent toutes les voies mentionnée ci-dessus (à l'exception de la voie intraveineuse (IV) qui rejoint directement la circulation sanguine) est l'ensemble des

phénomènes que subit le médicament dès son administration jusqu'à son arrivée à la circulation sanguine. Ainsi l'absorption d'un médicament nécessite le franchissement de plusieurs barrières biologiques (22). La présence d'un nanovecteur (liposome, nanocapsule...) confère une petite taille au nanomédicament ce qui lui facilite ce franchissement pour atteindre la circulation sanguine (23).

Il existe dans l'organisme deux organes possédant une grande surface favorisant l'absorption des nanoparticules : ce sont les poumons et le tube digestif (2).

Une fois dans le sang, la distribution vers les tissus dépend des propriétés physicochimiques du nanovecteur (dimension, nature hydrophile/hydrophobe de sa surface, sa composition chimique...) qui vont conditionner son temps de demi-vie dans le sang, comme l'a expliqué le Dr Elias fattal, et ainsi y aura 3 types de comportements :

- 1- Une adsorption des protéines sérique (opsonine) aux nanovecteurs, tel que la fraction C3 du complément et les immunoglobulines qui vont faciliter leur reconnaissance et leur élimination rapide par le système immunitaire, ce phénomène aura ses propres objectifs thérapeutiques (c'est le cas des nanovecteurs de la première génération).
- 2- Une augmentation de leur durée de circulation dans le sang (diminution de l'adsorption) et ce en diminuant le diamètre du nanovecteur ainsi que l'association à sa surface d'éléments qui vont repousser les opsonines comme les polymères hydrophiles (PEG) : C'est ce qu'on appelle la désopsonisation (c'est le cas des nanovecteurs de la deuxième génération) (2).

- 3- Un ciblage : le nanovecteur va reconnaître sa cible pharmacologique grâce à un ligand qui est greffé à sa surface (c'est le cas des nanovecteurs de la troisième génération).

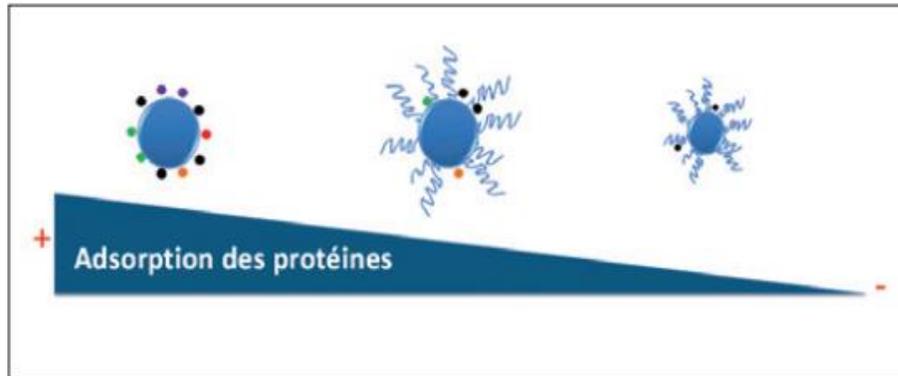


Figure 8 : L'effet de la désorption sur l'adsorption des protéines (2).

La métabolisation qui est la dégradation dépend des constituants du nanovecteur qui seront dégradés au niveau de certains organes ou des cellules cibles. Certains nanovecteurs de très faible diamètre (<5 nm) ne subissent pas de dégradation, et sont éliminés sous forme inchangée (2).

Enfin l'élimination se fait par filtration glomérulaire au niveau des urines, ou les fèces après passage par le foie et excrétion biliaire (2).

2.7. Limites des nanomédicaments

Avec tous les avantages qu'offrent les nanomédicaments et le fait d'encapsuler les molécules actives dans un nanovecteur, cette alternative possède tout de même certaines limitations importantes, parmi lesquelles :

-Le taux de charge, c'est-à-dire le poids du médicament incorporé rapporté au poids du vecteur, est souvent insuffisant, obligeant à administrer des quantités importantes de matériel vecteur dont la toxicité est encore mal connue (11).

-Une fraction du médicament est effectivement encapsulée, mais une autre, parfois plus importante, va s'adsorber en surface. En conséquence, lorsque l'on va administrer, il y aura une libération immédiate et totalement incontrôlée du principe actif. C'est l'effet « burst release » (12).

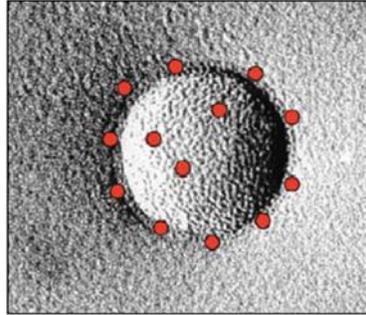


Figure 9 : Effet « burst release »⁽¹²⁾.

-Méconnaissance des mécanismes d'interaction des nanomédicaments avec le milieu biologique, en particulier dans les situations pathologiques (24).

-Modèles précliniques peu représentatifs de la variabilité génétique des patients et de leur pathologie, notamment dans le cas des maladies cancéreuses (24).

-En raison des architectures supramoléculaires souvent complexes des nanomédicaments, il est difficile de reproduire des lots à l'échelle industriel (24).

2.8. Mécanisme d'action des nanomédicaments

On peut palier aux difficultés retrouvées avec les formes galéniques conventionnelles par la vectorisation, en associant le principe actif à un nanovecteur (23).

2.8.1. Rôle de la vectorisation

Il consiste à encapsuler le principe actif et le véhiculer efficacement vers sa cible (19). Ainsi, les nanovecteurs pourraient contribuer de manière très significative, à la diversification de notre arsenal thérapeutique car, leur utilisation facilite le franchissement de certaines barrières, freine le métabolisme et l'élimination du médicament et modifie sa distribution pour l'amener à son site d'action (23).

2.8.2. Structure des nanovecteurs

Les nanovecteurs sont composés principalement d'un cœur et d'une couronne, qu'on peut équiper de plusieurs fonctionnalités selon notre objectif thérapeutique (19). Le rôle de chacun des deux composants conditionne le mécanisme d'action des nanomédicaments.

2.8.2.1. Le cœur

C'est la partie qui sera en contact avec la molécule active (l'encapsulation), ce qui offre les avantages que nous avons déjà expliqué dans la partie « intérêt » (25).

2.8.2.2. La couronne

C'est la partie qui sera en contact avec le milieu biologique, le changement de sa structure va nous donner les différentes générations de nanovecteurs : ceux n'ayant subi aucune modification chimique de leur surface dits « première génération » tel que les liposomes qui sont les premiers à être utilisés, ceux de « deuxième génération » qui sont décorés de PEG qui leur confère la propriété de furtivité et enfin la « troisième génération » qui sont équipés de ligands pour un meilleur ciblage des cellules (19).

Cette structure de nanovecteur que nous allons aborder constitue la base de la vectorisation physique, qui, malgré ses avantages, présente certaines limites c'est pourquoi, le Pr Patrick Couvreur et son équipe ont eu l'idée de passer du principe de la vectorisation physique vers celui de la vectorisation chimique, c'est à dire que le lien médicaments /transporteur sera chimique. C'est à ce niveau que commence le challenge car il faut trouver un transporteur capable de former des nanoparticules en milieu aqueux, et le squalène s'est prouvé capable de le faire, ce qui nous mène à une technique de vectorisation ou d'encapsulation chimique : « La squalénisation » (26).

La squalénisation : Le squalène est un lipide précurseur de la biosynthèse du cholestérol chez les mammifères et chez l'homme. Ce lipide est extraordinaire, parce qu'il adopte une conformation moléculaire extrêmement compacte en milieu aqueux. C'est cette propriété unique qui a été mise à profit pour le coupler à un grand nombre de principes actifs. Dans l'eau, ces bioconjugués squalénés (PA - squalène) s'auto-assemblent en nanoparticule d'une taille comprise généralement entre 100 et 200 nm (26).

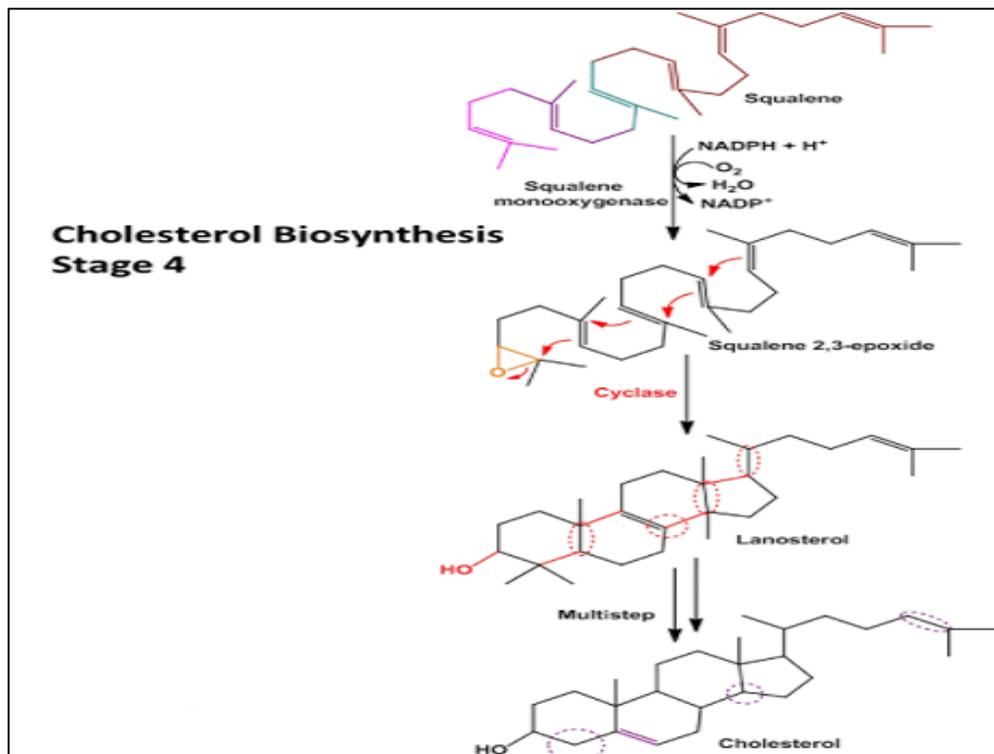


Figure 10: Le squalène dans la biosynthèse du cholestérol (27).

Le choix du bras espaceur entre le squalène et le principe actif permet de déclencher la libération du médicament au niveau de la cellule cible (26). Maintenant on se dit comment peut-on cibler les cellules tumorales en utilisant le squalène, en absence d'un ligand ?

La réponse repose sur le fait que les cellules tumorales se caractérisent souvent par l'hyper-expression des récepteurs aux LDL sur leurs membranes. Ceux-ci permettent aux cellules cancéreuses de capter les lipides et, en particulier, le cholestérol dont elles ont besoin pour créer de la membrane et se multiplier. Or, le squalène a une structure chimique très proche de celui-ci dont il est le précurseur, donc le Pr Patrick Couvreur et son équipe ont émis l'hypothèse qu'après administration intraveineuse, les nanoparticules squalénées se déstructuraient rapidement, favorisant ainsi l'insertion des bioconjugués au sein des LDL, qui sont ensuite eux-mêmes

reconnus par les récepteurs aux LDL situés à la surface des cellules cancéreuses. En d'autres termes, le squalène utilise les LDL comme vecteurs « Indirects » pour le ciblage des tumeurs (26).

Cette hypothèse a été vérifiée par une expérience *in vitro* dans laquelle du sang humain a été incubé, avec des nanoparticules de gemcitabine - squalène marquées radioactivement. Cela a permis d'étudier la distribution sanguine du bioconjugué entre les LDL, les VLDL, les HDL, l'albumine, les débris cellulaires et la phase aqueuse. Une fraction extrêmement importante de la gemcitabine squalénée se retrouve dans les LDL alors, la gemcitabine incubée sous forme libre avec le sang humain présente une biodistribution sanguine totalement différente et se localise au niveau de la phase aqueuse (26).

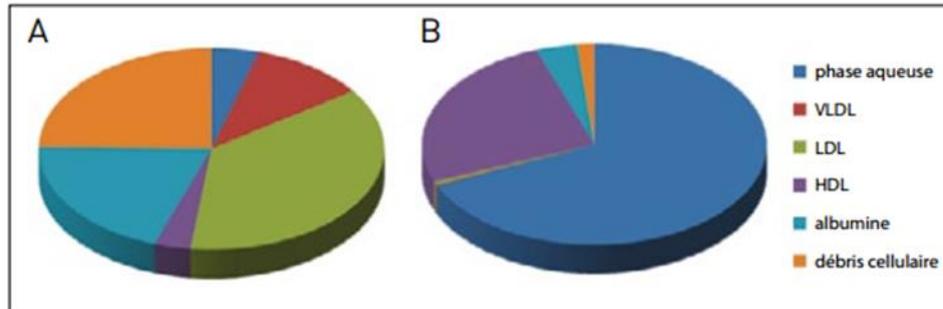


Figure 11 : Distribution de la gemcitabine marquée radioactivement après incubation avec du sang humain : A) sous forme squalénée ; B) sous forme libre (26).

La squalénisation peut être appliquée à une série de molécules telles que les antibiotiques, les médicaments antiviraux (en vue de traiter des infections intracellulaires résistantes) et les petites molécules anticancéreuses (doxorubicine, gemcitabine, cisplatine), ce qui permet d'avoir un pouvoir de charge pouvant atteindre 58% avec la doxorubicine (dépend du rapport poids moléculaire du PA/poids moléculaire du squalène) (26).

La petite molécule de squalène peut même être couplée à de petits ARN interférents, des biomolécules très hydrophiles. Et même si le poids moléculaire de ces acides nucléiques est très élevé, la petite molécule de squalène suffit pour conduire à une auto-organisation sous forme de nanoparticule (26).

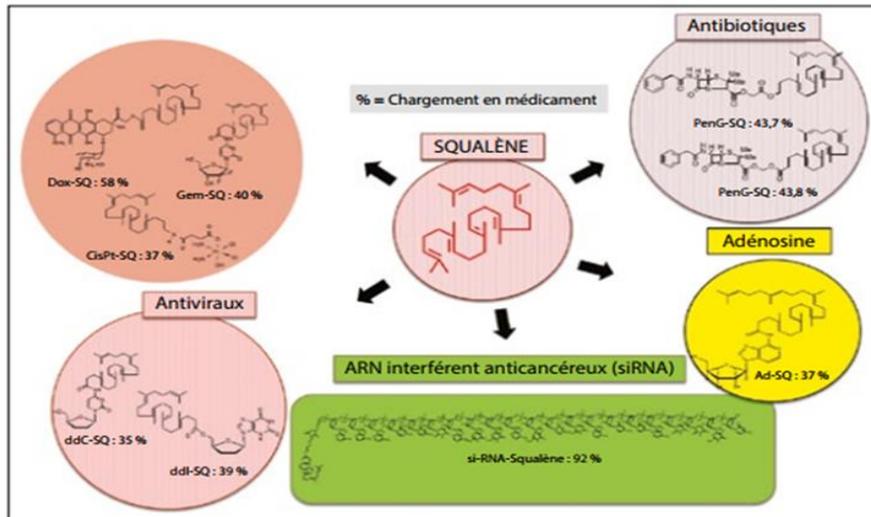


Figure 12 : Diversité de couplage du squalène et son pouvoir de charge avec les différents principes actifs ⁽²⁶⁾.

2.9. Applications cliniques actuelles

Depuis 1980, on observe une augmentation remarquable des produits pharmaceutiques à base de nanoparticules approuvés par la FDA (Food and drug administration). Tous comme les médicaments conventionnels, l'autorisation préalable de mise sur le marché (AMM) des nanomédicaments est réglementée par cette dernière (28).

Parmi les produits actuellement commercialisés, on trouve des nanocristaux, des liposomes lipidiques, les nanomédicaments PEGylés (à base de polymères), les nanoparticules à base de protéines et les nanoparticules métalliques (28).

Il existe plusieurs nanomédicaments approuvés par la FDA de 1990 à nos jours et ils sont utilisés comme : anticancéreux pour le traitement des différents cancers (ovaires, prostate, sein, leucémies...), immunosuppresseurs, traitement de l'hépatite C, traitement de l'hémophilie, préparation des vaccins de covid 19, etc. (comme on peut le voir sur le Tableau 1).

Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour augmenter le nombre de nanomédicaments approuvés par la FDA et des études supplémentaires doivent être menées pour comprendre le développement des propriétés uniques de ces particules magiques (29).

Tableau 1: Exemples de nanomédicaments approuvés par la FDA ⁽³⁰⁾

Nom	Description du produit	Avantages	Indication	Année d'approbation
Pegasys® (injection)	Protéine IFN alpha-2a PEGylée	Amélioration de la stabilité de la protéine par PEGylation	Hépatite B; Hépatite C	2002
ADYNOVATE (injection)	Conjugué polymère-protéine (facteur VIII PEGylé)	Amélioration de la stabilité de la protéine par PEGylation	Hémophilie	2015
Onivyde® (injection)	Irinotécan liposomale	Meilleure distribution au site de la tumeur	Cancer du pancréas	2015
AMBISOME® (injection)	Amphotéricine B liposomale	Réduction de la néphrotoxicité	Infection fongique/protozoaire	1997
Doxil® (injection)	Doxorubicine Liposomale	Amélioration de la distribution vers le site de la maladie ; Diminution de la toxicité systémique du médicament libre	Cancer ovarien Myélome multiple	2005 2008
Abraxane® (injection)	Nanoparticules de paclitaxel liées à l'albumine	Amélioration de la solubilité et de l'acheminement vers la tumeur	Cancer du sein Cancer du pancréas	2005 2013
Emend® (comprimé)	Cristaux d'aprepitant	La surface permet une absorption plus rapide et augmente la biodisponibilité.	Antiémétique	2003
Rapamune® (comprimé)	Cristaux de sirolimus	Augmentation de la biodisponibilité	Immunosuppresseur	2000

Zanaflex® (gélule)	Tizanidine HCl	Augmentation de la charge du médicament et de la biodisponibilité	Relaxent musculaire	2002
Pfizer- bioNTech : BNT162b2 vaccine (injection)	ARNm modifié par des nucléosides codant pour la Spike (glycoprotéine virale) du SARS-CoV-2, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.	Protection de l'ARNm contre la dégradation et possibilité de le délivrer dans les cellules hôtes après injection intramusculaire.	Prévention du coronavirus	2020
Moderna : mRNA-1273 vaccine (injection)	Vaccin à base d'ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques, qui code pour la Spike protéine (protéine S) du SARSCoV-2.	Les nanoparticules lipidiques jouent un rôle clé dans la protection et le transport de l'ARNm au bon endroit dans la cellule.	Prévention du coronavirus	2020

CHAPITRE II :
LES NANOPARTICULES

1. Introduction

Comme les « magic bullets » imaginées au début du XX^{ème} siècle par le médecin allemand Paul Ehrlich, les nanovecteurs sont conçus pour transporter les principes actifs tout en les protégeant et en limitant leur activité pendant leur trajet vers les zones ciblées. Ils ont pour objectif d'augmenter l'efficacité, la spécificité et la sécurité biologique des agents thérapeutiques, par l'amélioration de leur mode d'administration (31).

L'émergence des nanovecteurs nourrit de nombreux espoirs pour la recherche médicale. Chaque jour, de nombreuses molécules actives sont découvertes, mais, une grande partie d'entre elles restent peu efficaces *in vivo*, à cause de nombreuses contraintes aussi bien techniques que biologiques (instabilité, toxicité, temps de demi-vie court, métabolisme hépatique, incapacité à franchir les barrières biologiques...). L'utilisation des nanoparticules pourraient répondre à un objectif fondamental de la vectorisation qui est d'améliorer l'efficacité thérapeutique des molécules médicamenteuses, tout en diminuant leurs effets indésirables (32).

Selon la norme ISO, une nanoparticule est définie comme étant un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire une particule dont le diamètre nominal est inférieur à 100 nm environ(33).

Une autre définition, qualifie de « nanoparticule » un assemblage d'atomes dont au moins une des dimensions se situe à l'échelle nanométrique(33).

La réactivité des nanoparticules est fortement liée à leur composition, qui peut être très variée. Leurs propriétés intrinsèques conditionneront leur devenir après administration. Le choix du cœur, est primordial pour protéger puis aider à la libération des agents d'intérêt, alors que les propriétés de la surface influenceront la distribution des agents thérapeutiques et diagnostiques vers la zone ciblée(31).

Il est possible de différencier les nanoparticules en fonction de leur nature et de leur composition.

On peut distinguer trois grandes catégories :

- Les nanoparticules organiques.
- Les nanoparticules inorganiques.

- Les nanoparticules hybrides.

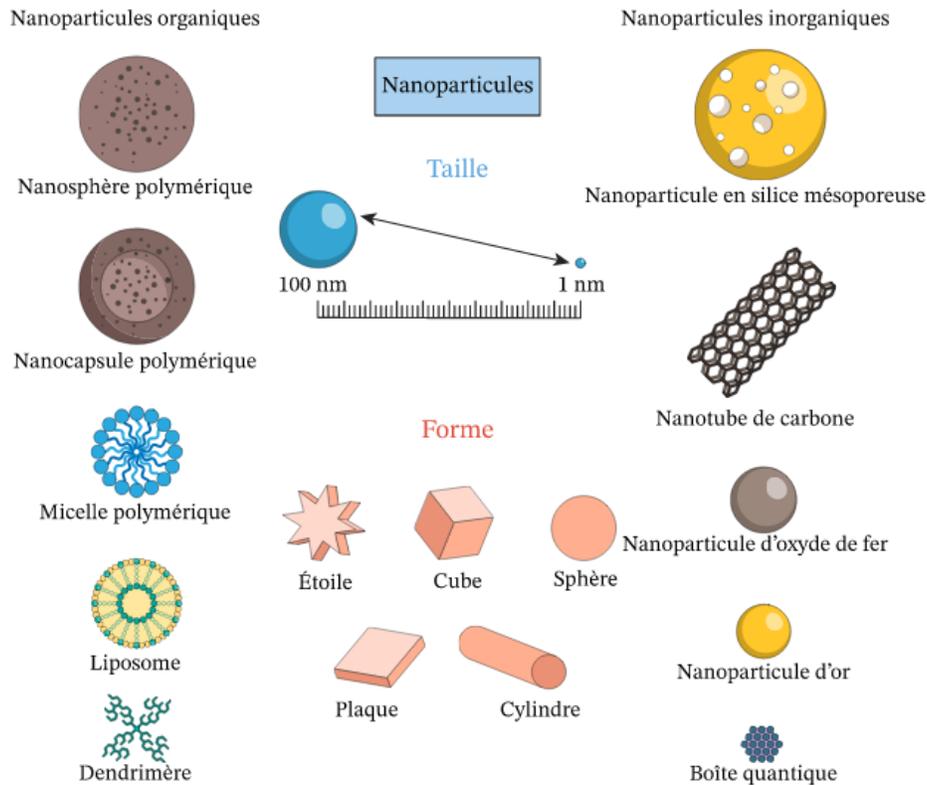


Figure 13 : Différents types de nanoparticules ⁽³⁴⁾.

Nous allons décrire ici les nanoparticules les plus courantes.

2. Les nanoparticules organiques

Les nanoparticules organiques peuvent être décrites comme étant des particules solides constituées de composés organiques (principalement lipides ou polymères). Les principaux avantages qu'elles présentent par rapport aux inorganiques sont la faible consommation d'énergie, la faible densité et leur biodégradabilité (35).

2.1. Les nanoparticules organiques à base de lipides

Les nanoparticules à base de lipides, telles que les liposomes et les nanoparticules lipidiques solides, ont fait preuve d'un succès clinique considérable dans l'administration de produits thérapeutiques hydrophobes et hydrophiles. Les nanoparticules lipidiques ont également démontré un énorme potentiel dans l'administration de médicaments à base d'acides nucléiques en raison de leur biocompatibilité, de leur biodégradabilité et de leur capacité d'encapsulation

remarquable, comme en témoigne l'approbation de deux thérapies à base d'ARN et de vaccins COVID-19 à base d'ARNm (36).

2.1.1. Les liposomes

Les liposomes, découverts en 1965, sont des vésicules artificielles dont la taille des particules varie de 30 nm à plusieurs micromètres, de forme sphérique auto-assemblée à base de phospholipides qui forment une bicouche enfermant un compartiment aqueux central (37).

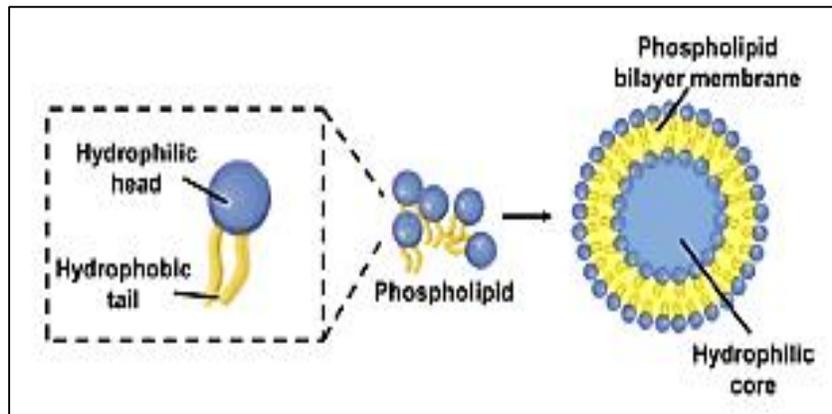


Figure 14: Structure générale d'un liposome ⁽³⁸⁾.

Les liposomes peuvent être classés en fonction du nombre de leurs couches (également appelées lamelles) en : unilamellaires (constituées d'une seule bicouche de phospholipides) ou multilamellaires (constituées de plusieurs couches unilamellaires, séparées par des couches d'eau) (39).

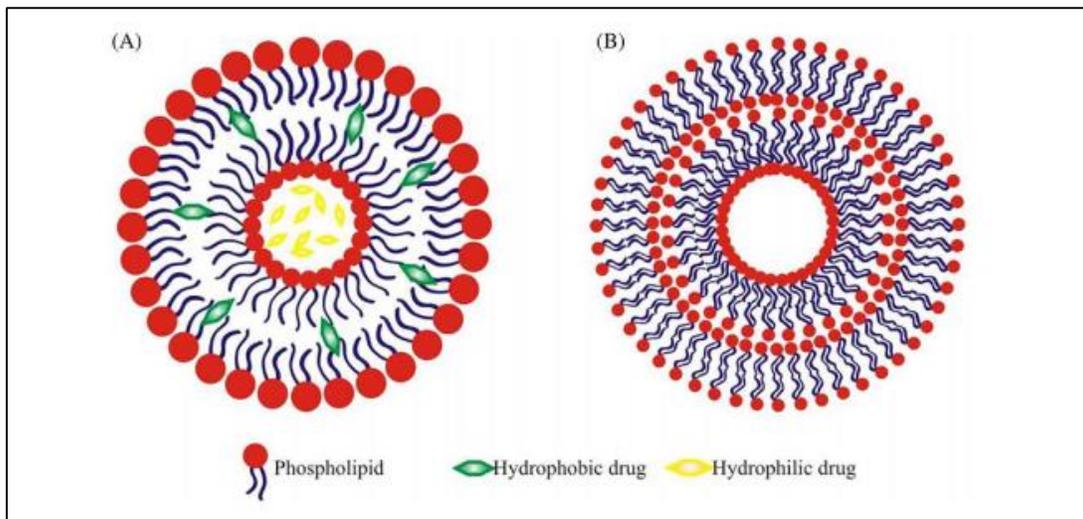


Figure 15: Classification des liposomes selon leur structure : A) liposome unilamellaire – B) liposome multilamellaire ⁽⁴⁰⁾.

La taille et le nombre de lamelles dans la structure liposomale sont considérés comme les facteurs les plus cruciaux affectant la demi-vie des vésicules et la quantité de principe actif à encapsuler (39).

Quand les phospholipides qui sont amphipathiques (c'est-à-dire ils ont à la fois une tête hydrophile et une queue hydrophobe) entrent en contact avec le milieu aqueux, ils s'orientent dans une géométrie qui dirige la tête hydrophile vers l'eau et la queue hydrophobe évite le contact avec l'eau. Par conséquent, ils s'auto-assemblent pour protéger leur partie hydrophobe. Ainsi, les structures supramoléculaires (micelles, liposomes ou bicouches phospholipidiques) sont constituées (41).

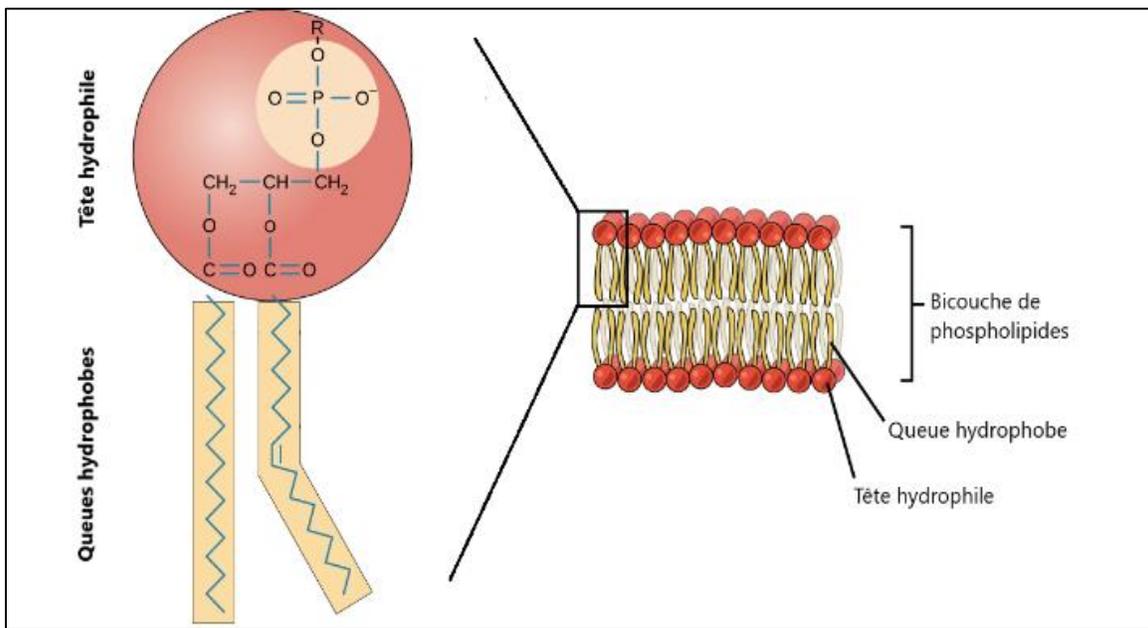


Figure 16: Structure d'un phospholipide (42).

Le choix des composants de la bicouche détermine la « rigidité » ou la « fluidité » et la charge de la bicouche, par exemple les phosphatidylcholines insaturées provenant de sources naturelles (phosphatidylcholine d'œuf ou de soja) donnent des bicouches beaucoup plus perméables et moins stables alors que les phospholipides saturés à longues chaînes d'acyle (par exemple, la dipalmitoylphosphatidylcholine) forment une structure bicouche rigide et plutôt imperméable (37).

Les liposomes peuvent transporter (encapsuler) des médicaments aqueux ou lipidiques. Les médicaments fortement lipophiles sont piégés presque totalement dans la bicouche lipidique, les médicaments fortement hydrophiles sont entièrement situés dans le compartiment aqueux, et les

médicaments intermédiaires se répartissent entre les phases lipidique et aqueuse, à la fois dans la bicouche et dans le noyau aqueux (37).

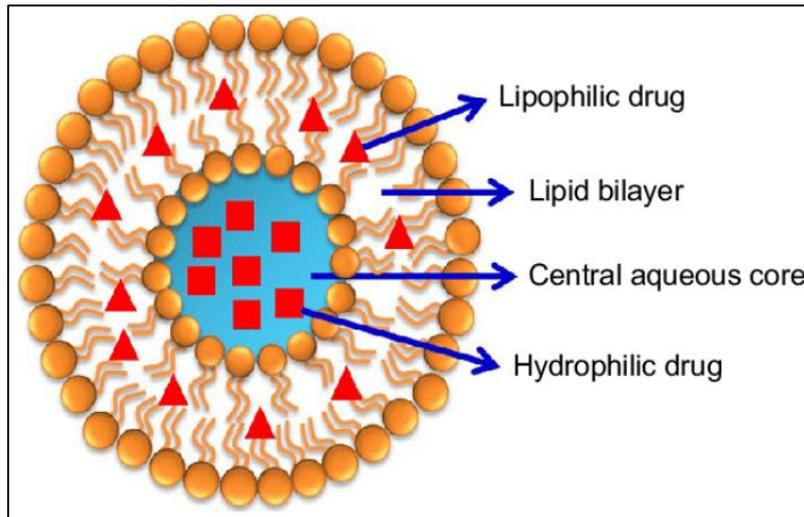


Figure 17 : Répartition des médicaments dans la structure du liposome selon leur nature lipophile ou hydrophile (43).

Bien que les liposomes ressemblent à des biomembranes, ils restent des objets étrangers à l'organisme. Par conséquent, les liposomes sont reconnus par le système phagocytaire mononucléaire (SPM) après contact avec les protéines plasmatiques (adsorption des opsonines), ils seront alors éliminés de la circulation sanguine. Ceux-ci sont les liposomes de 1^{ère} génération (liposomes conventionnels) (41).

Afin de palier à ce problème les liposomes de 2^{ème} génération ont fait leur apparition. Ces liposomes sont les mêmes que ceux de la 1^{ère} génération, cependant on a associé à leur surface des polymères hydrophiles tel que le PEG (polyéthylène glycol) c'est pour cela qu'ils sont appelés aussi « liposomes pégylée ». Le PEG va inhiber l'adsorption des opsonines en créant une barrière stérique (cette inhibition est plus forte avec l'augmentation de la longueur de la chaîne de PEG), ainsi les liposomes ne sont plus reconnus en tant que corps étranger (d'où le nom de liposomes furtifs) ce qui va augmenter leur demi-vie plasmatique et leur permettra de cibler les tissus extravasculaires ; c'est un ciblage passif (41).

C'est la notion de ciblage qui nous emmène aux liposomes de 3^{ème} génération qui sont ceux de la 2^{ème} génération qui portent à leur surface des anticorps ou des fragments d'anticorps spécifiques à la cellule cible ou d'autres composés d'activité biologique. Ces liposomes ont la capacité de cibler l'organe malade ; c'est un ciblage actif (41).

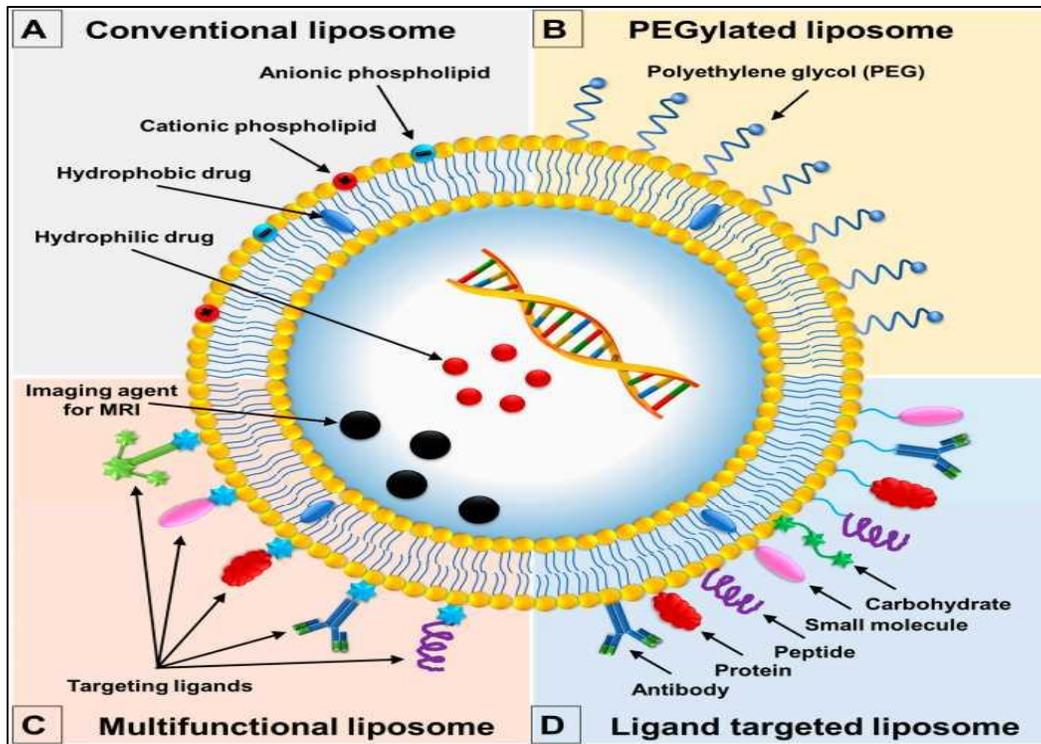


Figure 18: Représentation des différentes générations de liposomes ⁽⁴⁰⁾.

Les liposomes sont considérés comme des vésicules médicamenteuses prometteuses et polyvalentes par rapport aux systèmes traditionnels d'administration de médicaments. Ils présentent de meilleures propriétés notamment : le ciblage des sites, la libération soutenue ou contrôlée, la protection des médicaments contre la dégradation et la clairance, des effets thérapeutiques supérieurs et des effets secondaires moins toxiques. Compte tenu de ces avantages, plusieurs produits médicamenteux liposomaux ont été approuvés et utilisés avec succès en clinique au cours des deux dernières décennies, parmi les produits commercialisés, 43% ont été approuvés avant l'an 2000 et 57 % avant l'an 2010. Le Doxil® (Doxorubicine injection liposomale) a été le premier produit liposomale approuvé par la FDA en 1995 (44).

2.1.2. Les nanoparticules lipidiques solides

C'est des particules dont la taille varie de 20 à 200 nm (45), composées de lipides solides à température ambiante dispersés dans l'eau ou dans une solution aqueuse de tensioactifs (46).

Ces nanoparticules sont souvent non-sphériques à cœur lipidique solide (45). Les lipides utilisés pour la préparation des SLNs peuvent être des triglycérides, des glycérides partielles, des acides gras (acide stéarique, acide palmitique), des stéroïdes (cholestérol) et des cires (palmitate de

cétyle). Divers tensioactifs et leur combinaison peuvent être utilisés pour stabiliser la dispersion lipidique. Le choix du tensioactif dépend de la voie d'administration (46).

C'est des nanovecteurs colloïdaux utilisés pour l'encapsulation des PA hydrophobe et à moindre degré les PA hydrophiles. Ils ont été conçus afin de limiter la mobilité du PA à l'intérieur des vecteurs ce qui leur confère une stabilité et donc une meilleure maîtrise de la libération du PA (45).

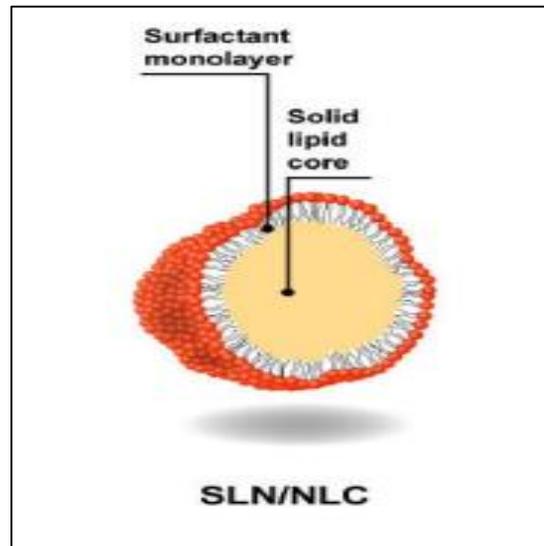


Figure 19: Structure des nanoparticules lipidiques solides (SLN) (45).

Un avantage évident des SLNs est que la matrice lipidique est constituée de lipides physiologiques, ce qui réduit le risque de toxicité aiguë et chronique (46) ainsi que l'insensibilité à la dilution et une stabilité importante (45). Néanmoins des inconvénients potentiels ont été observés, tels que :

- Une faible capacité d'encapsulation du médicament, cette dernière est limitée par la solubilité du médicament dans le mélange lipidique, la structure de la matrice lipidique et l'état polymérique de la matrice lipidique (46).
- L'expulsion du médicament au cours du stockage (46).

Si la matrice lipidique est constituée de molécules particulièrement similaires, un cristal parfait avec peu d'imperfections se forme, étant donné que les médicaments incorporés se trouvent entre les chaînes d'acides gras, entre les couches de lipides et également dans les imperfections cristallines, un réseau cristallin très ordonné ne peut pas contenir de grandes quantités de

médicaments. C'est pourquoi l'utilisation de lipides plus complexes est plus intéressante pour une charge médicamenteuse plus élevée (46).

2.2. Les nanoparticules à base de polymères

Les polymères sont des macromolécules composées de multiples sous-unités répétitives qui présentent l'avantage de pouvoir accueillir une large gamme de groupes fonctionnels. Bien que les polymères soient des macromolécules, ils peuvent être utilisés pour construire des vecteurs thérapeutiques de dimensions nanométriques. Les nanovecteurs polymériques (PNC) ont connu un succès significatif dans la délivrance de médicaments. La diversité des sources naturelles, la disponibilité de différentes voies de synthèse, les architectures moléculaires polyvalentes, les propriétés physicochimiques exploitables, la biocompatibilité et la biodégradabilité ont fait des polymères l'un des matériaux les plus recherchés pour la conception de nanovecteurs. Les structures polymères nanométriques telles que micelles, nanocapsules, dendrimères, nanosphères et les polymèresomes ont des propriétés extrêmement variables et sont donc de plus en plus étudiés en tant que véhicules pour l'administration de produits thérapeutiques, leur taille varie de 1 à 1000 nm (47).

Les nanoparticules polymériques peuvent être conçues pour incorporer des médicaments hydrophiles et hydrophobes. Ces particules peuvent améliorer la stabilité des médicaments, en particulier ceux qui sont volatils et sensibles à la chaleur ou aux enzymes (47).

Le médicament ou tout autre composé peut être dissous, attaché, piégé ou encapsulé dans la matrice des nanoparticules de polymère, selon différentes techniques de remplissage (47).

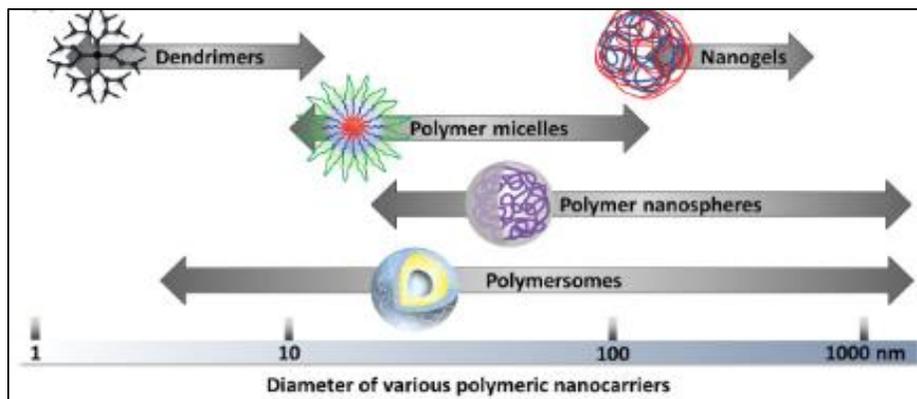


Figure 20: Différentes tailles des nanovecteurs polymériques (47).

2.2.1. Les nanomicelles

Les micelles sont des structures colloïdales amphiphiles de taille qui varie de 5 à 100 nm, ils sont constitués de molécules ayant deux régions d'affinités différentes pour l'eau. Les molécules amphiphiles formant les micelles s'associent à certaines températures et à certaines concentrations. La concentration critique des micelles est la concentration à laquelle l'agrégation commence et les micelles se forment. De même, la température micellaire critique est la température à laquelle les molécules micellaires s'agrègent et en dessous de laquelle aucune micelle n'est formée et existe en tant que monomère (48).

Contrairement aux micelles de tensioactifs, les micelles polymériques sont généralement plus stables, ont une concentration micellaire critique (CMC) plus faible, un taux de dissociation plus lent et permettent une forte accumulation du médicament au niveau de la cible (48).

Divers types de micelles polymériques peuvent être obtenus par l'auto-assemblage de copolymères amphiphiles. En fonction de la composition du copolymère et des interactions entre les chaînes, différents types de micelles peuvent être conçus : (47)

- Les micelles classiques qui sont formées lorsqu'elles sont placées dans un solvant hydrophile par l'orientation de la partie hydrophobe loin du solvant et formant l'intérieur c'est le noyau hydrophobe, et la partie polaire hydrophile forme l'extérieur et s'orientant vers le solvant c'est la couronne hydrophile ou polaire (48).
- Les micelles inverses, qui se forment lorsqu'elles sont placées dans un solvant non polaire ou hydrophobe, les molécules amphiphiles s'arrangent dans une orientation opposée à la précédente avec un noyau hydrophile et une couronne hydrophobe (48).

Les micelles polymériques ou nanomicelles sont des copolymères amphiphiles qui sont généralement des copolymères à blocs. Les copolymères à blocs peuvent être des copolymères diblocs ou triblocs. En général, les copolymères diblocs sont principalement de type A-B, où A présente la partie hydrophile et B la partie hydrophobe (A et B sont des polymères). Les polymères triblocs, quant à eux, sont de deux types : ABA et ABC. Les types AB et ABA sont largement utilisés pour fabriquer des nanomicelles (48).

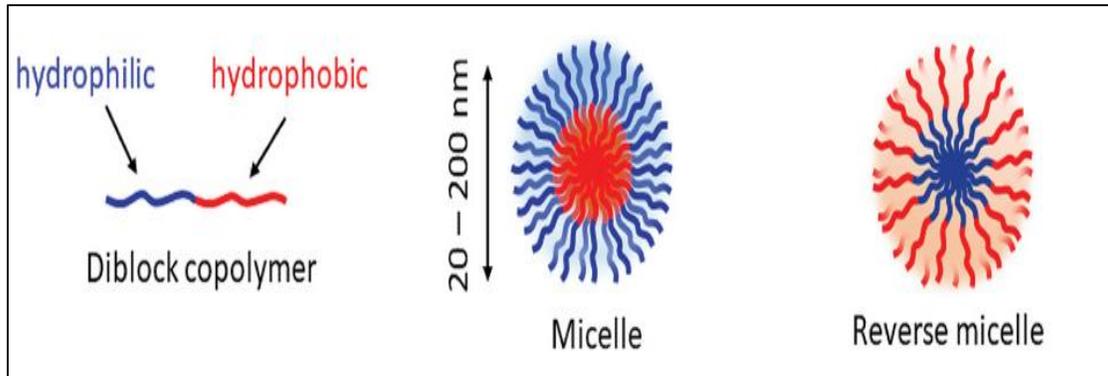


Figure 21: Structure des micelles classiques et inverses. ⁽⁴⁷⁾

En exploitant les interactions intermoléculaires, ces micelles peuvent également être conçues comme des micelles mixtes, florales, multicompartimentales et dendritiques (47).

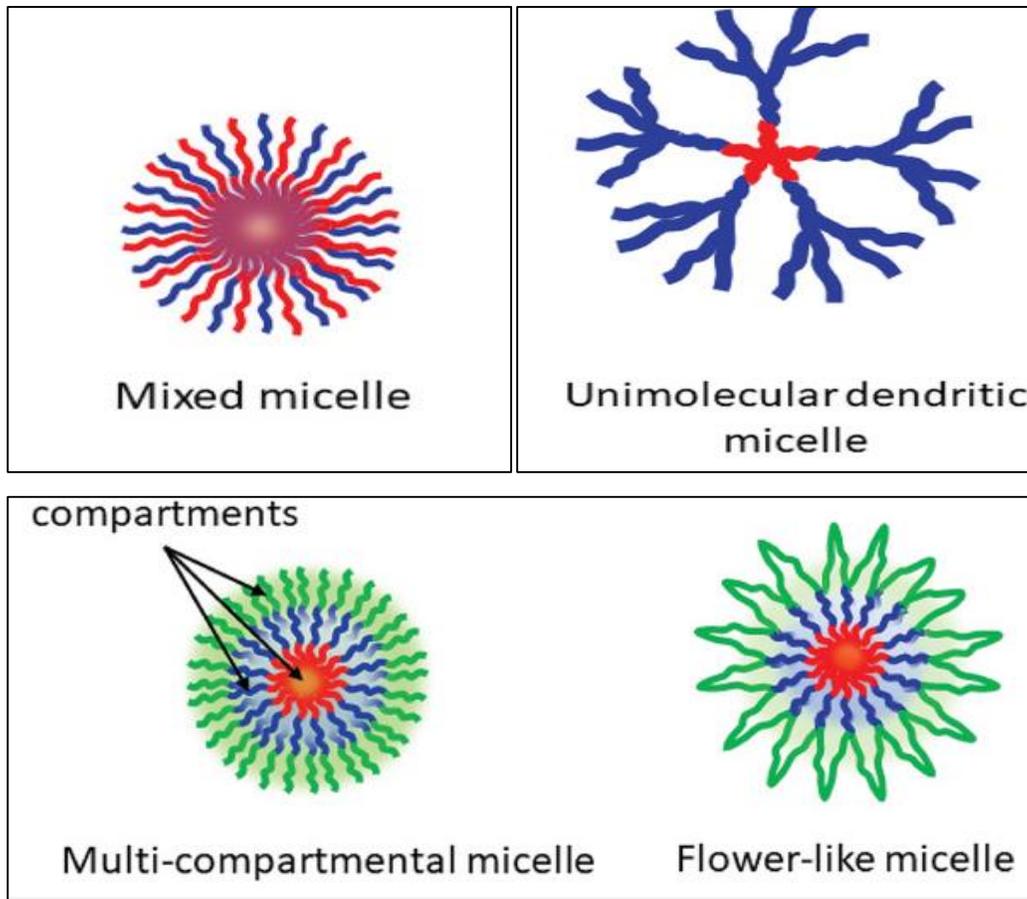


Figure 22: Représentation des autres types de micelles ⁽⁴⁷⁾.

Les médicaments peuvent être encapsulés à l'intérieur d'une micelle et la micelle agira comme un transporteur pour délivrer les médicaments au tissu ciblé. Comme nous l'avons déjà mentionné, la micelle étant à l'échelle nanométrique, elle peut traverser n'importe quel système capillaire ou vasculaire et atteindre la cible très rapidement. Les médicaments hydrophobes se lient au noyau hydrophobe de la nanomicelle, augmentant ainsi la solubilité des médicaments lipophiles (48).

Les médicaments peuvent être encapsulés dans des micelles soit par des liens chimiques ou physiques. Les médicaments chargés par conjugaison chimique sont libérés par dégradation ou par érosion de la surface du polymère, tandis que les médicaments chargés par piégeage physique sont libérés par diffusion (48).

2.2.2. Les nanosphères et nanocapsules

Selon la méthode de formulation des nanoparticules polymériques elles peuvent prendre deux formes structurelles différentes : les nanocapsules et les nanosphères (49).

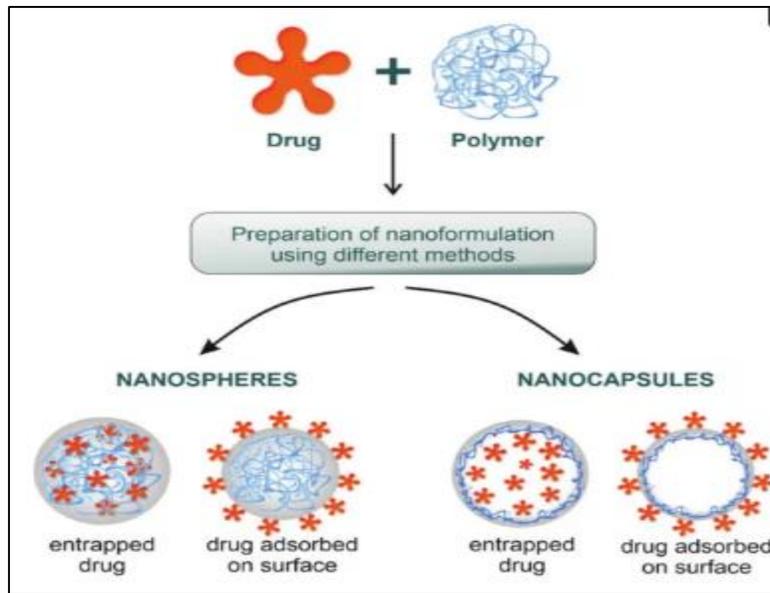


Figure 23: Types de nanoparticules polymériques ⁽⁴⁹⁾.

2.2.2.1. Les nanosphères

Les nanosphères sont des systèmes sphériques matriciels, possédant une structure pleine et homogène dans l'ensemble de la particule (50). Cette structure est basée sur un réseau polymérique solide continu, où un polymère hydrophile est dispersé dans une phase organique et relié pour former des structures sphériques. Les polymères qui les composent peuvent être non biodégradables ou biodégradables (nanosphères d'albumine, nanosphères d'amidon modifié, nanosphères de gélatine, nanosphères de polypropylène dextran et nanosphères d'acide polylactique (PLA)). Leur taille varie de 10 à 200 nm (51).

En raison de leur petite taille, les nanosphères peuvent être administrées par voie orale, topique et systémique. Leur capacité à être libérées lentement et durablement (par diffusion), à échapper à la clairance rapide causée par les phagocytes et à pénétrer dans les tissus et les cellules ont fait d'eux une option idéale pour préparer un nanosystème thérapeutique (les nanosphères sont utilisés comme vecteurs pour l'administration d'agents anticancéreux et d'imagerie) (51).

Le médicament qu'il soit de nature hydrophile ou lipophile peut être dissous ou dispersé dans la matrice polymérique ou bien attaché à sa surface physiquement (par adsorption) ou chimiquement. L'encapsulation du médicament dans la matrice lui donne une meilleure

protection et une libération progressive, c'est pour cela qu'elle est préférée à l'attachement en surface (52) .

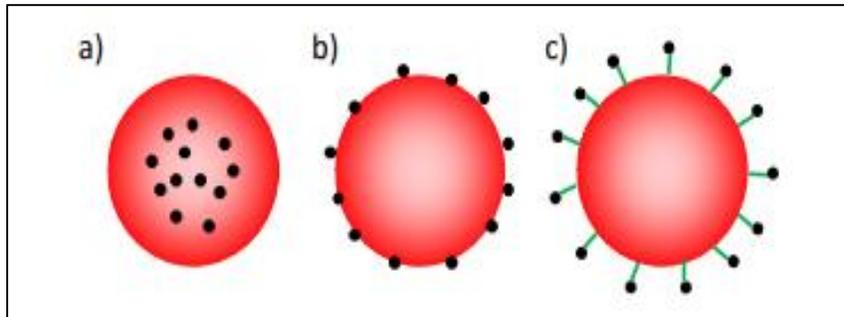


Figure 24: Nanosphère contenant un PA : a) encapsulé - b) adsorbé en surface - c) lié chimiquement en surface (52).

2.2.2.2. Les nanocapsules

Les nanocapsules appelés aussi système réservoir (50) sont des systèmes particuliers de morphologie cœur/écorce composés d'un cœur entouré d'une couche fine de polymère. Le cœur est le plus souvent liquide (aqueux ou huileux) mais peut aussi être vide (nanocapsules creuses) ou solide (cas d'huiles qui se solidifient à température ambiante). La couche de polymère joue un rôle de protection du PA et contrôle son profil de libération à partir du cœur (52).

Selon les nanocapsules (NCs) le PA peut être aussi bien adsorbée en surface des NCs, qu'être encapsulée sous forme dissoute ou dispersée à l'état solide dans le cœur ou encore dans l'écorce polymère. Selon la nature du cœur liquide de la NC (aqueux ou huileux), des substances hydrophiles ou lipophiles peuvent y être incorporées (52).

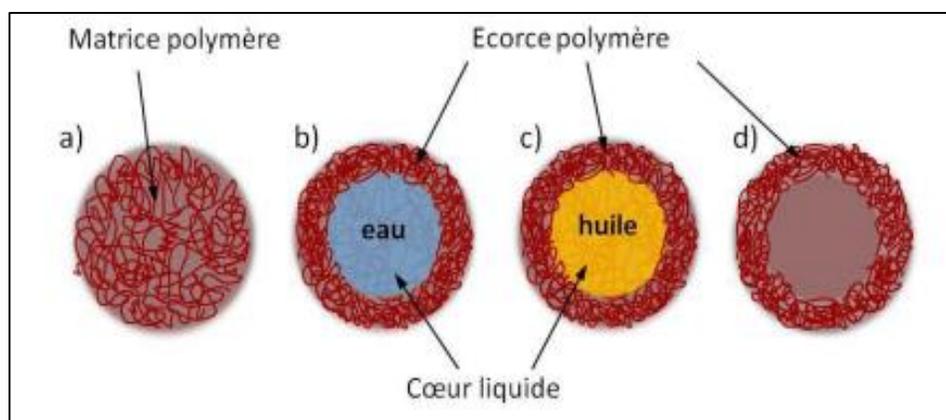


Figure 25: Structure des nanosphères et nanocapsules : a) nanosphère (système matricielle) - b) nanocapsule à cœur aqueux - c) nanocapsule à cœur huileux - d) nanocapsule à cœur creux (vide) ⁽⁵²⁾.

2.2.3. Les polymérsomes (nanovésicules polymériques)

Les polymérsomes sont des vésicules artificielles constituées d'une membrane bicouche de copolymère en bloc amphiphile (à la différence des liposomes qui sont constitués de bicouche de phospholipides) (53). Les copolymères à blocs sont des macromolécules qui contiennent différents blocs adjacents de monomères chimiquement distincts, de composition ou de distribution séquentielle différentes. Lorsque le copolymère à blocs contient un bloc hydrophobe (non polaire) et un bloc hydrophile (polaire), il possède des propriétés amphiphiles. Les copolymères à blocs amphiphiles peuvent s'auto-assembler en solution aqueuse en diverses structures supramoléculaires telles que des micelles, des bâtonnets ou dans ce cas des polymérsomes (54).

En solution aqueuse et dans des conditions de préparation appropriées, les copolymères à blocs amphiphiles ayant une composition chimique spécifique forment des assemblages vésiculaires définis comme des nanovésicules polymériques. Les domaines hydrophobes du copolymère ont tendance à s'associer pour former la membrane, tandis que les domaines hydrophiles font face à la solution interne et externe (53).

Le passage d'un état désordonné à une membrane tricouche hydrophile-hydrophobe-hydrophile dépend principalement du poids moléculaire du copolymère, du rapport de masse de chaque bloc, etc (53).

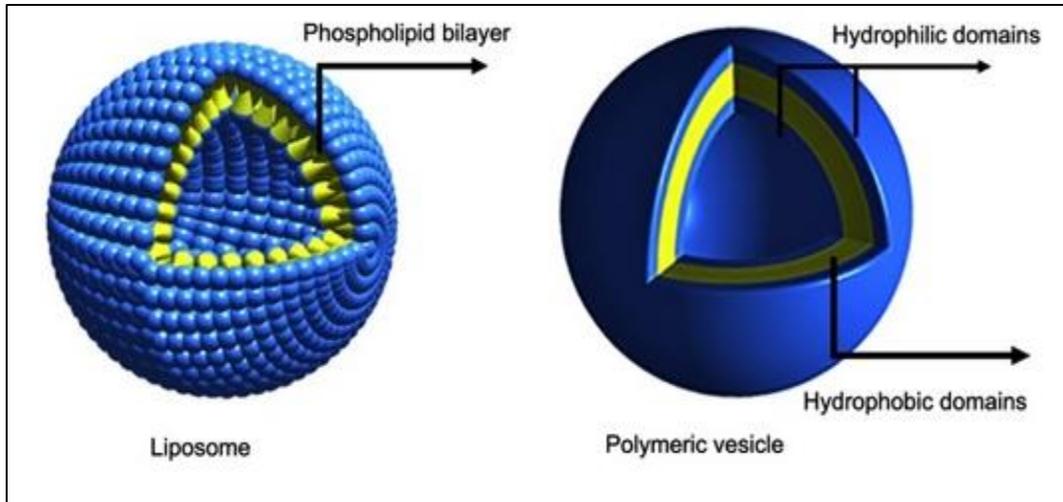


Figure 26: Structure des liposomes et des nanovésicules polymérique (polyméosomes) ⁽⁵³⁾.

Ces vésicules stables et robustes, avec une membrane de 10 à 30 nm d'épaisseur sont connues pour leurs diverses applications dans la formulation de médicaments, de cosmétiques, de peintures, de transporteurs de médicaments et de gènes. En règle générale, les molécules hydrophobes peuvent être chargées dans la couche intermédiaire hydrophobe de la membrane de la vésicule, et les molécules hydrophiles peuvent être encapsulées dans le noyau aqueux (53).

Les polyméosomes sont des systèmes très polyvalents et biologiquement stables (54). Outre l'avantage de la stabilité et de la solidité, les vésicules polymères offrent des possibilités d'adaptation de leurs propriétés globales et leurs capacités d'encapsulation et de libération de médicaments en appliquant divers copolymères à blocs biodégradables et/ou sensibles aux stimuli. Des fragments ou des groupes latéraux spécifiques peuvent être introduits dans la structure du copolymère, ils confèrent à ces nanovecteurs vésiculaires une capacité de réagir au stimulus pour une libération contrôlable et précise. Sous l'effet d'un changement externe, par exemple le pH, la température et la lumière, la structure des vésicules peut changer, se désassembler, voire se décomposer pour libérer le médicament encapsulé dans les vésicules (53).

2.2.4. Les dendrimères

Le terme "dendrimère" est une combinaison de deux mots grecs : "dendron" et "meros" traduits comme arbre et parties, ce qui explique leur structure ramifiée. Les dendrimères sont des polymères synthétiques caractérisés par des unités répétitives ramifiées qui émergent d'un point central et possèdent un grand nombre de fonctionnalités terminales anioniques, neutres ou

cationiques exposées à la surface. Il s'agit de molécules nanométriques à symétrie radiale, globulaires et homogènes (55).

Les dendrimères ont trois composants : un noyau initiateur, des branches (dendrons) et des groupes fonctionnels terminaux. Le noyau initiateur se trouve au cœur de la molécule et les branches s'étendent vers l'extérieur. Les monomères attachés au noyau (G0) sont appelés monomères de première génération (G1) et deux monomères de deuxième génération (G2) sont attachés à chacun des monomères de première génération. Les générations successives se forment de la même manière, deux monomères étant attachés au monomère de la génération précédente. Le poids moléculaire du dendrimère double pratiquement à chaque génération supplémentaire. En outre, les groupes terminaux peuvent être modifiés pour obtenir des propriétés différentes (hydrophile, lipophile ou une fonction chargée), pour l'application biologique et l'administration du médicament souhaité (56).

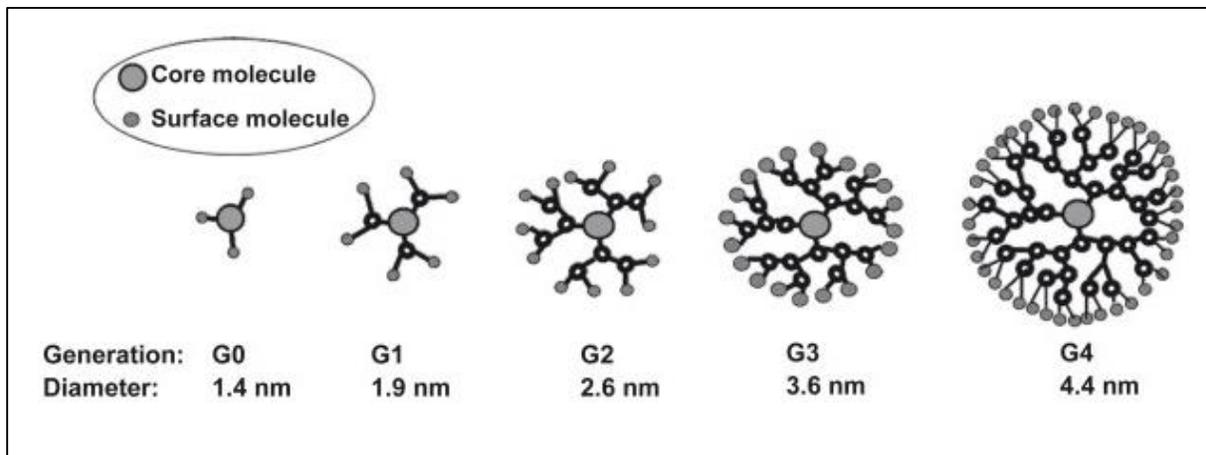


Figure 27: Représentation graphique des différentes générations de dendrimères (de G0 à G4) (56).

Les dendrimères sont des partenaires parfaits pour les substances pharmaceutiques actives, en raison de leur spécificité structurale. La substance active peut être encapsulée à l'intérieur des cavités, fixée aux groupes fonctionnels à la périphérie du dendrimère ou les deux à la fois (55).

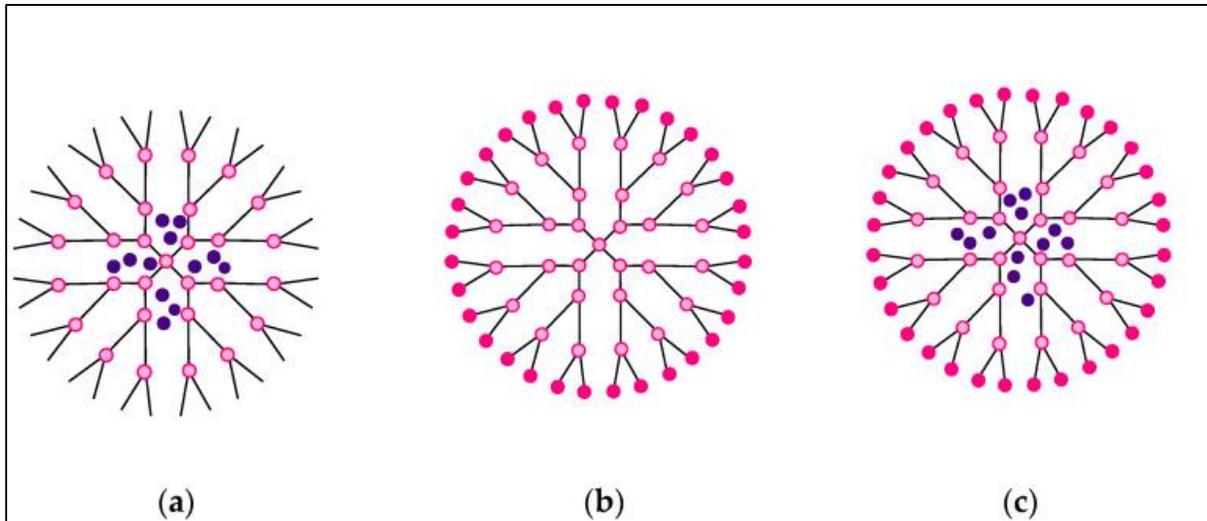


Figure 28: Représentation des trois manières d'association médicament/dendrimère. (a) : encapsulation à l'intérieur des cavités - (b) : attachement en surface - (c) : encapsulation et attachement simultanément ⁽⁵⁵⁾.

3. Les nanoparticules inorganiques

Les nanoparticules inorganiques possèdent des propriétés particulières de conductivité, magnétisme, biocompatibilité, réactivité, résistance, fluorescence..., qui les rendent très intéressantes pour différentes applications y compris le diagnostic et le traitement des maladies (32).

On peut diviser les nanoparticules inorganiques en quatre groupes :

- Les métaux
- Les oxydes métalliques
- Les points quantiques
- Les nanoparticules à base de carbone

Parmi les plus utilisées, on retrouve les nanoparticules d'or pour leur propriétés d'optique, d'électrochimie et de biocompatibilité, les nanoparticules de silice pour leur biocompatibilité et capacité d'interaction avec l'organisme, les nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques pour leur utilisation en imagerie médicale et les nano-cristaux semi-conducteurs qui sont très intéressants pour la stabilité de leur fluorescence (32).

3.1. Les métaux

3.1.1. Les nanoparticules d'or

Les nanoparticules d'or sont de tout petits solides qui peuvent être dispersés en solution (aqueuse ou organique), il s'agit donc d'une suspension qui est appelée « suspension colloïdale inorganique » (57).

Ils présentent une forte absorption dans le spectre visible, ce qui leur confère une couleur rouge caractéristique. Cet effet est dû à un phénomène de résonance plasmonique de surface localisé (LSPR) où les électrons de valence des nanoparticules oscillent de manière cohérente avec une lumière incidente à une fréquence spécifique. Une partie de la lumière absorbée participe alors à l'effet plasmonique, tandis que le reste de l'énergie, dissipée sous forme de chaleur, permet des applications en hyperthermie (58).

De plus, grâce au nombre atomique élevé de l'or ($Z = 79$), ces nanoparticules absorbent fortement les rayons X et sont donc d'excellentes candidates comme nouveaux agents de contraste en tomodensitométrie RX. Ils présentent également un effet radio sensibilisant. Lorsque ces nanoparticules sont accumulées dans les tumeurs, il est possible de les irradier avec un rayonnement de faible énergie, sans dommage pour les zones saines. Ces nanoparticules sont ainsi capables d'améliorer l'efficacité d'un traitement de radiothérapie (58).

3.2. Les oxydes métalliques

3.2.1. Les nanoparticules de silice mésoporeuse

Les nanoparticules de silice mésoporeuse constituent un des systèmes inorganiques de délivrance de médicaments les plus prometteurs grâce à ces nombreuses caractéristiques physico-chimiques (58), elles se distinguent par leur biocompatibilité, leur résistance mécanique, leur stabilité chimique et leur résistance aux attaques microbiennes (59).

Elles sont aussi caractérisées par un diamètre variant de 50 à 300 nm, un grand volume poreux et une grande surface spécifique permettant le greffage de molécules fonctionnelles(59). Elles ont la capacité à pouvoir absorber des substances et à les relarguer lentement au cours du temps (60). Toutes ces propriétés favorisent le chargement d'une grande quantité d'agents thérapeutiques (59).

3.2.2. Les nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques

Les nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques se base sur l'utilisation de particules de maghémite (Fe_2O_3) ou de magnétite (Fe_3O_4), de quelques nanomètres de diamètre, qui peuvent être encapsulées dans une matrice de silice, de polymère ou de polysaccharide (dextran) (31).

Selon leur taille, ces nanoparticules se regroupent en plusieurs catégories. On parle alors des SPIO « SuperParamagnetic Iron Oxide » lorsque leur taille est comprise entre 50 et 500 nm et des USPIO « Ultra-small SuperParamagnétiques Iron Oxide » si leur diamètre est inférieur à 50 nm (31).

Leurs propriétés magnétiques en font de bons agents de contraste pour l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Aussi, ces nanoparticules peuvent générer de la chaleur sous l'effet un champ magnétique et ainsi provoquer un phénomène d'hyperthermie qui permet de faire détruire des tumeurs (60).

Il est aussi possible de fonctionnaliser ces nanoparticules pour y adsorber des molécules actives, et par leurs propriétés magnétiques, ça permet de suivre leur trajet dans l'organisme par IRM, voire même de les guider jusqu'à leurs cibles à l'aide d'un champ magnétique (60).

3.3. Les points quantiques

3.3.1. Les nano-cristaux semi-conducteurs

Ce sont de minuscules particules semi-conductrices ou nanocristaux de taille comprise entre 2 et 10 nm (61). Ces particules sont composées d'un cœur cristallin semi-conducteur, les couples d'éléments les plus utilisés sont les suivants : cadmium/sélénium, cadmium/tellure. Ce cœur est généralement recouvert d'une coque inorganique généralement de sulfure de zinc (62), et un revêtement organique aqueux auquel les biomolécules sont conjuguées.

Les points quantiques émettent une fluorescence avec des couleurs distinctives, à cause de leur confinement quantique, ils peuvent, absorber la lumière blanche ou ultraviolette et la réémettre à une longueur d'onde spécifique quelques nanosecondes plus tard. En fonction de la composition et de la dimension du point quantique, la lumière émise pourra varier du bleu à l'infrarouge proche, tandis que l'enveloppe aqueuse externe peut être utilisée pour conjuguer des biomolécules telles que des peptides, des protéines et de l'ADN (61).

La flexibilité des points quantiques et les propriétés optiques associées permettent d'envisager des applications en imagerie médicale. Plusieurs points quantiques sont modifiés afin d'en produire des vecteurs de médicaments (63).

La principale limitation quant à l'utilisation des points quantiques in vivo vient des problèmes de biocompatibilité et de toxicité induits par leurs compositions en métaux lourds (58).

4. Les nanoparticules hybrides

Les nanosystèmes hybrides sont capables de combiner différents matériaux : organiques-organiques et organiques-inorganiques ; des caractéristiques supérieures peuvent être obtenues par la combinaison de matériaux ayant des compositions chimiques différentes. La combinaison de différentes propriétés dans les systèmes hybrides peut offrir plusieurs séries d'avantages par rapport aux systèmes non hybrides, tels que l'amélioration du temps de circulation dans le sang, les fuites prématurées, le faible taux d'encapsulation et la cinétique de libération non spécifique (64).

4.1. Nanoparticules hybride polymères

Les nanoparticules hybrides polymères peuvent être préparées par :

1. Combinaison de constituants inorganiques tels que les nanoparticules d'oxyde métallique, les nanotubes de carbone, la silice à des constituants organiques qui sont les polymères. (organique / inorganique)
2. Mélange de composés organiques comme les phospholipides, les protéines et les lipides à des polymères. (organique / organique) (64).

4.1.1. Nanoparticules hybrides lipides-polymères (organique/organique)

Parmi les nanoparticules hybrides polymères on trouve les nanoparticules hybrides lipides-polymères (LPHNP), qui constituent une classe de nanoparticules qui s'est imposée comme la plate-forme d'administration de médicaments de la prochaine génération. Les nanoparticules polymériques et les nanovecteurs lipidiques (les nanoparticules lipidiques solides et/ou les liposomes) sont deux systèmes d'administration de médicaments différents, Cependant, chacun de ces systèmes présente certains inconvénients, tels qu'une diffusion et une fuite rapides du

médicament, une libération non spécifique et incontrôlée du médicament, lorsqu'ils sont utilisés en tant que vecteurs séparément (64).

La classe des LPHNP est apparue pour surmonter les inconvénients de l'utilisation séparée des nanoparticules polymères et des systèmes lipidiques. Ils se composent de trois éléments différents : (64)

1. Un noyau polymérique interne renfermant la fraction thérapeutique active.
2. Une monocouche lipidique entourant le noyau polymérique.
3. Une couche lipidique-PEG externe, dont la fonction est de stabiliser et de prolonger la circulation systémique afin d'assurer un temps de rétention plus long des particules dans l'organisme.

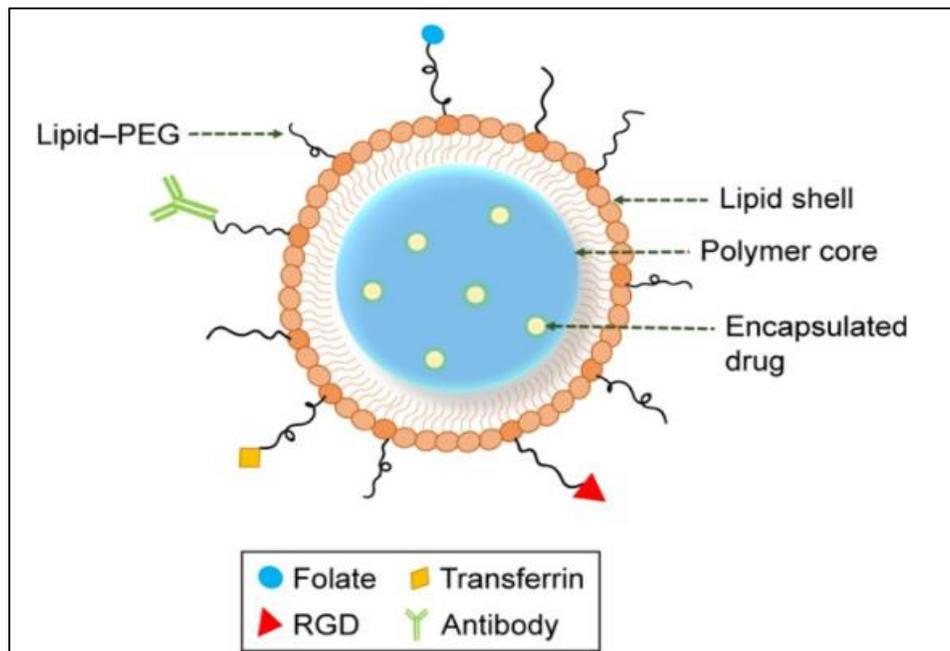


Figure 29: Structure générale d'une nanoparticule hybride lipide-polymère (64).

4.1.2. Nanoparticules hybrides polymères- silice mésoporeuse (organique/inorganique)

Les nanoparticules de silice mésoporeuse sont très stables et multifonctionnelles, mais leur biodégradabilité et leur biocompatibilité ont été remises en question, alors que les polymères sont connus pour leur biocompatibilité et leur biodégradabilité élevées. Les progrès de la science des matériaux et des systèmes d'administration de médicaments ont permis la fabrication de nanoparticules hybrides organiques et inorganiques, qui combinent les propriétés souhaitables des

deux, dans le but de surmonter les faiblesses des nanoparticules de silice mésoporeuse, ce qui a donné naissance aux nanoparticules hybrides polymères-silice mésoporeuse (65).

De nombreux types de ces nanoparticules hybrides ont été synthétisés avec des structures et des morphologies de surface variées, grâce à des modifications de la surface des nanoparticules de silice mésoporeuse avec des polymères. Les polymères les plus utilisés sont les suivants : PEG (polyéthylène-glycol), PEI (polyéthylène-imine) et le PVP (Polyvinylpyrrolidone) (65).

Des efforts considérables sont actuellement déployés pour intégrer les fonctions diagnostiques et thérapeutiques dans un système unique à l'échelle nanométrique et cela dans le but de la détection et le traitement simultanés d'une maladie, en particulier le cancer. Les nanoparticules ont un grand potentiel pour réaliser ces doubles fonctions, en particulier si plus d'un type de nanostructure peut être incorporé dans un nano-assemblage qui est le cas des nanoparticules hybrides (66).

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I :
COMPARAISON ENTRE LA FORME
CONVENTIONNELLE ET LA
FORME NANO

1. Introduction

Malgré le nombre important de médicaments disponibles sur le marché, il existe encore de nombreux besoins thérapeutiques insatisfaits, c'est pour cette raison qu'on doit développer des médicaments innovants pour offrir de nouvelles possibilités de traitement et trouver des solutions aux difficultés rencontrées par les médicaments conventionnels.

L'application des progrès considérables des nanotechnologies en recherche et développement pharmaceutique a conduit à la réussite de la vectorisation des médicaments et du développement des nanomédicaments innovants porteurs de grands espoirs.

Le développement des nanomédicaments a connu une augmentation remarquable au cours de la dernière décennie, il existe aujourd'hui, à l'échelle mondiale, un très grand nombre de nanomédicaments approuvés et à la disposition des patients pour le traitement de diverses maladies, tandis que d'autres sont au cours d'essais cliniques.

Parmi ces nanomédicaments approuvés et commercialisés, certains d'entre eux seront développés dans la suite de ce chapitre afin de comprendre l'intérêt de ces nouvelles stratégies et les comparer par rapport aux médicaments conventionnels, et pour cela nous avons choisi quatre molécules actives : la doxorubicine, la morphine, l'amphotéricine B et le mégestrol.

Notre choix de molécules actives était basé sur différents critères :

- Molécules actives ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Molécules actives existant sous forme conventionnelle et sous forme nano.
- Molécules actives de différentes classes thérapeutiques.
- Molécules actives utilisées dans les schémas thérapeutiques, et non abandonnées.

2. Les antinéoplasiques : Doxorubicine

2.1. Cancer

Selon l'OMS « Le cancer englobe un vaste groupe de maladies qui peuvent apparaître dans presque tous les organes ou tissus du corps, lorsque des cellules anormales se développent de manière incontrôlée et se répandent au-delà de leurs limites habituelles pour envahir des régions voisines du corps et/ou se propager à d'autres organes. Dans le second cas, on parle de métastases, qui constituent une cause majeure de décès par cancer. Le terme cancer est également connu sous le nom de néoplasme ou de tumeur maligne » (67).

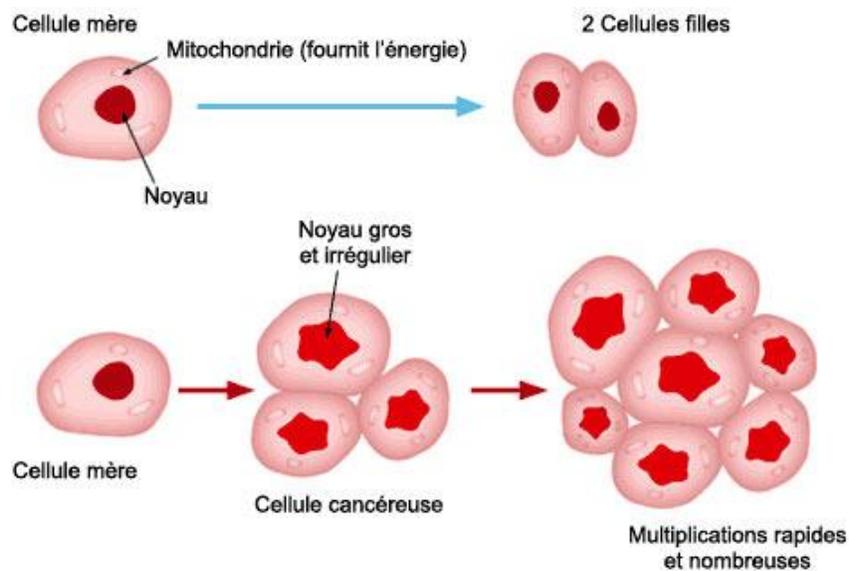


Figure 30: Différence entre cellule normale et cellule cancéreuse ⁽⁶⁸⁾.

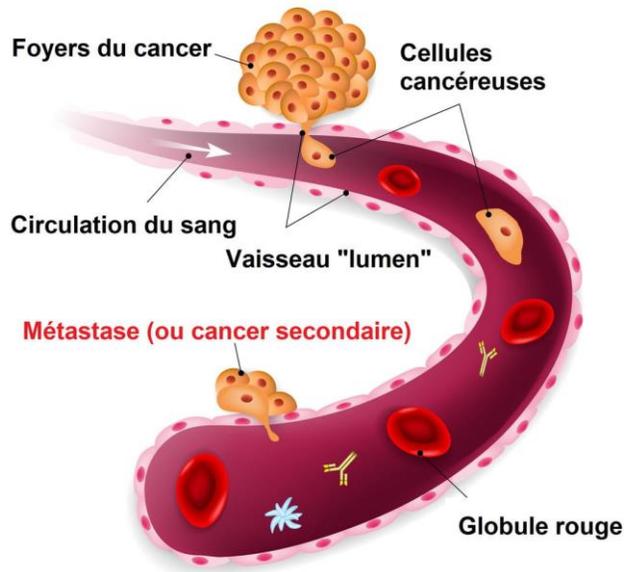


Figure 31: Formation d'un cancer secondaire (métastase) ⁽⁶⁹⁾.

2.2. Traitement du cancer

Il existe plusieurs méthodes pour traiter un cancer :

- La chirurgie : elle permet l'ablation de la tumeur, elle se fait dans le cas des cancers localisés avec une extension locale et régionale limitée (70).
- La radiothérapie : une technique qui utilise des rayonnements spécifiques pour détruire les cellules cancéreuses, elle se fait dans le cas des cancers localisés avec une extension locale et régionale limitée (70).
- La chimiothérapie : elle consiste à administrer au patient des molécules chimiques anticancéreuses (71), pour détruire les cellules tumorales.
- L'hormonothérapie : elle consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, et connues pour favoriser la croissance du cancer (71).
- L'immunothérapie : elle permet au système immunitaire de l'organisme de réapprendre à identifier et à détruire les cellules cancéreuses (71).
- Thérapie ciblée : ces traitements ciblent des caractéristiques propres à la cellule cancéreuse ou des mécanismes impliqués dans le développement de la tumeur (71).

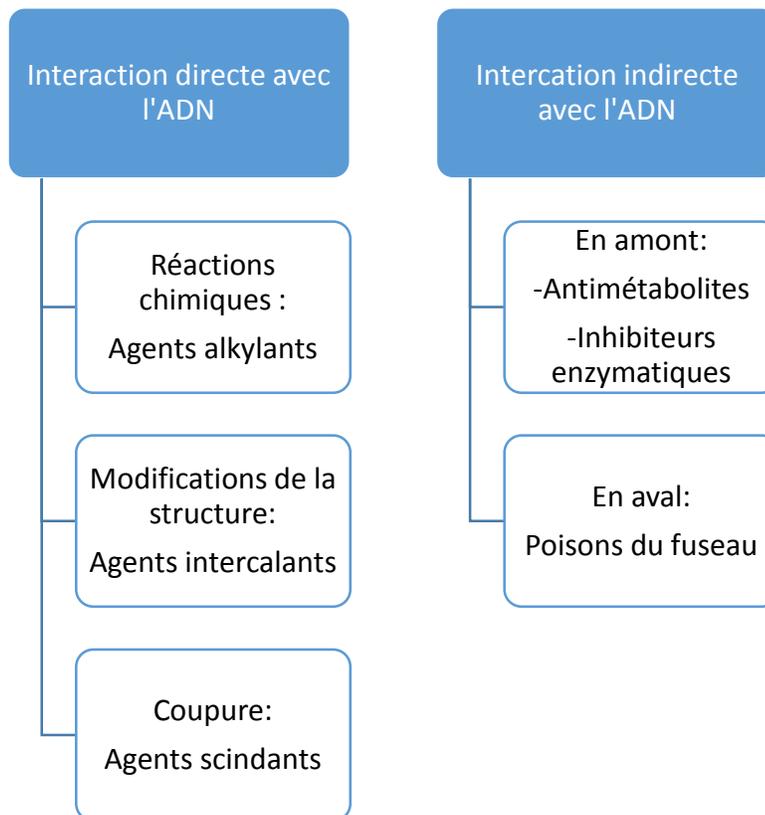
2.3. Chimiothérapie

Elle consiste à administrer un ou plusieurs agents chimio-thérapeutiques (anticancéreux) pour combattre les cellules tumorales présentes au sein de l'organisme. Elle est entièrement adaptée à chaque patient, en fonction des caractéristiques de la tumeur à traiter (72).

La chimiothérapie peut être proposée comme seul traitement ou être associée à une chirurgie, une radiothérapie, une hormonothérapie, une immunothérapie ou encore une thérapie ciblée en fonction du cancer (72).

En fonction du type de tumeur et du type de cancer, la chimiothérapie peut être néoadjuvante (comme premier traitement, avant une chirurgie ou radiothérapie) ou adjuvante (après une opération chirurgicale). Elle peut aussi être concomitante à la radiothérapie et être réalisée en même temps que cette dernière : on parle alors de radiochimiothérapie ou chimioradiothérapie, son objectif est alors de potentialiser l'effet de la radiothérapie (72).

Les agents anticancéreux sont classés selon la nature de l'interaction avec l'ADN :



2.4. Doxorubicine

2.4.1. Définition

La doxorubicine ou hydroxydaunorubicine est un médicament anticancéreux, de la famille des anthracyclines, obtenue à partir de la bactérie *Streptomyces peucetius* var. *caesius* avant d'être synthétisée chimiquement. Le suffixe -rubicine fait référence à la couleur rouge de cette molécule (73).

La doxorubicine fait partie des anti-cancéreux qui agissent directement sur l'ADN, c'est agent intercalant.

Dans les spécialités médicamenteuses, la doxorubicine est utilisée sous forme de sel : chlorhydrate de doxorubicine (sa formule chimique brute est $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ et sa masse moléculaire est de 579,98 g/mol (74)), qui est une poudre hygroscopique rouge orangé presque inodore, soluble dans l'eau et les alcools dilués (75).

2.4.2. Structure et propriétés physico-chimiques

Selon la nomenclature IUPAC, le nom de la doxorubicine est : (8S,10S) -10-{[(2R,4S,5S,6S)4-amino-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl] oxy} -6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacetyl) -1methoxy-5,7,8,9,10,12-hexahydrotetracene-5,12-dione (74).

La formule chimique brute de la doxorubicine est $C_{27}H_{29}NO_{11}$ et sa masse moléculaire est de 543,52 g/mol (74).

La doxorubicine a une structure chimique particulière commune à tous les anthracyclines. On distingue deux parties :

- Une partie aglycone : composée d'un noyau tétracyclique hydrophobe formant quasiment un plan. Ce noyau est fonctionnalisé par des fonctions quinones et hydroquinones ainsi qu'une chaîne latérale.
- Un sucre aminé (daunosamine) rattaché à l'aglycone par le C7 (76).

Elle contient des fonctions acides dans les groupes phénoliques du cycle et une fonction basique dans le groupe amino du sucre. Par conséquent, elle est à la fois amphiphile et amphotère, ce qui entraîne sa liaison aux membranes cellulaires et aux protéines (77).

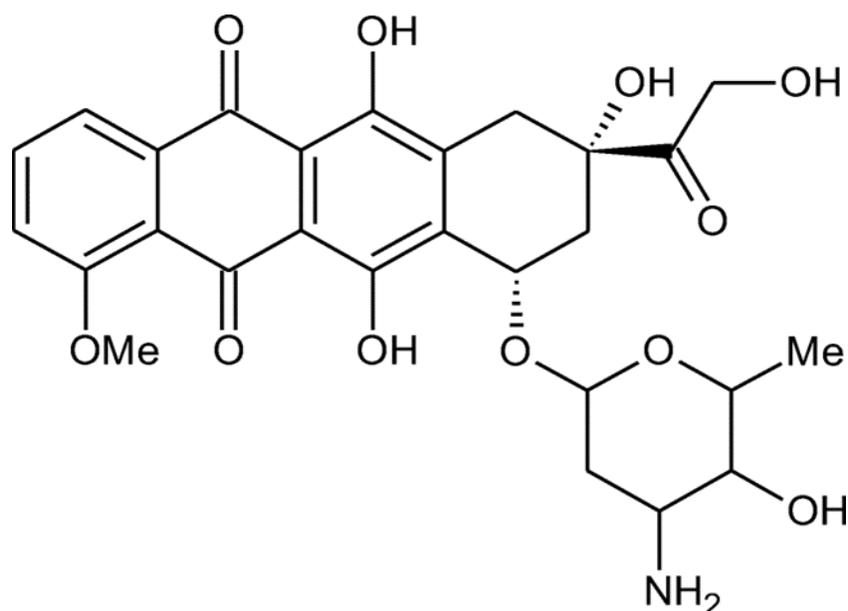


Figure 32: Structure chimique de la doxorubicine (78).

Son noyau anthracycline est responsable de ses propriétés optiques, et de la fluorescence intrinsèque de la molécule. Elle peut donc être facilement dosée en spectrophotométrie UV-visible. Sa distribution peut aussi être visualisée dans les tissus ou les cellules, grâce à l'imagerie de fluorescence (79). Cependant, la fluorescence de la doxorubicine dépend d'un certain nombre de facteurs qui doivent être pris en considération lors de l'interprétation des résultats des mesures de sa fluorescence (77).

2.4.3. Mécanisme d'action

La doxorubicine possède une large activité anticancéreuse en raison de mécanismes d'action multiple, dont l'inhibition de la topo-isomérase II, l'intercalation avec les polymérase de l'ADN et de l'ARN, la formation de radicaux libres et la fixation sur les membranes. Le mécanisme exact de l'activité antitumorale de la doxorubicine n'est pas connu (80).

Inhibition de la topo-isomérase II :

La doxorubicine est capable d'inhiber la topo-isomérase II. Cet enzyme nucléaire sépare les brins d'ADN lors des phases de transcription, de réplication et de réparation. La doxorubicine agit en stabilisant le complexe ADN-topoisomérase II et empêche le raccord entre les brins

d'ADN clivés, conduisant à une coupure définitive des brins d'ADN et à la mort de la cellule (73).

Intercalation avec les polymérase d'ADN et d'ARN :

La doxorubicine s'intercale à l'intérieur d'une paire de bases de la double hélice de l'ADN, elle provoque la détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ADN polymérase et des ARN polymérase. Ce phénomène inhibe la réplication de l'ADN (via le blocage des ADN polymérase) ainsi que sa transcription en ARN (via le blocage des ARN polymérase). Cette interruption du cycle cellulaire conduit à la mort de la cellule (74).

Formation des radicaux libres :

La doxorubicine est capable de générer des espèces réactives d'oxygène (ERO) en quantités supérieures à la capacité de détoxification de la cellule. Deux voies sont à l'origine de cette production :

- Via le cycle redox, avec la réduction monoélectrique enzymatique des fonctions quinones.
- La chélation d'ions métalliques (du fer par exemple)

Cette présence en surnombre de ERO va conduire à l'oxydation de composés cellulaires (lipides, protéines, ADN, ARN...) perturbant ainsi leurs structures et fonctions. Cette perte de fonction et la modification du statut oxydatif de la cellule conduira cette dernière à la mort (76).

2.5. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme liposomale de la doxorubicine

La doxorubicine existe sur le marché sous forme conventionnelle, et sous deux formes liposomales : une forme liposomale classique de première génération et une forme liposomale pégylée de deuxième génération.

Dans cette thèse, nous avons fait une comparaison entre le forme conventionnelle ADRIBLASTINE® et la forme liposomale non pégylée MYOCET®.

2.5.1. Présentation

2.5.1.1. Forme conventionnelle (ADRIBLASTINE®)

La doxorubicine en forme conventionnelle (ADRIBLASTINE®) est fabriquée par le laboratoire Pfizer, et commercialisée sous deux formes galéniques (solution injectable et lyophilisat) en flacon pour usage parentéral (perfusion) et intravésicale (instillée dans la vessie à l'aide d'un cathéter).



Figure 33: ADRIBLASTINE ® (81)

La solution injectable est une solution de chlorhydrate de doxorubicine et d'excipients (acide chlorhydrique, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables), conditionnée en flacon en verre ou en polypropylène. Sa conservation se fait au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C) pendant deux ans, mais après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement (82).

Le lyophilisat est une poudre de chlorhydrate de doxorubicine et d'excipients (parahydroxybenzoate de méthyle et lactose), conditionné en flacon en verre. Sa conservation se fait à une température ne dépassant pas 25°C, pendant deux ans. Mais après ouverture et/ou dilution et/ou reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement (83).

2.5.1.2. Forme liposomale (MYOCET®)

La forme liposomale (MYOCET®) est fabriquée par le laboratoire TEVA BV, dont les nanovecteurs utilisés sont des liposomes de première génération, d'environ 150 nm de diamètre, constitués de lécithine de jaune d'œuf (aussi appelée phosphatidylcholine) et de cholestérol (74).

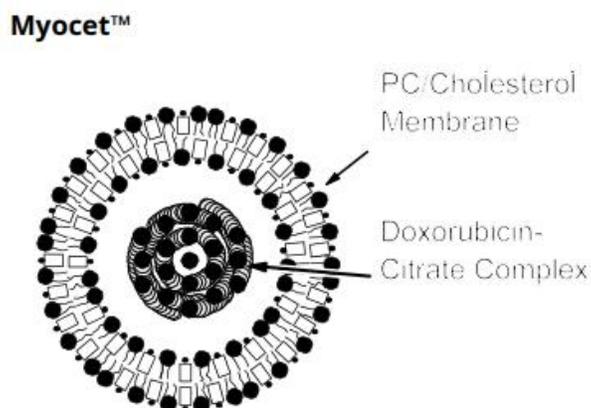


Figure 34: Structure de MYOCET® (84).

Il est présenté sous forme d'un ensemble de trois flacons en verre contenant séparément une poudre de chlorhydrate de doxorubicine, une dispersion liposomale et une solution tampon. L'étape de reconstitution correspond à l'encapsulation active de la doxorubicine dans les liposomes. Après reconstitution puis dilution, la solution obtenue est une dispersion liposomale pour perfusion IV contenant la doxorubicine encapsulée dans des liposomes (74).

Avant reconstitution, il est conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 18 mois (85).

Après reconstitution, sa stabilité d'utilisation physique et chimique a été démontrée jusqu'à 8 heures à 25°C et jusqu'à 5 jours entre +2°C et +8°C. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, et si la préparation a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, les durées et conditions de

conservation après la dilution, mais avant l'utilisation, ne doivent pas dépasser 24 heures entre +2° et +8 °C (85).



Figure 35: MYOCET® (86).

2.5.2. Indication

La doxorubicine est très utilisée dans les protocoles de chimiothérapie seule ou en association à d'autres agents cytotoxiques.

2.5.2.1. Forme conventionnelle (ADRIBLASTINE®)

Elle est utilisée dans la prise en charge de : cancers broncho-pulmonaires, cancer de l'estomac, cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer de la vessie, leucémies, lymphomes malins non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, sarcomes des os, sarcomes des tissus mous, tumeurs solides de l'enfant (87).

2.5.2.2. Forme liposomale (MYOCET®)

Elle est utilisée en association au cyclophosphamide (agent alkylant), est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte, en première ligne (85).

2.5.3. Pharmacocinétique

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la doxorubicine.

2.5.3.1. Forme conventionnelle (ADRIBLASTINE®)

Absorption :

La doxorubicine est administrée par voie intraveineuse, par définition sa biodisponibilité est de 100 % (74).

Distribution :

Elle quitte rapidement la circulation sanguine via un phénomène de diffusion, son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 70 %, et son volume de distribution est élevé ($1\,451 \pm 258$ L) ce qui représente une importante diffusion tissulaire, mais elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (74).

La doxorubicine diffuse au travers des membranes de manière passive par un mouvement de « flip-flop » (mouvement de bascule d'un lipide entre les deux feuillets de la membrane) (73).

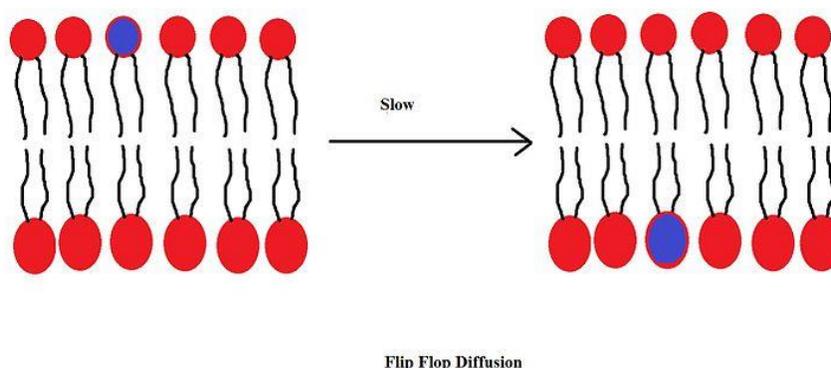


Figure 36: Mouvement de flip-flop ⁽⁸⁸⁾.

L'efflux de cette molécule en dehors des cellules peut se faire lorsque cette dernière possède des pompes d'efflux comme par exemple la pompe d'efflux P-gp au niveau des cellules intestinales. Cet efflux peut aussi être présent dans des cellules cancéreuses développant des mécanismes de résistance ou il est assuré par des transporteurs comme la P-gp, BCRP ou MRP1 (73).

Métabolisme :

La doxorubicine est rapidement métabolisée au niveau hépatique via le cytochrome P450 (3A4, 2D6), et son métabolite principal est le doxorubicinol, qui est un métabolite actif (74).

Élimination :

L'élimination de la doxorubicine est caractérisée par une élimination plasmatique triphasique (une phase initiale rapide, d'une demi-vie d'environ 5 minutes et une phase terminale lente) avec une demi-vie terminale d'environ 36 heures (74).

Environ 10% de la dose administrée sont excrétés dans les urines (sous forme inchangée) en l'espace de 5 jours. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, et de 40 à 50 % de la dose administrée sont récupérés dans la bile ou les selles (sous forme inchangée et sous forme de métabolites) en l'espace de 7 jours (74).

La clairance de la doxorubicine sous forme conventionnelle est de $46,7 \pm 9,6$ L/h (74).

2.5.3.2. Forme liposomale (MYOCET®)

Absorption :

L'administration se fait par voie intraveineuse. Il a été estimé que 85 à 93 % de la quantité totale de doxorubicine présente dans le plasma se trouve sous forme encapsulée dans les liposomes. Un faible pourcentage de la doxorubicine administrée est directement disponible sous forme libre, cette libération plasmatique précoce de doxorubicine s'explique d'une part par une déstabilisation des liposomes sous l'effet des conditions plasmatiques et d'autre part par l'action du système des phagocytes mononuclés sur ces liposomes de première génération (74).

Distribution :

A doses équivalentes, les concentrations plasmatiques de doxorubicine totale sont significativement plus élevées avec MYOCET® qu'avec ADRIBLASTINE®. Cependant, avec MYOCET®, la concentration en doxorubicine libre (non encapsulée par des liposomes) est plus faible qu'avec ADRIBLASTINE®, la majorité de la doxorubicine se trouvant encapsulée dans les liposomes (74).

Le volume de distribution de la doxorubicine totale est de $56,6 \pm 61,5$ L avec MYOCET® ce qui représente une diffusion tissulaire beaucoup moins importante qu'avec ADRIBLASTINE® (74).

Métabolisme :

Le métabolisme hépatique de la doxorubicine est plus lent avec MYOCET® qu'avec ADRIBLASTINE® et les concentrations plasmatiques maximales en doxorubicinol, le principal métabolite de la doxorubicine, sont observées plus tardivement (74).

Elimination :

Comme avec ADRIBLASTINE®, l'excrétion de la doxorubicine est principalement biliaire. La clairance de la doxorubicine totale est de $5,1 \pm 4,8$ L/h avec MYOCET®, ce qui représente une clairance beaucoup plus faible que celle mesurée avec la doxorubicine sous forme conventionnelle (74).

2.5.4. Efficacité et sécurité

La doxorubicine a été mise sur le marché en 1991 sous forme d'un lyophilisat et en 1992 sous forme d'une solution injectable, elle a plusieurs indications et elle est très utilisée en cancérologie. Cependant, elle entraîne différents effets indésirables notamment la cardiotoxicité qui peut entraîner une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), une insuffisance cardiaque congestive et la mort (89). Les mécanismes de cette cardiotoxicité ne sont pas entièrement compris, mais l'accumulation d'ERO induite par la doxorubicine et l'apoptose dans les cardiomyocytes semblent être importantes (89). La fréquence de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine chez les patients s'avère être liée à la dose, ce qui limite les doses cumulées que les patients peuvent recevoir, restreignant le potentiel thérapeutique du médicament (89). C'est la raison pour laquelle y a eu développement de deux autres formes galéniques, une forme liposomale pégylée en 1996 (CAELYX®), puis, une forme liposomale non pégylée en 2000 (MYOCET®).

2.5.4.1. Etude clinique 1

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée (menée par Batist et al) a été faite pour comparer l'association MYOCET®/cyclophosphamide (MC) à l'association doxorubicine/cyclophosphamide (DC) chez des patientes non traitées au préalable pour leur cancer du sein métastatique et n'ayant pas reçu, dans le cadre d'un traitement adjuvant, une dose cumulée de doxorubicine supérieure à 300 mg/m^2 (90,91).

Objectifs :

- Démontrer la non infériorité de l'association MC par rapport à l'association DC en termes de pourcentage de réponse globale. Le pourcentage de réponse globale dans le groupe MC ne devait pas être inférieur de 15% à celui observé dans le groupe DC pour conclure à la non infériorité.

- Démontrer la supériorité de l'association MC par rapport à l'association DC en termes de dose totale cumulée de doxorubicine reçue au moment de la 1ère toxicité cardiaque définie par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (90,91).

Méthode :

297 patientes (142 dans le groupe MC et 155 dans le groupe DC) ont été randomisés pour recevoir soit 60 mg/m² de MYOCET® soit de la doxorubicine conventionnelle, en association avec 600 mg/m² de cyclophosphamide, toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Environ 39% des patientes avaient une tumeur exprimant des récepteurs à l'œstrogène et 32% des récepteurs à la progestérone. Plus de patients du groupe MC (72%) que du groupe DC (60%) avaient des métastases viscérales. Environ 10% avaient été traitées par anthracyclines dans le cadre d'un traitement adjuvant, avec une dose médiane cumulée de 240 mg/m² (90,91).

Résultats :

-Le pourcentage de réponse globale a été de 43% dans les deux groupes. L'intervalle de confiance à 95% de la différence de pourcentages de réponse globale entre les deux groupes a été de : [-10% ; 12%] validant l'hypothèse de non-infériorité.

-Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de temps médian jusqu'à progression (5,1 mois dans le groupe MC et 5,5 mois dans le groupe DC, HR=1,03, IC95% = [0,80 ; 1,33]) et de survie globale (19 mois versus 16 mois, HR=1,04 IC95% = [0,77 ; 1,42]).

-Au total 6% (n=9/142) patientes du groupe MC et 21% (n=33/155) du groupe DC ont présenté une toxicité cardiaque. La dose médiane cumulée totale de doxorubicine estimée à l'apparition d'une toxicité cardiaque a été supérieure à 2 220 mg/m² dans le groupe MC et à 480 mg/m² dans le groupe DC, HR=4,82 IC95% = [2,26 ; 10,3], p=0,0001 (90,91).

Conclusion :

MYOCET® améliore l'indice thérapeutique de la doxorubicine en réduisant significativement la cardiotoxicité et offre une efficacité antitumorale comparable, lorsqu'il est utilisé en association avec le cyclophosphamide comme traitement de première intention du CSM (90,91).

Tableau 2: Comparaison entre les résultats de la 1ere étude clinique (MYOCET®/cyclophosphamide VS doxorubicine/cyclophosphamide)

	MYOCET® (60 mg/m ²) + Cyclophosphamide (600 mg/m ²)	Doxorubicine (60 mg/m ²) + Cyclophosphamide (600 mg/m ²)
Nombre de patientes	142	155
Réponse globale (%)	43	43
temps médian jusqu'à progression (mois)	5,1	5,5
Survie globale (mois)	19	16
Toxicité cardiaque (%)	6	21
Dosé médiane cumulée totale de doxorubicine estimée à l'apparition d'une toxicité cardiaque (mg/m ²)	>2 220	480

2.5.4.2. Etude clinique 2

L'objectif :

Une étude de phase III, randomisée (menée par Harris et al) a été fait pour comparer l'efficacité et la toxicité de la doxorubicine encapsulée dans des liposomes non pégylés (MYOCET®), et de la doxorubicine conventionnelle dans le traitement de première intention du cancer du sein métastatique (CSM) (92).

Méthodes :

Deux cent vingt-quatre patientes (224) atteintes de CSM et n'ayant reçu aucun traitement antérieur pour la maladie métastatique, ont été randomisés pour recevoir soit MYOCET 75mg/m² (n = 108) ou doxorubicine 75 mg/m² (n = 116) toutes les 3 semaines, dans l'absence de progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse. Les réponses ont été évaluées à l'aide des critères de l'Organisation mondiale de la santé et devaient durer au moins 6 semaines.

Le principal critère d'évaluation de l'innocuité était la cardiotoxicité, exprimée par une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (92).

Résultats :

L'âge médian était de 54 ans dans les deux groupes de traitement. Tous les facteurs pronostiques pertinents étaient équilibrés, à l'exception du fait qu'il y avait significativement plus de patientes positives pour les récepteurs de la progestérone dans le groupe traité par la doxorubicine.

-Le taux de réponse global était de 26 % dans les deux groupes de traitement.

-Le temps médian jusqu'à progression était de 2,9 mois sous MYOCET® contre 3,1 mois sous doxorubicine.

-La médiane de survie était de 16 mois versus 20 mois avec une tendance non significative en faveur de la doxorubicine (P = 0,09).

-Une cardiotoxicité définie par le protocole a été observée chez 13 % des patientes sous MYOCET® contre 29 % des patientes sous doxorubicine.

-La dose cumulée médiane de doxorubicine au début de la cardiotoxicité était de 785mg/m² sous MYOCET® contre 570mg/m² sous la doxorubicine (P = 0,0001 ; risque relatif = 3,56) (92).

Conclusion :

MYOCET® en monothérapie produit moins de cardiotoxicité que la doxorubicine, tout en offrant une activité antitumorale comparable (92).

Tableau 3: Comparaison entre les résultats de la 2eme étude clinique (MYOCET® VS Doxorubicine conventionnelle).

	MYOCET® (75 mg/m ²)	Doxorubicine (75 mg/m ²)
Nombre de patientes	108	116
Réponse globale (%)	26	26
temps médian jusqu'à progression (mois)	2,9	3,1
Survie globale (mois)	16	20
Toxicité cardiaque (%)	13	29
Dosé médiane cumulée totale de doxorubicine estimée à l'apparition d'une toxicité cardiaque (mg/m ²)	785	570

D'autres études précliniques indiquent que l'accumulation de MYOCET® dans le tissu tumoral est plus persistante et omniprésente que celle de la doxorubicine conventionnelle. De plus, MYOCET® est ciblé loin du cœur, ce qui réduit la cardiotoxicité sans compromettre l'efficacité antitumorale (93).

2.6. Résultats et discussion

	Forme conventionnelle ADRIBLASTINE®	Forme liposomale MYOCET®
Présentation	Forme conventionnelle sous deux formes galéniques (solution injectable et lyophilisat).	Forme liposomale non pégylée sous forme de trois flacons à reconstitué (poudre de chlorhydrate de doxorubicine, une dispersion liposomale et une solution tampon).
	La solution injectable est conservée au réfrigérateur (entre +2°C et + 8°C) pendant 24 mois.	Avant reconstitution, il est conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 18 mois.
	Le lyophilisat est conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant deux ans.	Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, il doit être utilisé immédiatement.
	Les deux sont utilisées immédiatement après ouverture / reconstitution.	

Indication		Différents types de cancers (broncho-pulmonaires, de l'estomac, du sein, de l'ovaire, de la vessie, leucémies, lymphomes malins non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, sarcomes des os, sarcomes des tissus mous, tumeurs solides de l'enfant).	Cancer du sein métastatique en association au cyclophosphamide.
Pharmacocinétique	Volume de distribution	1 451 ± 258 L	56,6 ± 61,5 L
	Clairance	46,7 ± 9,6 L/h	5,1 ± 4,8 L/h
Efficacité		Activité antitumorale comparable.	
Sécurité		MYOCET® améliore l'index thérapeutique de la doxorubicine en réduisant significativement la cardiotoxicité.	

La forme conventionnelle (ADRIBLASTINE®) et la forme liposomale (MYOCET®) de la doxorubicine existent sous forme de poudre à reconstituer pour perfusion IV, l'ADRIBLASTINE® existe aussi sous forme de solution injectable, et elle peut être utilisée en intra-vésicale. Concernant les conditions de conservation, le lyophilisat d'ADRIBLASTINE® se conserve à une température ne dépassant pas 25°C pendant deux ans, la solution injectable d'ADRIBLASTINE® et le MYOCET® se conservent tous les deux au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant deux ans pour l'ADRIBLASTINE® et un an et demi pour le MYOCET® ; après ouverture et/ou reconstitution, toutes les formes doivent être utilisées immédiatement.

Le MYOCET® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique de la femme adulte en première ligne en association au cyclophosphamide (agent alkylant), alors que l'ADRIBLASTINE® est indiqué dans différents types de cancers. L'indication commune entre les deux formes est le cancer du sein.

Selon les études cliniques qui ont été menées, les deux formes présentent une efficacité antitumorale comparable. En revanche, la forme liposomale est moins cardiotoxique que la forme conventionnelle, car l'encapsulation de la doxorubicine dans les liposomes permet de modifier ses caractéristiques pharmacocinétiques et conduit à un meilleur ciblage, à une meilleure pénétration dans les tissus tumoraux et une moindre accumulation au niveau myocardique.

3. Les antalgiques : Morphine

3.1. La douleur

On définit la douleur comme étant : « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle. » (94).

Selon l'OMS « La douleur est toujours subjective. Chaque individu apprend à quoi s'applique le terme en raison d'expériences liées à des blessures du début de la vie. C'est indiscutablement une sensation ressentie dans une ou des parties du corps, toujours désagréable, et qui, de ce fait, est une expérience émotionnelle » (95).

La douleur vu sa subjectivité et sa variabilité selon les individus, elle ne peut pas être mesurée objectivement (comme c'est le cas de la température), mais il existe certains outils qui ont été développés afin d'aider à évaluer son intensité et de suivre son développement tel que : l'échelle visuelle analogique (EVA), des questionnaires qui permettent de décrire la nature de la douleur... (96).

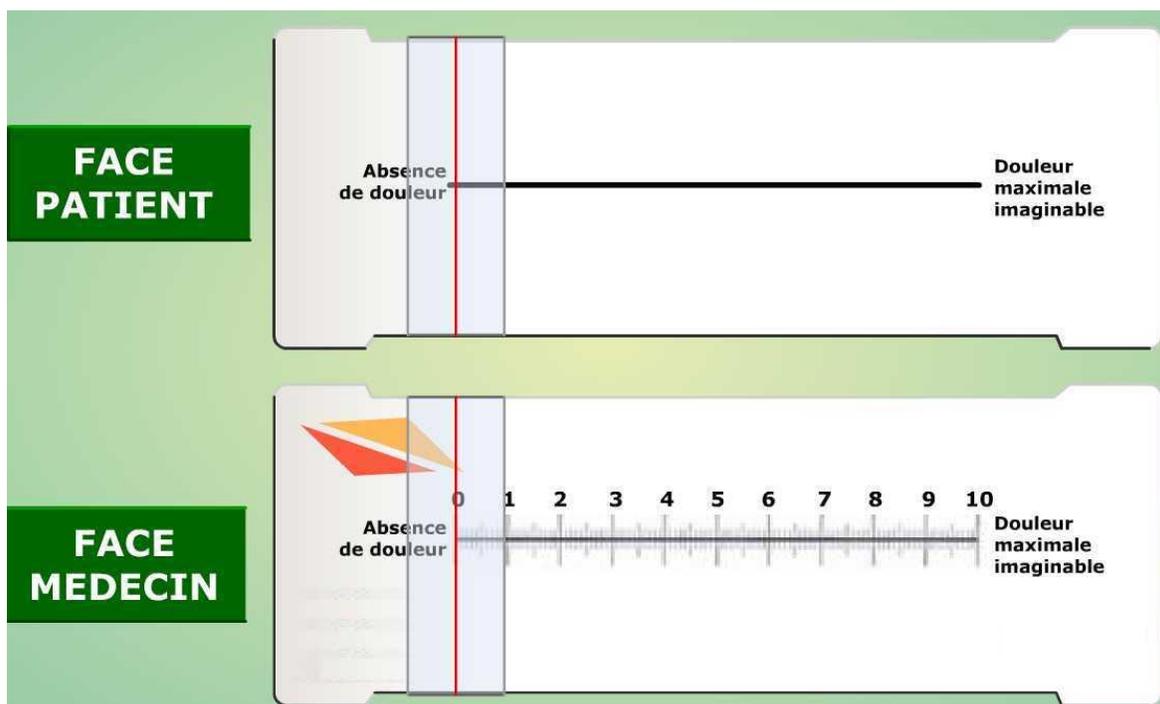


Figure 37: Echelle visuelle analogique de la douleur ⁽⁹⁷⁾.

On peut classer la douleur en : douleur aiguë qui dure moins de 3 mois et une douleur chronique qui persiste ou réapparaît pendant plus de 3 mois (94).

Le choix de l'antalgique à utiliser dépend de l'intensité de la douleur, du mécanisme (douleur par excès de nociception, neurogène et psychogène), de sa localisation ainsi que le patient lui-même (96).

Le corps a son propre système de régulation de la douleur, c'est le système des opioïdes endogènes qui est essentiel à la régulation de diverses fonctions physiologiques, comme le soulagement de la douleur (analgésie), l'induction d'euphorie, la résilience au stress (98). Ce système est constitué de :

Récepteurs opioïdes : qui sont largement distribués dans le SNC ainsi que plusieurs tissus périphériques et ils sont représentés par trois types de récepteurs : mu, delta et kappa. Ils sont répartis dans le corps de la manière suivante : les récepteurs mu au niveau du thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire, les delta surtout au niveau du cortex, le striatum et les noyaux du pont, et enfin les kappa qui se trouvent surtout dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire.

Peptides opioïdes endogènes : c'est les ligands des récepteurs précédents, représentés par les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Leur fixation sur les récepteurs opioïdes va engendrer des effets inhibiteurs : diminution de la synthèse d'AMPc, de l'activité des canaux Ca^{2+} voltage-dépendant et ouverture de canaux K^{+} (99).

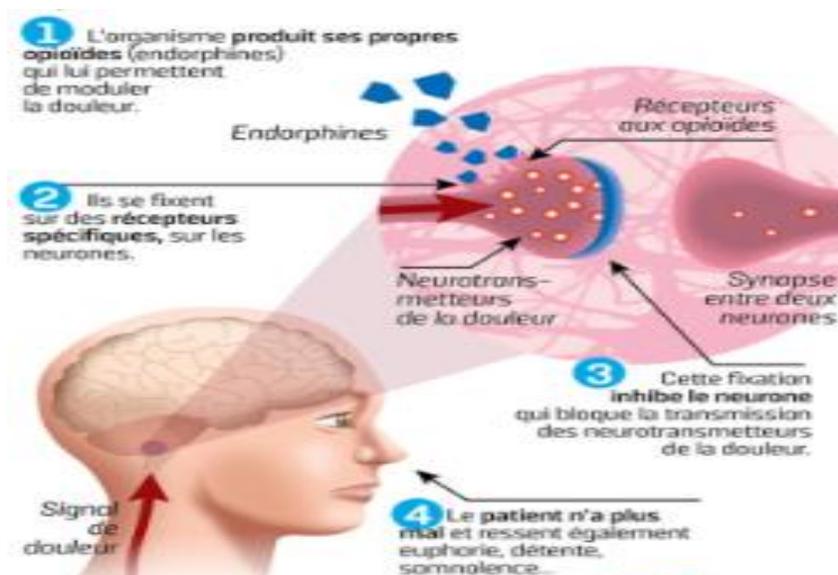


Figure 38: Effet des opioïdes endogènes ⁽¹⁰⁰⁾.

3.2. Traitement de la douleur

La prise en charge de la douleur est assurée par les antidouleurs appelés aussi antalgiques. Les antalgiques sont classifiés en 3 classes (paliers) selon leur puissance et l'intensité de la douleur. Cette classification a été élaborée dans le cadre de la prise en charge des douleurs cancéreuses et elle se présente comme suit (95) :

Antalgiques de palier 1 (non opioïdes) : utilisés pour les douleurs légères comme le paracétamol et les AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens) (101).

Antalgiques de palier 2 (opioïdes faibles) : pour les douleurs modérées à sévères ou pour la prise en charge des douleurs non soulagées par les antalgiques de palier 1, on y trouve la codéine et le tramadol (101).

Antalgiques de palier 3 (opioïdes forts) : pour la prise en charge des douleurs sévères ou rebelles aux autres antalgiques, tel que : fentanyl, buprénorphine, méthadone et la morphine qui fera l'objet de notre étude (101).

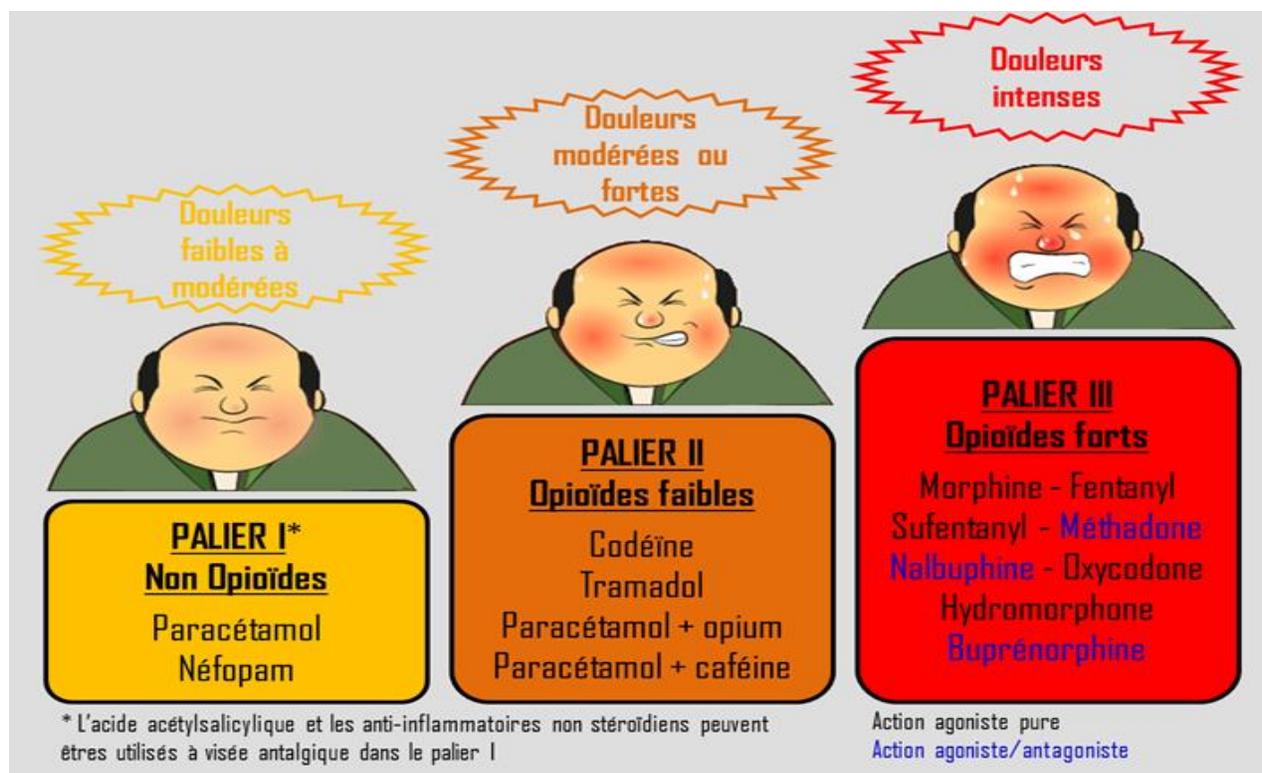


Figure 39: Les trois paliers d'antalgiques ⁽¹⁰²⁾.

3.3. La morphine

3.3.1. Définition et historique

La morphine a été découverte en 1804 par Seguin, Courtois et Derosne (103), c'est le principal alcaloïde du pavot (*Papaver somniferum*) dont le latex une fois recueilli et séché donne l'opium (95). Le terme « opium » désigne un mélange d'alcaloïdes provenant de la graine de pavot. Il convient de préciser que les alcaloïdes naturels tels que la morphine et la codéine sont appelés les opiacés (104).

Le terme opioïde est largement utilisé pour décrire tous les composés qui agissent sur les récepteurs opioïdes (104).



Figure 40: Pavot à opium (*Papaver somniferum*) ⁽¹⁰⁵⁾.

3.3.2. Structure et propriétés physico-chimiques

La morphine consiste en cycles benzéniques avec un groupement hydroxyle en position 3 et un autre en position 6 et un atome d'azote tertiaire, sa formule générale est : $C_{17}H_{19}NO_3$ (104).

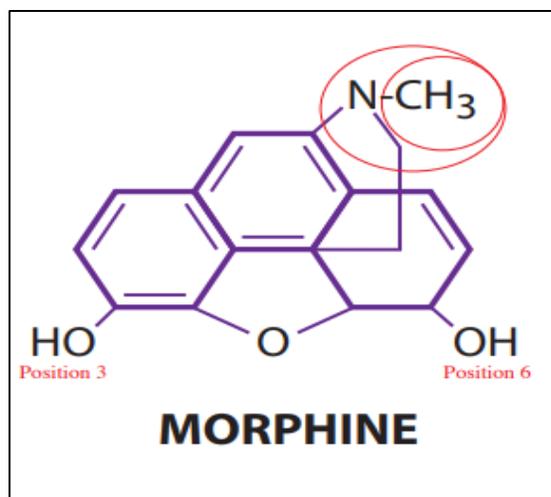


Figure 41: Structure chimique de la morphine ⁽¹⁰⁴⁾.

Les deux groupes hydroxyles peuvent être convertis en éthers ou esters. Par exemple, la codéine c'est de la morphine qui est O-méthylée à la position 3. La forme tertiaire de l'azote semble cruciale pour l'analgésie de la morphine ; en rendant cet azote quaternaire, l'analgésie diminue considérablement car il ne peut pas traverser le système nerveux central. Des changements sur le groupe méthyle de l'azote diminueront également l'analgésie, créant des agonistes partiels comme la nalorphine (104).

La morphine est optiquement active, et seul l'isomère lévogyre qui est analgésique (104).

Les opioïdes ont été classés par la DEA (Drug Enforcement Agency) en 4 classes chimiques à savoir les phénanthrènes dont la morphine fait partie. La morphine possède un groupement hydroxyle en position 6, ce qui rend la présence de nausées plus importantes avec elle comparée à d'autres molécules de cette classe (104).

3.3.3. Indication

C'est un antalgique puissant qui est utilisé dans le traitement des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques plus faibles notamment les douleurs cancéreuses (106).

3.3.4. Mécanisme d'action

Les opioïdes ont été utilisés des milliers d'années pour le traitement de la douleur. Les anciens registres de papyrus égyptiens ont rapporté l'usage de l'opium pour soulager la douleur. En 1973, Candace Pert, a utilisé la morphine radioactive pour évaluer l'emplacement de son site d'action, et a trouvé étonnamment que le médicament s'est attaché à des zones très spécifiques du cerveau surnommé « récepteurs de la morphine » (104).

Ces récepteurs mentionnés précédemment sont les récepteurs mu-opioïdes, ce qui fait de la morphine un agoniste de ces récepteurs (104) (préférentiellement mais elle se lie aussi aux récepteurs kappa), et c'est la liaison à ces récepteurs au sein du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP) qui va être à l'origine de la plupart de ses effets analgésiques. L'effet de la morphine est l'activation des voies inhibitrices descendantes du SNC ainsi que l'inhibition des neurones afférents nociceptifs du SNP, ce qui entraîne une réduction globale de la transmission nociceptive de la douleur (107).

Tableau 4 : Les effets cliniques de la liaison de la morphine aux récepteurs opioïdes mu ⁽¹⁰⁸⁾

Les récepteurs opioïdes	Effet clinique	Molécules ayant une préférence de liaison à ces récepteurs
mu(μ)	Analgésie, dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, myosis, constipation, euphorie.	Morphine, fentanyl, alfentanyl, sufentanyl.

3.4. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme nanocristalline de la morphine

La morphine est commercialisée sous plusieurs formes (orales, IV ...), il est à préciser que la forme orale se présente sous forme à libération immédiate, prolongée et une nano forme à libération prolongée. Dans cette thèse nous allons comparer entre 2 formes orales à libération prolongée de sulfate de morphine : la forme conventionnelle (MS CONTIN®), et la forme nano (AVINZA®).

3.4.1. Présentation

3.4.1.1. Forme conventionnelle (MS CONTIN®)

C'est la forme à libération prolongée (LP) fabriquée par Purdue Pharma LP, commercialisée sous le nom MS CONTIN® (comprimé enrobé de sulfate de morphine) que nous allons aborder (109).



Figure 42: MS CONTIN® ⁽¹¹⁰⁾.

La conservation se fait à 25°C (les écarts autorisés sont entre 15° et 30°C) (109).

Il est évident que les préparations de comprimés à libération prolongée par incorporation de polymères appropriés peuvent contrôler le taux de libération du médicament. En outre, la préparation de matrices hydrophiles, hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) en particulier, est la technique la plus populaire employée dans le contrôle de la libération de médicaments (109).

Cette forme a été conçue pour palier au problème de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) courte de la morphine qui est de 1.5 h à 2.5 h (109).

Une étude a démontré que les comprimés de morphine à libération prolongée administrés toutes les 12 heures ont pu remplacer la morphine à libération immédiate administrée toutes les 4 heures, et c'est Yue et al qui ont démontré cela par l'étude suivante (111) :

3.4.1.1.1. Etude clinique

Méthodes :

L'étude a été menée sur 567 personnes dont 369 hommes et 198 femmes, âgées entre 65-90 ans avec une moyenne d'âge de 72,6 ans, avec douleur cancéreuse, 67,4 % avec douleur intense, 28,2 % avec douleur modérée, 4,4 % avec douleur légère, qui ont reçu le chlorhydrate de morphine. La dose initiale recommandée était de 30 mg toutes les 12 heures, puis la dose a été réglée en fonction des effets jusqu'à l'obtention d'une analgésie idéale. Tous les patients ont été invités à noter les crises de douleur, la qualité de vie et tout effet secondaire du traitement (111).

Résultat :

- L'intensité moyenne de la douleur (mesurée par échelle numérique) au départ était à 7.0 +/- 1.8. Les jours 1, 5, 10, 15, 20, 25 et 30, les scores moyens de douleur ont été réduits à 4.6 +/- 2.6, 2.8 +/- 1.8, 2.7 +/- 1.8, 2.6 +/- 1.7, 2.5 +/- 1.6, 2.3 +/- 1.4 et 2.2 +/- 1.4 respectivement.
- Le taux de mauvaise qualité de vie chez les patients était de 90,5 % avant le traitement, et de 56,8 % et 49,6 % respectivement au 15e et au 30e jour.
- L'incidence des effets secondaires était de 35,6 % au jour 1 et de 15,1 % au jour 30. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la constipation (14,3 %), les nausées (13,4 %), les vertiges

(3,4 %), les vomissements (2,8 %), la somnolence (0,7 %), la dysurie (0,4 %), les symptômes mentaux (0,2 %) et la dépression respiratoire (0,2 %).

-Un pourcentage de 68.4% de ces patients ont préféré la poursuite du traitement à libération prolongée à l’hydrochlorure de morphine (111).

Conclusion :

Le traitement oral au chlorhydrate de morphine à libération prolongée pour les patients souffrant de douleurs cancéreuses est efficace, sûr et pratique, et peut améliorer la qualité de vie. Le dosage habituel est de 120 mg ou moins par jour (111).

Tableau 5 : Etude prouvant la sécurité et l’efficacité de chlorhydrate de morphine (une forme LP).

	Avant le traitement	Après traitement par chlorhydrate de morphine	
Nombre de personnes	567	567	
L’intensité moyenne de la douleur (mesurée par échelle analogue visuelle)	7.0 +/- 1.8	J1	4.6 +/- 2.6
		J5	2.8 +/- 1.8
		J10	2.7 +/- 1.8
		J15	2.6 +/- 1.7
		J20	2.5 +/- 1.6
		J25	2.3 +/- 1.4
		J30	2.2 +/- 1.4
Mauvaise qualité de vie (%)	90.5%	J15	56.8
		J30	49.6
Incidence d’effets secondaire (%)	/	J1	35.6
		J15 et J30	15.1

À l’heure actuelle, il existe plusieurs préparations orales à libération prolongée de morphine avec des intervalles de dosage recommandés de 12 ou 24 h, parmi lesquelles on trouve le sulfate de morphine MS CONTIN® qui se présente sous plusieurs dosages (15, 30, 60,100 et 200 mg) pris deux fois par jour espacées de 12h (les doses 100 mg et 200mg sont réservées aux patients présentant une tolérance aux opioïdes) (112).

3.4.1.2. Forme nanocristalline (AVINZA®)

La forme nano AVINZA® qui est aussi une forme à libération prolongée fabriquée par le laboratoire Alkermes pour le laboratoire Pfizer, elle se présente sous forme de nano cristaux de

sulfate de morphine en bille (ou perles) de 1 à 2 mm de diamètre enfermé dans une gélule, à prendre une fois par jour (l'effet dure jusqu'à 24h). Cette formulation utilise la technologie SODAS (Spheroidal Oral Drug Absorption System) pour produire la libération prolongée de la morphine (la technologie SODAS sera expliquée dans la pharmacocinétique d'AVINZA®) (113).

AVINZA® se présente sous plusieurs dosages : 30 mg, 45mg, 60 mg, 75mg, 90 mg, 120 mg à prendre une fois par jour (114).



Figure 43: AVINZA ® (115,116).

La conservation se fait à une température de 25°C ; les écarts autorisés sont entre 15° et 30°C (113).

3.4.2. Pharmacocinétique

3.4.2.1. Forme conventionnelle (MS CONTIN®)

Absorption :

Après l'administration orale de MS CONTIN ®, environ 50% du pourcentage de la morphine qui atteindra le compartiment central intact l'atteint en moyenne après 1h et 30 min (alors qu'avec la forme immédiate c'est à 30 min) (112).

Due à son métabolisme hépatique et intestinale uniquement 40% de la dose administrée atteint le cerveau (112).

Distribution :

Le volume de distribution (Vd) pour la morphine MS CONTIN® est d'environ 4 litres par kilogramme. Une fois absorbée, la morphine est distribuée aux muscles squelettiques, reins, foie, tractus intestinal, poumons, rate et le cerveau. La morphine traverse également les membranes placentaires et a été trouvée dans le lait maternel (112).

Métabolisme :

Bien qu'une petite fraction (moins de 5 %) de morphine soit déméthylée, la quasi-totalité de la morphine est convertie en glucuronides de 3 et 6 (M3G et M6G). M3G présente la concentration plasmatique la plus élevée après administration orale et possède aucune activité analgésique significative alors M6G, tout en possédant une activité analgésique, est présent dans le plasma à faibles concentrations (112).

Elimination :

L'élimination de la morphine se produit principalement sous forme d'excrétion rénale de morphine-3- glucuronide. Une petite quantité du conjugué glucuronide est excrétée dans la bile, et il y a un certain recyclage entérohépatique mineur. Comme avec n'importe quel médicament, la prudence doit être prise pour protéger contre l'accumulation imprévue si la fonction rénale et/ou hépatique est gravement altérée (112).

3.4.2.2. Forme nanocristalline (AVINZA®)***Absorption :***

Les gélules d'AVINZA® contiennent 2 composantes : celle à libération immédiate et une autre à libération prolongée repartit en bille (perles) à l'intérieur de la gélule (113).

La composante à libération prolongée utilise la technologie SODAS (Spheroidal Oral Drug Absorption System) (113).

Une fois ces gélules sont ingérées vont libérer les perles contenant la morphine, approximativement 10% de la dose ingérée est immédiatement prête à l'absorption alors que les 90% restantes sont libérées en continue pendant 24h (113).

Cette libération prolongée est expliquée par le fait que les perles (SODAS) sont constituées de noyau inactif, une couche de morphine et une couche externe de polymères (qui est la base du mécanisme de libération prolongée). Le liquide gastrique est attiré par osmolarité vers le noyau du SODAS ce qui va entraîner la dissolution de la morphine et le gonflement de la couche de polymères ce qui va créer des pores au sein de celle-ci. Le taux de diffusion de la morphine est régi par son gradient de concentration et le diamètre des pores précédemment mentionnés (113).

Le résultat final est un efflux continu de morphine à travers des pores à vitesse contrôlée, sur une période de 24 heures (113).

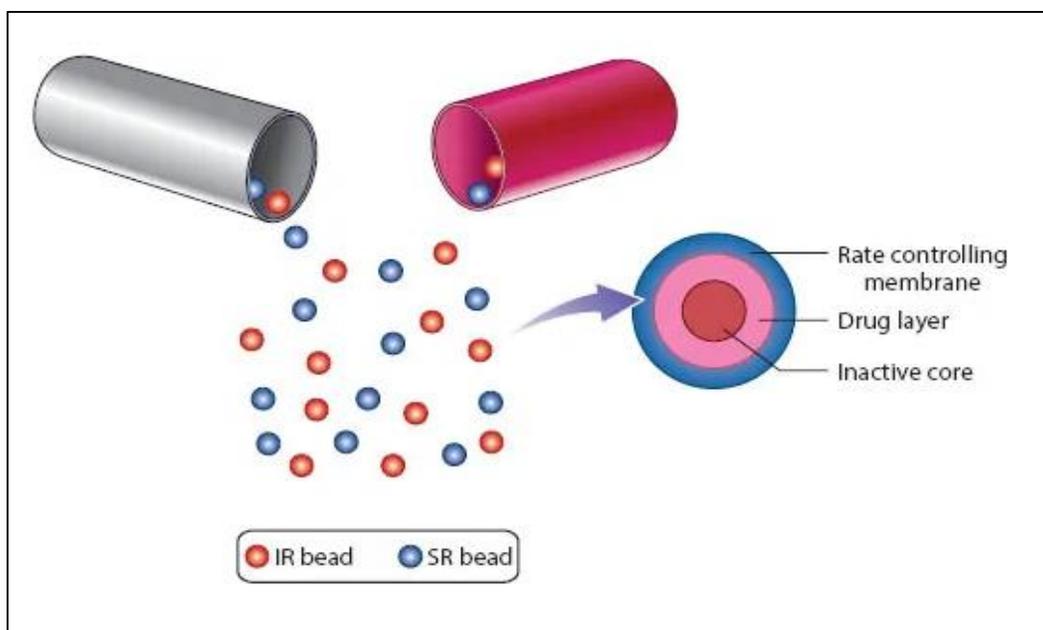


Figure 44: Schéma représentatif d'une gélule multiparticulaire et du système SODAS (IR : immediate release : libération immédiate - SR : sustained release : libération prolongée)
(117).

Distribution :

Une fois absorbée, la morphine est distribuée aux muscles squelettiques, aux reins, au foie, au tractus intestinal, aux poumons, à la rate et au cerveau (114).

Le principal site d'action est le SNC, seules de petites quantités traversent la barrière hémato-encéphalique. La morphine traverse également les membranes placentaires et a été trouvée dans le lait maternel (114).

Le volume de distribution de la morphine AVINZA® est environ 1 à 6 L/kg, et la morphine est liée de façon réversible aux protéines plasmatiques à un pourcentage de 20 à 35 % (114).

Métabolisme :

Les principales voies du métabolisme de la morphine comprennent la glucurono-conjugaison pour produire des métabolites tels que la morphine-3-glucuronide M3G (environ 50 %) et le morphine-6-glucuronide M6G (environ 5 à 15 %). Une petite fraction (moins de 5 %) de la morphine est déméthylée. Il a été démontré que le M6G a une activité analgésique mais qu'il traverse mal la barrière hémato-encéphalique, tandis que le M3G n'a pas d'activité analgésique significative (114).

Elimination :

Environ 10 % de la dose de morphine est excrétée telle quelle dans les urines. L'élimination de la morphine se fait principalement par métabolisme hépatique en métabolites M3G et M6G qui sont ensuite excrétés par voie rénale. Une petite quantité de ces métabolites est excrétée dans la bile. 7 à 10% de la morphine administrée est excrétés dans les selles. La clairance plasmatique moyenne de la morphine chez l'adulte est d'environ 20 à 30 ml/minute/kg (114).

3.4.3. Efficacité

La morphine est considérée comme le prototype de tous les opioïdes purs (agonistes des récepteurs mu) utilisés pour la gestion de la douleur sévère (118). Le but de la thérapie analgésique chronique est d'obtenir une suppression continue de la douleur. Cela nécessite l'administration régulière d'analgésiques, la dose suivante étant administrée avant que les effets de la dose précédente ne se dissipent. Dans ce cas, la morphine à libération immédiate qui est administrées en moyenne toutes les 3 à 4h, peut interrompre le sommeil et mener à la non-observance thérapeutique. C'est pour cela que la forme conventionnelle MS CONTION® a été conçue. Elle permet de maintenir des taux de morphine plasmatique efficaces tout au long d'un intervalle de 12 heures. Le schéma posologique de 12 heures est bénéfique en termes de fréquence d'administration réduite avec laquelle les concentrations plasmatiques de morphine varient moins, une caractéristique qui peut être importante sur le plan clinique pour déterminer l'ampleur du soulagement de la douleur et l'incidence ou la gravité des effets indésirables (119).

Bien que l'administration deux fois par jour de morphine par voie orale représente un avantage thérapeutique important par rapport à la morphine à libération immédiate de 4 heures, une réduction supplémentaire de la fréquence d'administration devrait réduire la fluctuation des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, avec une plus grande commodité pour le patient et l'observance améliorée (119).

On définit l'état d'équilibre (steady-state) comme étant un état dans lequel les concentrations de médicaments restent constamment dans les limites thérapeutiques pendant de longues périodes. Après l'administration répétée d'un médicament, un état d'équilibre est atteint lorsque la quantité de médicament éliminée dans l'unité de temps est égale à la quantité de médicament qui atteint la circulation systémique dans l'unité de temps. L'état d'équilibre est atteint en cinq demi-vies environ ($5t_{1/2}$) tout en sachant que la demi-vie $t_{1/2}$ représente le temps nécessaire pour réduire à 50 % la concentration plasmatique du médicament (120).

L'atteinte de l'état d'équilibre est généralement nécessaire pour une prise en charge pharmacologique efficace des maladies car des concentrations inférieures aux limites thérapeutiques pourraient ne pas permettre de traiter la maladie, et les concentrations supérieures pourraient entraîner une toxicité (120).

Une étude pharmacocinétique à l'état d'équilibre comparant des doses d'AVINZA® administrées une fois par jour à des doses de MS CONTIN® administrées deux fois par jour, elle a révélé qu'AVINZA® produisait des concentrations de morphine maximales plus faibles et minimales plus élevées par rapport au MS CONTIN®, ce qui a entraîné une réduction de la fluctuation entre le pic et le creux sur une période de 24 heures. On observe dans les profils de concentration plasmatique moyenne en fonction du temps de la morphine qui sont présentés dans la figure 45, que le médicament conventionnel produit deux fluctuations distinctes de pic à creux, tandis que la forme nano a affiché un profil plus proche du plateau avec une libération initiale rapide de morphine (118).

Ces données font qu'AVINZA® administrée une fois par jour fournit des concentrations de morphine plus stables sur une période de 24 heures que le MS CONTIN® administré deux fois par jour (118).

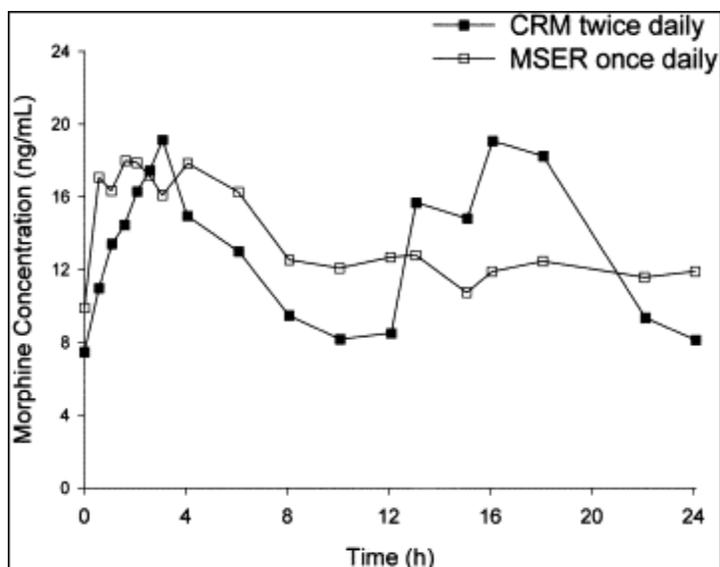


Figure 45: Représentation graphique des concentrations de morphine à l'état d'équilibre en fonction du temps pour des patients souffrant de douleurs chroniques modérées à sévères.

(CRM = controlled release morphine (MS CONTIN®) et MSER = morphine sulfate extended release (AVINZA®) ⁽¹¹⁸⁾).

Basée sur les données de l'étude précédente, une autre étude a été menée :

3.4.3.1. Etude clinique 1

Objectif :

Comparer l'efficacité et la sécurité d'AVINZA®, MS CONTIN® et un placebo (121).

Méthodes :

Etude en double aveugle sur une période de 4 semaines sur 295 patients dont 184 femmes et 111 hommes, âgés d'au moins 40 ans, souffrant de douleur d'ostéo-arthrite qui ont été divisés en 4 groupes qui ont reçu 4 traitements : AVINZA® le matin (73 patients), AVINZA® le soir (73 patients), MS CONTIN® (76 patients) et le placebo (73 patients). Afin de garder l'étude en aveugle tous les patients ont pris 2 comprimés matins et soirs, une qui représentait AVINZA® et l'autre MS CONTIN® (vu que les comprimés d'AVINZA® et MS CONTIN® ne sont pas identiques, le placebo des deux médicaments ont été conçus pour leur ressembler) comme l'explique le tableau suivant :

Tableau 6 : Administration des différentes doses de médicament pour l'étude double aveugle

Le traitement du groupe	Dose du matin	Dose du soir	Dose quotidienne totale de morphine
AVINZA® le matin	-30 mg AVINZA® -Placebo MS CONTIN®	- Placebo AVINZA® - Placebo MS CONTIN®	- 30 mg
AVINZA® le soir	-Placebo AVINZA® -Placebo MS CONTIN®	-30 mg AVINZA® -Placebo MS CONTIN®	-30 mg
MS CONTIN®	-15 mg MS CONTIN® -Placebo AVINZA®	-15 mg MS CONTIN® -Placebo AVINZA	-30 mg
placebo	- Placebo AVINZA® - Placebo MS CONTIN®	- Placebo AVINZA® - Placebo MS CONTIN®	-Aucune

Résultats :

Sur la douleur :

- Dans l'ensemble les molécules actives ont entraîné une réduction statistiquement significative de la douleur par rapport à l'état initial, AVINZA® le matin (17 %), le soir (20 %) et MS CONTIN® deux fois par jour (18 %) comparativement au placebo (4 %).
- Des diminutions de l'intensité de la douleur ont été observées dans tous les groupes de traitement dès la première semaine et des réductions supplémentaires de la douleur ont été observées tout au long de la période de 4 semaines par rapport aux valeurs initiales.

Sur le sommeil :

- Les groupes de traitements actifs (AVINZA® et MS CONTIN®) ont amélioré d'avantage toutes les mesures du sommeil que le placebo.
- Les patients recevant AVINZA® QAM (le matin) ont montré une amélioration statistiquement significative de la qualité globale du sommeil par rapport à ceux recevant MS CONTIN® (semaines 1 et 4).
- Une diminution de réveils nocturnes et matinaux à cause de la douleur observée avec AVINZA® et MS CONTION® par rapport au placebo sans différence statistiquement significative entre les deux formes actives (121).

Conclusion :

Des réductions significatives et comparables de l'intensité de la douleur ont été observées dans les groupes AVINZA® et MS CONTIN® malgré la faible dose quotidienne de morphine (30 mg par jour) administrée dans l'essai en double aveugle.

Des troubles du sommeil apparaissent chez 50 à 70 % des patients souffrant de douleurs chroniques. Un mauvais sommeil peut entraîner une augmentation de la douleur, de l'incapacité physique et des troubles psychologiques qui accompagnent la douleur chronique. L'essai en double aveugle a démontré qu'AVINZA® et MS CONTIN® amélioraient toutes les mesures du sommeil évaluées par rapport au placebo ; cependant, les améliorations les plus importantes des mesures du sommeil ont été constatées chez les patients traités avec AVINZA® prise le matin. Le mécanisme pharmacologique de cette amélioration de qualité de sommeil reste inconnu (121).

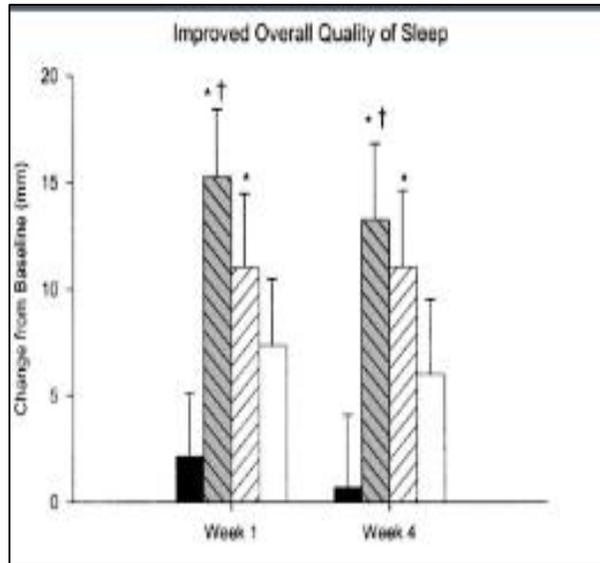


Figure 46: Représentation de la qualité globale de sommeil entre les quatre traitements en fonction du temps. (AVINZA® QAM : AVINZA® le matin - AVINZA® QPM : AVINZA® le soir - MSC : MS CONTIN®) (121).

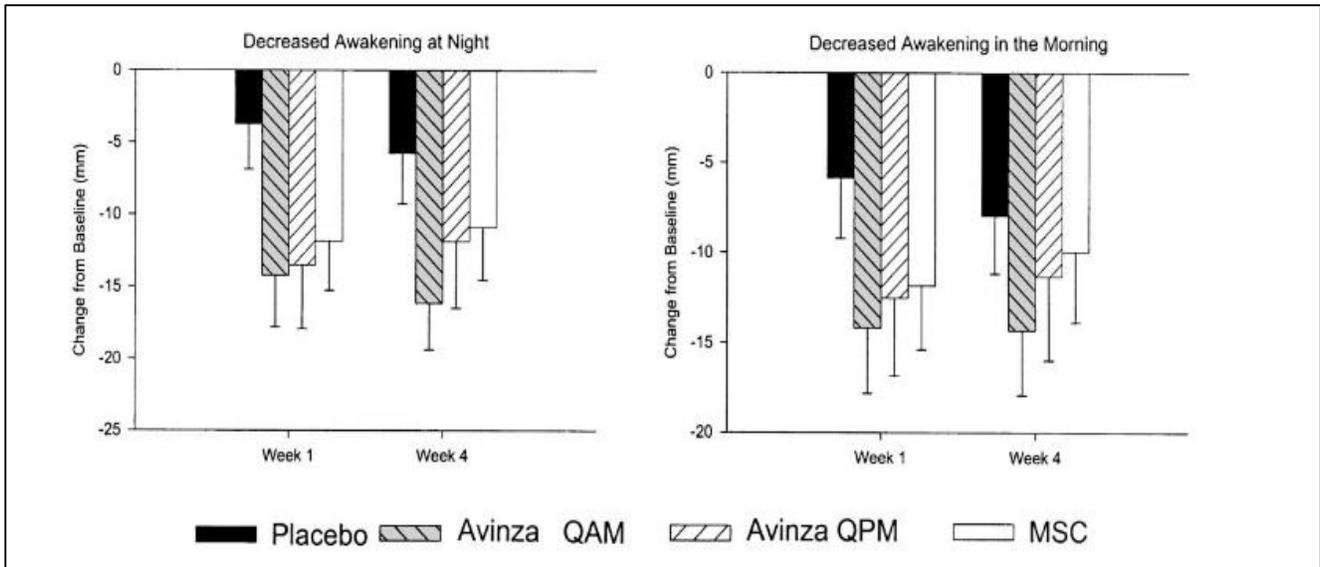


Figure 47: Représentation de la diminution des réveils nocturnes et matinaux entre les quatre traitements (les valeurs négatives veulent dire une amélioration) (121).

Tableau 7: Etude comparative d'efficacité entre les quatre traitements.

	AVINZA® matin	AVINZA® Soir	MS CONTIN®	Placebo
Nombre de personnes	73	73	76	73
Réduction de la douleur (%)	17	20	18	4
Mesures de sommeil (en mm : 0 à 100 mm)	Améliorées par tous les traitements actifs par rapport au placebo, avec une amélioration significative de qualité globale de sommeil avec AVINZA® matinale.			

3.4.4. Sécurité

La dépression respiratoire est le principal risque de toutes les préparations à base de morphine, y compris les deux molécules que nous avons étudié dans cette thèse. Une dépression respiratoire a été rapportée lors de l'utilisation d'opioïdes à libération modifiée, même lorsqu'ils sont utilisés conformément aux recommandations (114). Cette dépression respiratoire est due à l'effet de la morphine sur le noyau d'accumbens du tronc cérébral (122).

D'autres effets sur les systèmes gastro-intestinal et génito-urinaire comprennent, une diminution de la motilité intestinale avec constipation, une stimulation directe des récepteurs du trigger, des nausées et des vomissements et un spasme du trigone vésical avec rétention urinaire (122).

L'étude précédente (étude clinique 1) a évalué également l'incidence de ces effets avec la forme conventionnelle MS CONTIN® et la forme nano AVINZA® et les résultats étaient comme suit :

Résultats :

- Au total, 197 patients (67 %) ont subi au moins un EI au cours de cette étude. La constipation et les nausées ont été les plus fréquemment signalées.
- La comparaison entre les 2 formes a donné que le pourcentage de constipation est plus élevé avec AVINZA® (49%) comparé à MS CONTIN® (29%) et l'asthénie est plus marquée avec MS CONTIN® (9%) qu'avec AVINZA® (1%) (121).

3.5. Résultats et discussion

		Forme conventionnelle MS CONTIN®	Forme nanocristalline AVINZA®
Présentation		Comprimés enrobés à libération prolongée	Gélules sous forme de nano cristaux à libération prolongée
		Conservation à 25°C avec des écarts autorisés entre 15-30°C.	
Pharmacocinétique	Absorption	Effet étendu sur 12h	Effet étendu sur 24h (technologie SODAS)
	Volume de distribution	4 L/kg	1 à 6 L/kg
Efficacité		Comparable avec AVINZA® qui améliore la qualité de sommeil des patients (moins de trouble de sommeil) plus que MS CONTIN®.	
Sécurité		La sécurité est comparable entre les deux formes avec une petite différence de prévalence d'EI avec une qu'avec l'autre.	

Les deux formes sont destinées à une administration par voie orale, mais la forme conventionnelle MS CONTIN® se présente sous forme de comprimés enrobés à libération prolongée dont l'effet dure 12h, alors que la forme nanocristalline AVINZA® se présente en gélules à libération prolongée avec un effet étendu sur 24h. Les conditions de conservation sont identiques pour les deux formes qui sont de 25°C avec des écarts autorisés de 15 à 30 °C.

Sur le plan pharmacocinétique, la technologie SODAS utilisée pour la fabrication des nanocristaux que contiennent les gélules d'AVINZA® est à l'origine de leur effet prolongé, avec une fraction de 10 % qui est immédiatement prête à l'absorption, alors que les 90 % qui restent sont libérés sur 24h. Les résultats d'une étude à l'état d'équilibre sur 24h des deux formes ont donné qu'AVINZA® présente un profil de concentrations plasmatiques en plateaux, comparé à MS CONTIN® dont le profil présente des pic à creux. Ceci a mené à la conclusion que la forme nano administrée une fois par jour présente des concentrations plasmatiques plus stables que la forme conventionnelle prise deux fois par jour.

L'efficacité est comparable entre les deux formes concernant l'effet antalgique, mais la forme nano AVINZA® offre de meilleurs résultats comparés à MS CONTIN® sur le plan qualité globale de sommeil, mais le mécanisme par lequel AVINZA® améliore le sommeil reste inconnu.

Les deux formes présentent des EI similaires, mais une prévalence de constipation est observée avec AVINZA® plus que MS CONTIN® et l'inverse pour l'asthénie.

4. Les antifongiques : Amphotéricine B

4.1. Les champignons

Les champignons ou les mycètes, sont des organismes qui appartient aux règne « *Fungi* », ils sont de type eucaryotes car ils ont un noyau bien individualisé qui est entouré d'une membrane nucléaire. Ils se différent du règne végétal par l'absence de la chlorophylle, de ce fait ils ne peuvent pas faire la photosynthèse, on dit qu'ils sont hétérotrophes (utilisent pour se nourrir les matières organiques constituant ou ayant constitué d'autres organismes (123)), et leur mode de vie peut être saprophytique, commensal ou parasitaire.

Parmi les champignons, y a les champignons microscopiques ou micromycètes qui peuvent être pathogènes pour l'homme, provoquants ainsi des infections fongiques ou des mycoses.

Les infections fongiques sont classées en (124) :

- Mycoses superficielles ou cutanées (au niveau de la tête, du corps et des membres)
- Mycoses au niveau des muqueuses (orale, vaginale...)
- Mycoses sous-cutanées
- Mycoses profondes ou systémiques (responsable d'atteintes uni ou multi viscérales).

4.2. Les antifongiques

Les antifongiques sont des médicaments qui sont utilisés pour traiter les infections fongiques. Ils peuvent être fongicides (provoquent la mort des champignons) ou fongistatiques (inhibent la prolifération des champignons).

4.3. L'amphotéricine B

4.3.1. Définition

L'amphotéricine B est un antifongique qui appartient à la classe des polyènes (125), elle a été isolée pour la première fois en 1955 de la bactérie *Streptomyces nodosus* (126).

4.3.2. Structure et propriétés physico-chimiques

Sa formule chimique brute est $C_{47}H_{73}NO_{17}$, et sa masse molaire est de 924,1 g/mol (127).

Elle comprend un cycle macrocyclique à 38 chaînons formé par lactonisation et il possède une chaîne de doubles liaisons conjuguées. En face, une chaîne polyhydroxylée à sept groupements hydroxyles libres lui garantit un caractère amphipathique. Un résidu mycosamine (lactone) repose à une extrémité de la molécule, avec un groupe amino libre, formant une chaîne latérale (128).

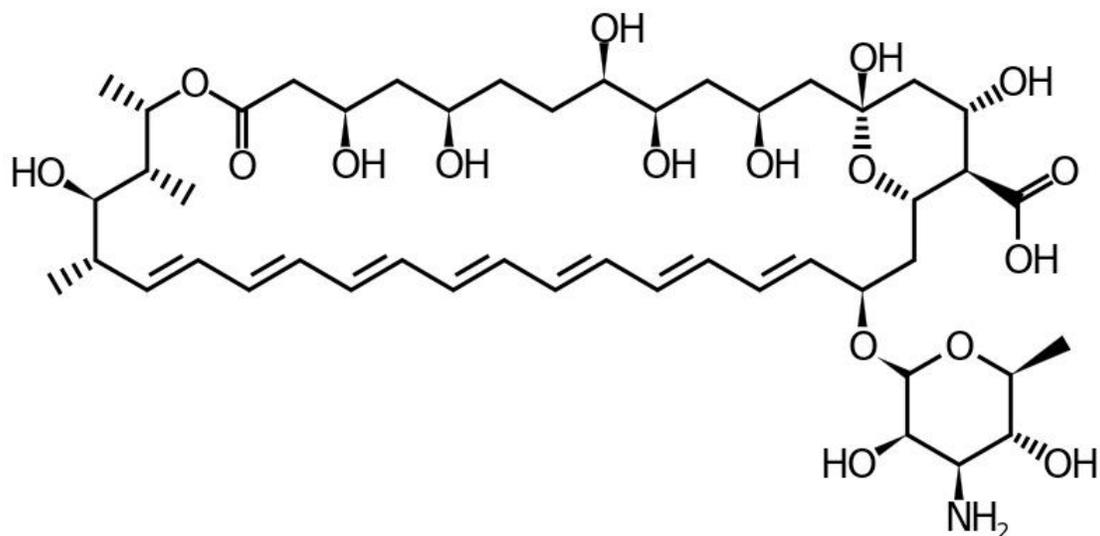


Figure 48: Structure chimique de l'amphotéricine B ⁽¹²⁹⁾.

Le nom amphotéricine dérive de la caractéristique amphotère de sa structure moléculaire (130).

L'amphotéricine B est une poudre de couleur jaune à orange, communément décrite comme revêtant la forme de minces aiguilles jaunes (131).

4.3.3. Mécanisme d'action

L'amphotéricine B peut avoir un effet fongicide ou fongistatique, selon la concentration qu'elle atteint dans les liquides organiques et la sensibilité du champignon (126).

Sa partie hydrophobe se lie à l'ergostérol, qui est le principal stérol de la membrane cytoplasmique des champignons, par la suite, des pores et des canaux se forment dans la membrane qui permettent l'extravasation d'électrolytes du milieu intracellulaire tels que le potassium, l'ammonium et le phosphate en plus des glucides et des protéines, provoquant ainsi la mort cellulaire (128).

Outre son affinité pour l'ergostérol fongique, l'amphotéricine B se distingue également comme une molécule ayant une affinité pour le cholestérol présent dans les cellules de mammifères (128), ce qui rend sa fenêtre thérapeutique étroite.

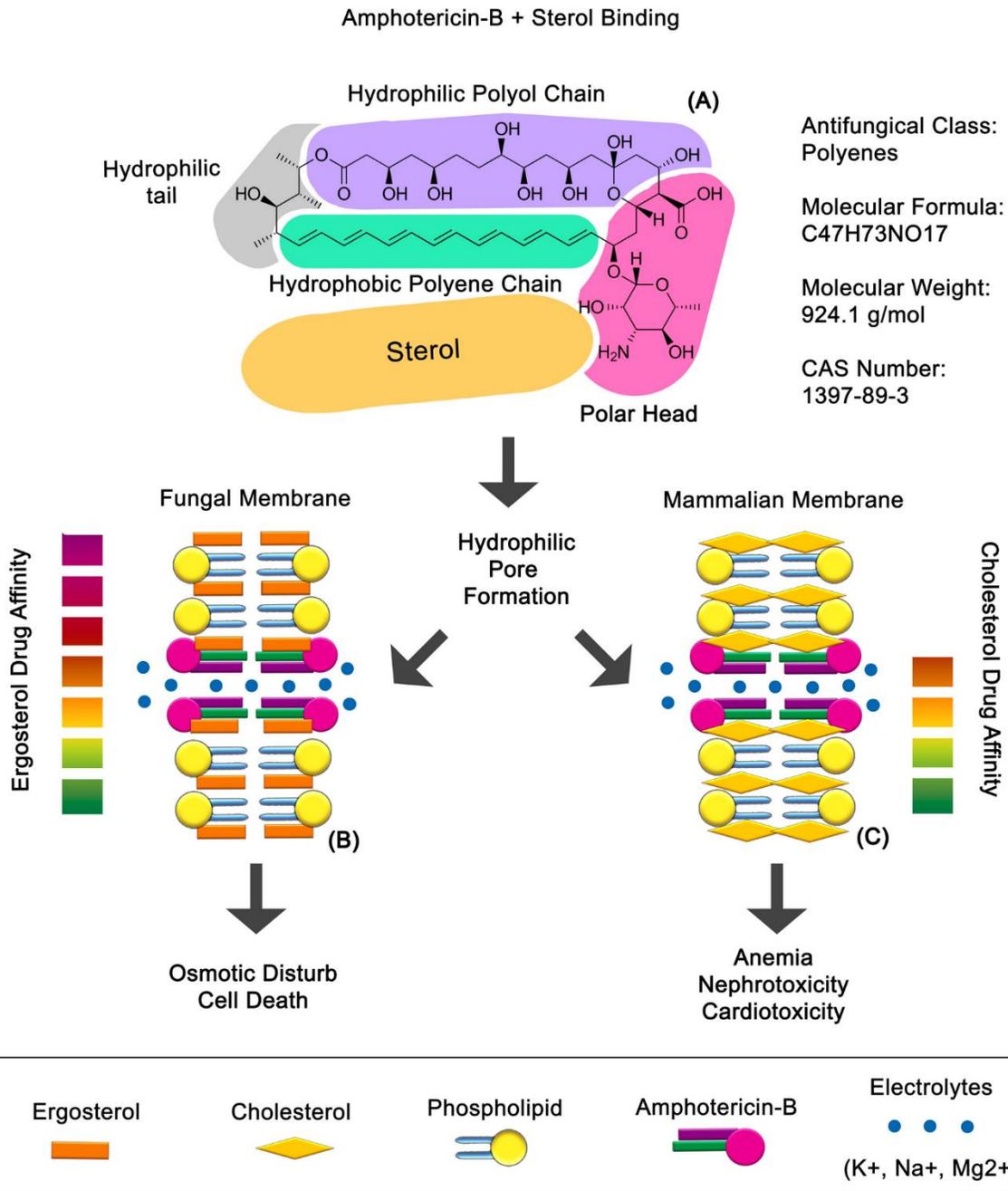


Figure 49: A : L'effet de l'interaction entre l'amphotéricine B et la membrane cellulaire – B) dans une cellule fongique – C) dans une cellule de mammifère (128).

4.4. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme liposomale de l'amphotéricine B

B

Actuellement, l'amphotéricine B existe sous quatre formes qui sont autorisées pour l'utilisation (130) :

- La forme conventionnelle (FUNGIZONE®) : approuvée par FDA en 1965
- La forme lipidique (ABELCET®) : approuvée par FDA en 1995
- La dispersion colloïdale (AMPHOCIL®) : approuvée par FDA en 1996
- La forme liposomale (AMBISOME®) : approuvée par FDA en 1997

La différence entre ces formulations concerne leur structure, leur forme, leur taille, leur composition lipidique et leur teneur en amphotéricine B (130).

Dans cette thèse, nous allons faire une comparaison entre la forme conventionnelle (FUNGIZONE®) et la forme liposomale (AMBISOME®).

4.4.1. Présentation

4.4.1.1. Forme conventionnelle (FUNGIZONE®)

Elle est fabriquée par le laboratoire Cheplapharm, et commercialisée sous deux formes galéniques (suspension buvable et poudre pour solution injectable), conditionnée en flacon de verre (132).



Figure 50: FUNGIZONE® (133).

La poudre pour solution injectable est conservée (132) :

- Avant reconstitution : au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant deux ans.
- Après reconstitution et avant dilution : elle est stable pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C. Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.
- Après dilution et obtention d'une solution pour perfusion : le produit doit être utilisé immédiatement.

Bien que l'amphotéricine B a une région amphiphile, sa solubilité dans l'eau est faible, c'est pourquoi elle est utilisée avec le désoxycholate de sodium qui va augmenter sa solubilité dans l'eau, mais aussi il stabilise la suspension micellaire formée (128).

4.4.1.2. Forme liposmale (AMBISOME®)

Elle est fabriquée par le laboratoire Gilead Sciences, dont les nanovecteurs utilisés sont des petits liposomes unilamellaires (134), d'un diamètre inférieur à 100 nm (134), qui sont préparés avec de la lécithine de soja, du cholestérol et du distéaroyl-phosphatidylglycérol (135).

AMBISOME® est un produit lyophilisé, apyrogène et stérile pour perfusion intraveineuse, il doit être reconstitué au moyen d'eau stérile pour préparations injectables (131).

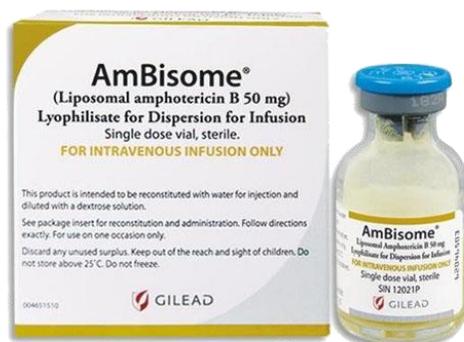


Figure 51: AMBISOME ® (136).

Le produit est conservé :

- Avant reconstitution : à une température ne dépassant pas 25°C, pendant quatre ans.

- Après reconstitution et avant dilution : il est stable pendant 24 heures à une température comprise entre 23°C et 27°C exposé à la lumière et pendant 7 jours exposé à une température comprise entre 2°C et 8°C dans le flacon initial ou dans une seringue en polyéthylène (134).
- Après dilution : il est stable pendant 72 heures pour des températures comprises entre 23°C et 27°C et pendant 7 jours pour des températures comprises entre 2°C et 8°C. Toutefois du point de vue microbiologique, la suspension reconstituée et diluée doit être utilisée immédiatement (134).

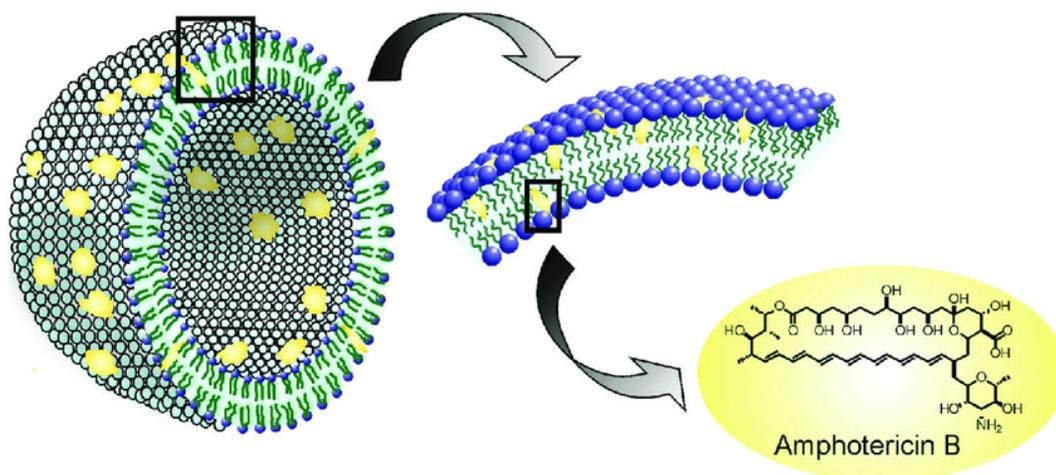


Figure 52 : Structure de AMBISOME® (137).

4.4.2. Indication

4.4.2.1. Forme conventionnelle (FUNGIZONE®)

La poudre pour solution injectable est utilisée dans le traitement des mycoses systémiques et de la leishmaniose cutanéomuqueuse en deuxième intention (125).

4.4.2.2. Forme liposmale (AMBISOME®)

Elle est indiquée dans :

- Traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole (134).
- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH et traitement des infections fongiques invasives à *Candida* en cas (134) :

- D'insuffisance rénale développée sous amphotéricine B définie par :
L'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 $\mu\text{mol/l}$ ou l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min.
 - D'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie par :
La créatininémie supérieure à 220 $\mu\text{mol/l}$ ou la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles (134).
 - Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés (134).

4.4.3. Pharmacocinétique

4.4.3.1. Forme conventionnelle (FUNGIZONE®)

Absorption :

Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, par définition, la biodisponibilité est de 100% (132).

Distribution :

Après administration répétée de doses d'environ 0,5 mg/kg/jour chez l'adulte, le pic moyen de concentration plasmatique s'étend de 0,5 à 2 $\mu\text{g/ml}$. Après une baisse initiale rapide, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques s'établit à environ 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (132).

Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 90 %) et elle est faiblement dialysable. Elle est absorbée et retenue dans les tissus riches en cellules réticulo-endothéliales. Elle a Une demi-vie plasmatique d'environ 15 jours suit une demi-vie initiale d'environ 24 heures (132).

Environ les deux tiers des concentrations plasmatiques sont détectées simultanément dans les liquides péritonéaux, synoviaux, enflammés de la plèvre et les liquides aqueux et dépassent rarement 2,5 % dans le liquide céphalo-rachidien. Les concentrations dans l'humeur vitrée ou le liquide amniotique normal sont négligeables (128).

Bien qu'il n'y a pas d'informations détaillées sur la distribution tissulaire de l'amphotéricine B, il semble que le foie est le site de stockage le plus important (132).

Métabolisme et élimination :

L'amphotéricine B est éliminée très lentement par les reins, 2 à 5 % de la dose administrée étant éliminée sous forme active. Après arrêt du traitement, le produit peut être détecté dans les urines pendant 3 ou 4 semaines du fait de sa lente élimination. La bile peut représenter une importante voie d'élimination (132).

4.4.3.2. Forme liposmale (AMBISOME®)

Le profil pharmacocinétique d'AMBISOME® a été évalué chez des patients atteints de neutropénie fébrile ou ayant eu une transplantation de moelle osseuse, qui ont reçu des perfusions d'1 à 2 heures de 1,0 à 7,5 mg/kg/jour d'AMBISOME® pendant 3 à 20 jours (134).

Les paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm écart-type) après la première et la dernière administration varient de (134) :

- C_{max} : 7,3 μ g/ml (\pm 3,8) à 83,7 μ g/ml (\pm 43,0)
- T_{1/2} : 6,3 heures (\pm 2,0) à 10,7 heures (\pm 6,4)
- AUC₀₋₂₄ : 27 μ g.h/ml (\pm 14) à 555 μ g.h/ml (\pm 311)
- Clairance : 11 ml/h/kg (\pm 6) à 51 ml/h/kg (\pm 44)
- Volume de distribution : 0,10 l/kg (\pm 0,07) à 0,44 l/kg (\pm 0,27)

Les valeurs pharmacocinétiques minimales et maximales ne résultent pas nécessairement des doses respectivement les plus faibles et les plus fortes (134).

Les concentrations sériques et AUC sont plus élevées avec AMBISOME® qu'avec l'amphotéricine B classique (134).

Après la dernière perfusion, l'amphotéricine B reste décelable au-delà d'un mois chez quelques patients. La distribution hors du compartiment plasmatique est très importante (134).

La demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures après administration répétée (ce qui reflète une élimination plasmatique pouvant en bonne partie s'expliquer par l'absorption réticulo-endothéliale). En raison de la taille des liposomes, il n'y a pas de filtration glomérulaire ni d'élimination rénale (134).

4.4.4. Efficacité et sécurité

L'amphotéricine B à un bon effet antifongique, elle est indiquée comme un traitement de plusieurs infections fongiques. Cependant, elle présente beaucoup d'effets indésirables notamment des réactions liées à l'injection de types frissons, fièvre, nausées, vomissements, céphalées, myalgies, arthralgies et hypotension, et une néphrotoxicité dose cumulative dépendante provoquant une lésion rénale aiguë chez jusqu'à 50 % des patients traités et une acidose tubulaire avec perte d'électrolytes chez la plupart des patients. D'où y a eu le développement de plusieurs formes de l'amphotéricine B (132).

4.4.4.1. Etude clinique 1

Objectif :

Dans la méningite cryptococcique associée au sida, le traitement de choix est constitué de désoxycholate d'amphotéricine B (traitement initial) et fluconazole (traitement d'entretien). Cependant, l'amphotéricine B présente une toxicité importante, principalement une néphrotoxicité et des réactions aiguës liées à la perfusion, une stratégie potentielle pour réduire sa toxicité et augmenter son index thérapeutique est l'utilisation de formulation liposomale contenant l'amphotéricine B (138).

Méthodes :

28 patients infectés par le VIH présentant un épisode primaire de méningite cryptococcique, ont été randomisés pour recevoir soit de l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) 4 mg/kg/j par voie intraveineuse (15 patients), soit de l'amphotéricine B conventionnelle 0,7 mg/kg/j par voie intraveineuse (13 patients) pendant 3 semaines, chacune suivie de fluconazole 400 mg/j pendant 7 semaines (138).

Au cours des 3 premières semaines, l'efficacité clinique a été évaluée quotidiennement. La réponse mycologique a été principalement évaluée par des cultures de liquide céphalo-rachidien (LCR) aux jours 7, 14, 21 et 70 (138).

Résultats :

Le délai et le taux de réponse clinique étaient les mêmes dans les deux bras. La thérapie AMBISOME® a entraîné une conversion de la culture (elle était positive, elle devient négative) du LCR :

- Dans les 7 jours chez 6 patients sur 15 contre 1 patient sur 12 traités à l'amphotéricine B conventionnelle (P = 0,09).
- Dans les 14 jours chez 10 patients AMBISOME® sur 15 contre 1 sur 9 amphotéricine B conventionnelle patients (P = 0,01).
- Dans les 21 jours chez 11 patients AMBISOME® sur 15 contre 3 amphotéricine B conventionnelle sur 8 patients (P = 0,19).

Cinq patients assignés à l'amphotéricine B conventionnelle n'ont pas subi toutes les ponctions lombaires prévues, en raison d'anomalies de l'hémostase (un patient), d'un refus (deux patients) et d'une omission involontaire (deux patients). Ces patients n'ont pas été notés comme étant des échecs, mais ont été censurés dans l'analyse, expliquant les différents dénominateurs au cours des semaines 1, 2 et 3.

Lorsque les estimations de Kaplan-Meier (est un estimateur pour estimer la fonction de survie (139)) ont été utilisées pour comparer le temps de conversion de la culture du LCR, AMBISOME® était plus efficace (temps médian entre 7 et 14 jours pour AMBISOME® contre > 21 jours pour l'amphotéricine B conventionnelle) et était significativement moins néphrotoxique (138).

Conclusion :

Une cure de 3 semaines de 4 mg/kg/j d'AMBISOME® a entraîné une conversion de culture de LCR significativement plus précoce que 0,7 mg/kg/j d'amphotéricine B conventionnelle, elle a eu une efficacité clinique égale et était significativement moins néphrotoxique lorsqu'elle était utilisée pour le traitement des épisodes primaires de méningite cryptococcique associée au VIH (138).

Tableau 8: Résumé de l'étude clinique 1

Conversion de la culture microbienne du LCR (+ → -)	Amphotéricine B conventionnelle	Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®)
J 7	1 patient / 12	6 patients / 15
J 14	1 patient / 9	10 patients / 15
J 21	3 patients / 8	11 patients / 15

4.4.4.2. Etude clinique 2

Chez les patients qui présentent une fièvre persistante et une neutropénie, l'administration de l'amphotéricine B se fait de manière empirique pour un traitement précoce et une prévention des infections fongiques invasives. Cependant, malgré le traitement, des infections fongiques peuvent se développer. En plus, l'amphotéricine B présente une toxicité importante (140).

Méthode :

Dans un essai randomisé, en double aveugle et multicentrique comparant l'amphotéricine B liposomale à l'amphotéricine B conventionnelle en tant que traitement antifongique empirique (140).

Résultats :

-La durée moyenne du traitement était de 10,8 jours pour l'amphotéricine B liposomale (343 patients) et de 10,3 jours pour l'amphotéricine B conventionnelle (344 patients).

-Les taux composites de traitement réussi étaient similaires (50 % pour l'amphotéricine B liposomale et 49 % pour l'amphotéricine B conventionnelle) et étaient indépendants de l'utilisation d'une prophylaxie antifongique ou de facteurs de stimulation des colonies.

-Les résultats étaient similaires avec l'amphotéricine B liposomale et l'amphotéricine B conventionnelle en ce qui concerne la survie (93 % et 90 % respectivement), la résolution de la fièvre (58 % et 58 % respectivement) et l'arrêt du médicament à l'étude en raison d'effets toxiques ou d'un manque d'efficacité (14 % et 19 % respectivement).

-Il y avait moins d'infections fongiques avérées parmi les patients traités par amphotéricine B liposomale (3,2%) que parmi ceux traités avec de l'amphotéricine B conventionnelle (7,8% ; P = 0,009). Avec la préparation liposomale, beaucoup moins de patients avaient de la fièvre liée à la perfusion (17 % contre 44 %), des frissons (18 % contre 54 %) et d'autres réactions, notamment l'hypotension, l'hypertension et l'hypoxie.

-Les effets néphrotoxiques (définis par un taux de créatinine sérique deux fois supérieur à la limite supérieure de la normale) étaient significativement moins fréquents chez les patients traités avec de l'amphotéricine B liposomale (19 %) que chez ceux traités avec de l'amphotéricine B conventionnelle (34 % ; P<0,001) (140).

Conclusion :

L'amphotéricine B liposomale est aussi efficace que l'amphotéricine B conventionnelle pour le traitement antifongique empirique chez les patients souffrant de fièvre et de neutropénie, et elle est associée à moins d'infections fongiques percées, moins de toxicité liée à la perfusion et moins de néphrotoxicité (140).

Tableau 9 : Résumé de l'étude clinique 2

		Amphotéricine B conventionnelle	Amphotéricine B liposomale
Nombre de patients		344	343
Taux composites de traitement réussi		49%	50%
Survie		90%	93%
Résolution de la fièvre		58%	58%
l'arrêt du médicament à l'étude en raison d'effets toxiques ou d'un manque d'efficacité		19%	14%
Infections fongiques avérées		7.8%	3.2%
Effets liés à la perfusion :	Fièvre	44%	17%
	Frisson	54%	18%
Néphrotoxicité		34%	19%

4.5. Résultats et discussion

	Amphotéricine B conventionnelle (FUNGIZONE®)	Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®)
Présentation	Forme conventionnelle sous deux formes galéniques (suspension buvable et poudre pour solution injectable)	Forme liposomale sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse
	La poudre, avant reconstitution est conservée au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant deux ans.	Avant reconstitution est conservée à une température ne dépassant pas 25°C, pendant quatre ans.
	Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, elle doit être utilisée immédiatement.	Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, elle doit être utilisée immédiatement
Indication	La poudre pour solution injectable : -Traitement des mycoses systémiques. -Traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse.	-Traitement empirique des infections mycologiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles. -Traitement de la méningite à Cryptococcus chez les patients infectés par le VIH. -Traitement des infections générales ou disséminées causées par Candida, Aspergillus ou Cryptococcus. -Traitement des leishmanioses viscérales.
Pharmacocinétique	Demi-vie plasmatique initiale d'environ 24 heures, puis demi-vie plasmatique terminale d'environ 15 jours.	Demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures après administration répétée.
Efficacité	L'amphotéricine B liposomale est aussi efficace que l'amphotéricine B conventionnelle.	
Sécurité	L'amphotéricine B liposomale présente moins de néphrotoxicité et moins d'effets liés à la perfusion que l'amphotéricine B conventionnelle.	

La forme conventionnelle (FUNGIZONE®) et la forme liposomale (AMBISOME®) de l'amphotéricine B, existent toutes les deux sous forme de lyophilisat à reconstituer pour perfusion IV, la forme conventionnelle existe également sous forme de suspension buvable.

Les deux lyophilisats ont différentes conditions de conservation avant la reconstitution, celui de FUNGIZONE® est conservé au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant deux ans, alors que celui d'AMBISOME® est conservé à une température ne dépassant pas 25°C, pendant quatre ans. Après reconstitution, les deux formes doivent être utilisées immédiatement.

Selon les études cliniques qui ont été menées, les deux formes présentent une efficacité antifongique comparable. En revanche, la forme liposomale présente moins d'effets indésirables liés à la perfusion, et aussi moins de néphrotoxicité.

5. les anti-anorexiques : Mégestrol

5.1. Anorexie

On la définit comme étant une diminution ou un arrêt de l'alimentation, par perte d'appétit ou refus de se nourrir (141).

On a l'anorexie mentale qui est un trouble de l'alimentation, les personnes y souffrant sont obsédées par l'idée de perdre du poids et s'imposent une conduite de restriction alimentaire sévère et durable (142), ce qui va conduire à des apports nutritionnels insuffisants ne permettant pas de maintenir un poids minimum normal pour son âge et sa taille, une peur intense de prendre du poids et une perturbation de son image corporelle (143). Certaines personnes, dites « anorexiques contrôlées », respectent ces restrictions. D'autres, les « anorexiques boulimiques », alternent entre phases anorexiques et crises de frénésie alimentaire (qui se traduit par des épisodes de consommation excessive d'aliments sur de courtes périodes d'en général moins de deux heures, jusqu'à l'inconfort gastrique), après ces crises ces personnes s'obligent à les compenser par une pratique sportive intense, des vomissements ou la prise de médicaments (142).

Cette anorexie mentale est surtout féminine, on compte neuf filles pour un garçon, les personnes à risque sont surtout les adolescents (lorsqu'il devient nécessaire de s'adapter aux modifications rapides du corps dues à la puberté, ils se sentent mal dans leur nouvelle peau, soumis aux pressions sociales, les adolescents ne peuvent attendre que leur anatomie se stabilise et que les quelques kilos en trop s'estompent), les jeunes femmes (influencées par la mode de la minceur), danseurs et sportifs (disciplines esthétiques ou à catégorie de poids : sports valorisant ou nécessitant le contrôle du poids ; disciplines à faible poids corporel tels que les sports d'endurance) notamment de niveau de compétition (144). Il est à noter que ce trouble est souvent accompagné de dépression et d'anxiété (145). En dehors des patientes anorexiques mentales, certains groupes d'individus sont particulièrement concernés par l'anorexie (146) :

- Personnes âgées, chez qui cette anorexie « physiologique » qui accompagne le vieillissement est liée à des altérations du goût et de l'odorat, mais également à des perturbations de la régulation de l'appétit.

- Patients cancéreux chez qui l'anorexie peut être inaugurale. 15 % à 40 % des patients cancéreux ont une anorexie au moment de la découverte du diagnostic.

- Patients ayant des pathologies infectieuses (tuberculose, VIH).

5.2. Traitement

Le premier traitement de l'anorexie est celui de la pathologie sous-jacente, le deuxième traitement est celui de l'éventuelle dénutrition secondaire aux restrictions alimentaires (6) mais aussi les traitements médicamenteux comme stimulants de l'appétit parmi lesquels on trouve des progestatifs de synthèse comme l'acétate de mégestrol (146).

5.3. Mégestrol

5.3.1. Définition

Le mégestrol est un dérivé synthétique de la progestérone, c'est un progestatif de synthèse (147).

La progestérone :

Hormone naturelle dérivée du cholestérol, sécrétée par le corps jaune (follicule ayant expulsé l'ovule) pendant la seconde phase du cycle menstruel, par le placenta pendant la grossesse et, à un moindre degré par les corticosurrénales et les ovaires.

La sécrétion de progestérone est stimulée par l'hormone lutéinisante (LH). Le taux sanguin de progestérone varie selon l'âge, le sexe, la phase du cycle menstruel et la période de la grossesse. Ainsi, il est d'environ 0,03 ng/ml en phase folliculaire (avant l'ovulation) et atteint de 15 à 20 ng/ml en phase lutéale (après l'ovulation). Pendant la grossesse, le taux de progestérone est le reflet de l'activité placentaire. Cette hormone est éliminée dans les urines (148).

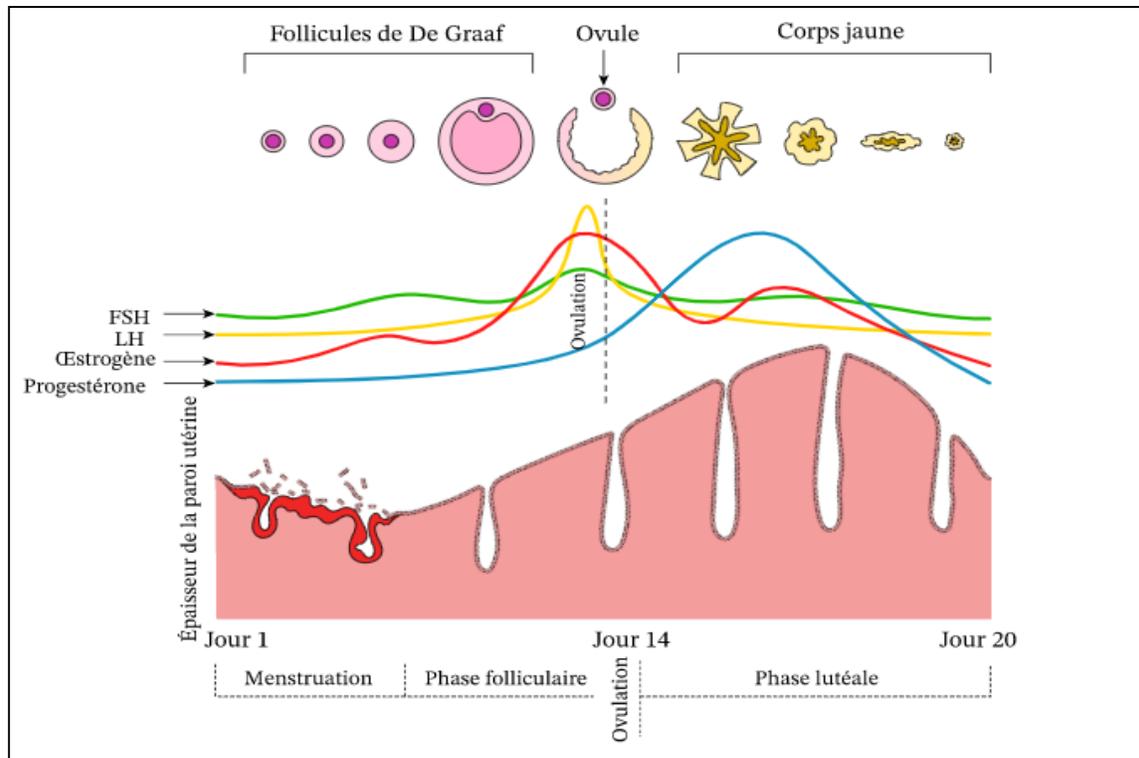


Figure 53: Schéma qui résume le cycle menstruel et les variations de progestérone lors du cycle (149).

Rôle physiologique de la progestérone :

Le rôle principal de la progestérone est de favoriser la nidation de l'ovule fécondé et la gestation. La progestérone modifie les caractères vasculaires et chimiques de la muqueuse utérine (endomètre) pour la rendre propice à l'implantation de l'œuf dans l'utérus. Pendant les trois premiers mois de la grossesse, une production suffisante de progestérone par le corps jaune est indispensable, jusqu'au moment où le placenta prend le relais. Pendant la grossesse, la progestérone a un effet relaxant sur le muscle utérin, elle augmente les sécrétions du col de l'utérus, maintient l'importante vascularisation de la muqueuse utérine et prépare les glandes mammaires à la lactation (148).

En dehors de la grossesse, la progestérone a d'autres actions : elle a un effet sédatif sur le système nerveux central et est responsable du décalage thermique après l'ovulation. Elle s'oppose à l'effet des œstrogènes (effet anti-œstrogène) sur les glandes mammaires et la muqueuse utérine, régulant ainsi leur action (148). Elle a également un effet anti-androgénique naturel en inhibant la transformation tissulaire de testostérone en dihydrotestostérone (DHT, androgène actif) par la 5 α -réductase, cette même enzyme va réduire la progestérone en dihydroprogestérone qui inhibe de

façon compétitive la liaison de la DHT à son récepteur. Enfin, elle joue un rôle dans la régulation de la sécrétion des gonadotrophines. Elle est faiblement anti-gonadotrope, capable, à fortes doses, d'abaisser leur sécrétion (150).

Les gonadotrophines sont des hormones sécrétées par l'hypophyse (glande endocrine située à la base du cerveau), qui stimule l'activité et la sécrétion hormonale des gonades (ovaires et testicules). On distingue deux gonadotrophines : l'hormone lutéinisante, appelée également lutéotropine ou LH, et l'hormone folliculostimulante, connue aussi sous le nom de folliculotropine, ou FSH. Elles sont identiques chez l'homme et chez la femme (151).

Les progestatifs de synthèse

Les progestatifs de synthèse sont des substances capables de se lier aux récepteurs de la progestérone et de reproduire l'effet biologique de l'hormone naturelle sur l'endomètre (150).

Ils forment une famille hétérogène, chacun ayant selon sa structure moléculaire des propriétés spécifiques :

- Contrairement à la progestérone naturelle, ils résistent à la dégradation hépatique et peuvent être administrés par voie orale.
- Leur demi-vie dépend de leur liaison aux protéines plasmatiques et du métabolisme propre à chaque molécule ce qui conditionne le rythme des prises quotidiennes.

Aucun progestatif de synthèse ne reproduit exactement tous les effets biologiques de l'hormone naturelle (progestérone). Selon leur structure, leur interaction avec les récepteurs de la progestérone mais aussi des androgènes, des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, ils ont des effets secondaires et des profils d'activité différents qui dépassent bien souvent celui de l'hormone naturelle ; il en résulte des applications thérapeutiques vastes, spécifiques à chaque classe de progestatif (150).

À côté de la progestérone naturelle, on distingue trois classes de progestatifs de synthèse (150) :

- Les dérivés de la 17 α -hydroxyprogestérone (17OH-progestérone).
- Les norpregnanes.
- Les dérivés de la norméthyltestostérone, couramment appelés « norstéroïdes ».

Le mégestrol fait partie de la classe des dérivés de la 17 α -hydroxyprogestérone (147).

5.3.2. Structure et propriétés physico-chimiques

Le mégestrol est le 17-Hydroxy-6-méthylpregna-3,6-diène-3,20-dione, de formule chimique brute : C₂₂H₃₀O₃ et de masse moléculaire de 342.5 g/mol (152).

Se présente sous forme de poudre cristalline blanche inodore, peu soluble dans l'alcool, légèrement soluble dans l'éther, solubles dans l'acétone et très soluble dans le chloroforme (152).

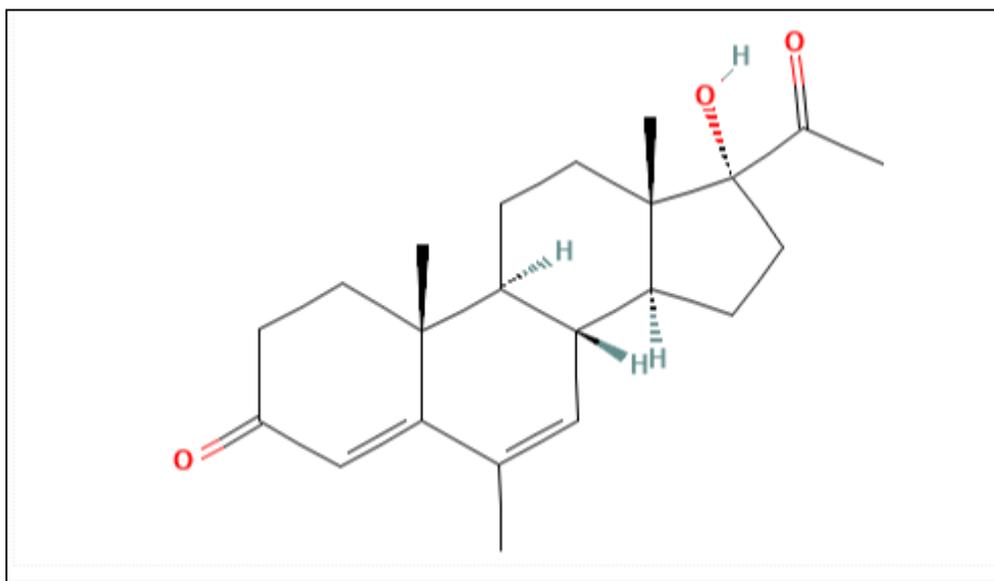


Figure 54: Structure chimique du mégestrol ⁽¹⁵²⁾.

La forme utilisée dans les préparations médicamenteuses est l'acétate de mégestrol dont le nom chimique est : acétate de 17-hydroxy-6-méthylpregna-4,6-diène-3, 20-dione, de formule brute : C₂₄H₃₂O₄ et une masse moléculaire de 384.5 g/mol (153).

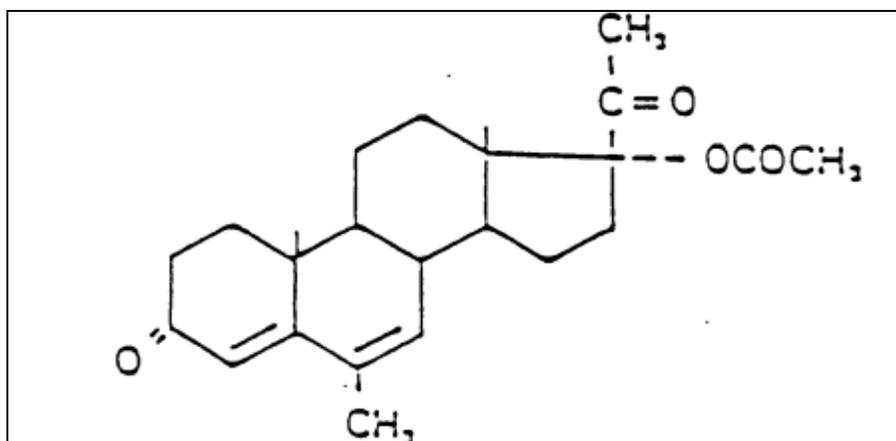


Figure 55: Structure chimique de l'acétate de mégestrol ⁽¹⁵³⁾.

L'acétate de mégestrol est une poudre cristalline, inodore, de blanc à blanc-crème, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et soluble dans l'acétone et le chloroforme (153).

5.3.3. Mécanisme d'action

Le mégestrol est une forme synthétique de progestérone qui fonctionne comme un agoniste avec une affinité plus élevée pour le récepteur de la progestérone que la progestérone (154). Une étude a révélé que le mégestrol se lie plus fortement que le cortisol, le principal ligand naturel, aux récepteurs glucocorticoïdes, avec une affinité de 46 % contre 25 % pour le cortisol (154).

Le mécanisme d'action du mégestrol n'a pas été entièrement élucidé en termes de distinction de ses différentes fonctions, telles que stimulant de l'appétit et agent antinéoplasique (154).

Le mégestrol possède une activité anti-gonadotrope en tant qu'effet en aval de l'activation du récepteur de la progestérone. Cette action comprend la suppression de la libération de l'hormone lutéinisante et des œstrogènes (effet anti-oestrogénique) par l'hypophyse antérieure, et a donc été liée à l'application du mégestrol en tant qu'agent antinéoplasique contre le cancer du sein et de l'endomètre (154).

Pour son effet stimulant de l'appétit, le mécanisme d'action précis par lequel l'acétate de mégestrol produit ses effets anti-anorexiques et anti-cachectiques demeure inconnu pour l'instant (153), mais des études menées sur des patients atteints de cancer et de VIH ont montré que l'acétate de mégestrol peut améliorer l'appétit et aider les patients à prendre du poids (Tchekmedyan et al 1987,1991 ; Oster et al 1994 ; Von Roenn 1994) (155).

Il est à noter que la perte de poids survient chez presque tous les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et ses causes sont multifactorielles. L'une des causes les plus courantes est l'anorexie (156).

On va parler de l'étude menée par Von Roenn en 1994 :

5.3.3.1. Etude clinique

Objectif :

L'objectif de cette étude était de comparer les effets de différentes doses d'acétate de mégestrol sur la prise de poids chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) qui présentaient une perte de poids (un placebo a également été utilisé dans cette comparaison) (156).

Méthodes :

Cette étude est aléatoire, en double aveugle, contrôlée par placebo et utilisant l'acétate de mégestrol (AM) administré à raison de 100, 400 ou 800 mg par jour pendant 12 semaines.

Dans un cadre ambulatoire, 270 patients ont été évalués pour la sécurité du médicament. Seuls 195 patients ont pu être utilisés pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité.

Les patients avaient perdu 20 % de leur poids ou se situaient à ≤ 90 % de leur poids corporel idéal. N'ont pas été inclus les patients présentant des troubles de la fonction digestive, de l'absorption ou une diarrhée sévère définie comme cinq selles aqueuses ou plus par jour pendant ≥ 7 jours (156).

Résultats :

- La prise de poids a été statistiquement meilleure chez les patients ayant reçu 800 mg d'acétate de mégestrol que dans le groupe placebo.
- Dans le groupe recevant 800 mg d'acétate de mégestrol, 64,2 % ont pris $\geq 2,27$ kg par rapport au groupe placebo, dont 21,4 % ont pris au moins 5 livres (pounds) qui est l'équivalent de 2.26 kg (p < 0,001).

- Les patients recevant de l'acétate de mégestrol ont observé leur prise de poids augmenter de manière dose-dépendante, allant d'une moyenne de $1,9 \pm 1,3$, $4,2 \pm 1,3$ et $7,8 \pm 1,3$ livres pour 100, 400 et 800 mg d'acétate de mégestrol, respectivement.
- Le groupe placebo a perdu en moyenne $1,6 \pm 1,2$ livres.
- En plus de la prise de poids, les patientes recevant 800 mg d'acétate de mégestrol ont signalé une amélioration de leur sentiment général de bien-être et de leur appétit, et ont consommé en moyenne 645,6 calories de plus par jour, contre une diminution de 107 calories par jour dans le groupe placebo.
- La masse musculaire a augmenté de 1 kg dans le groupe recevant 800 mg du médicament ; tous les autres groupes ont perdu de la masse musculaire (156).

Conclusion :

Les auteurs ont conclu que chez les patients présentant une perte de poids liée au SIDA, l'acétate de mégestrol stimule l'appétit et augmente la prise alimentaire, ce qui entraîne une prise de poids statistiquement significative. Ces résultats se traduisent par une amélioration de la qualité de vie (156).

Tableau 10 : Résumé de l'étude clinique 1

	Placebo	AM 100 mg	AM 400 mg	AM 800 mg
Poids (en livres)	- 1,6 +/- 1,2	+ 1,9 +/- 1,3	+ 4,2 +/- 1,3	+ 7,8 +/- 1,3
Augmentation ou diminution d'appétit (calories/j)	Diminution de 107	/	/	Augmentation de 645,6
Masse musculaire (kg)	Perte	Perte	Perte	1 kg de plus

AM=acétate de mégestrol

La FDA a approuvé en 1994 l'utilisation de l'acétate de mégestrol pour le traitement de l'anorexie, de la cachexie et/ou d'une perte de poids importante et inexplicée chez les patients ayant reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (155).

5.4. Comparaison entre la forme conventionnelle et la forme nanocristalline du mégestrol

L'acétate de mégestrol a d'abord été produit sous forme de comprimés, puis sous forme de suspension orale commercialisée sous le nom MEGACE®OS et enfin sous une forme nanocristalline sous le nom MEGACE®ES. Notre comparaison va concerner les formes suspensions orales.

5.4.1. Présentation

5.4.1.1. Forme conventionnelle (MEGACE®OS)

MEGACE®OS est une suspension orale fabriquée par le laboratoire Bristol-Myers Squibb, présentée dans des flacons de 240 ml sous forme de suspension orale aromatisée au citron-lime, contenant 40 mg d'acétate de mégestrol par ml (153).

Dose habituelle chez l'adulte est de 400 à 800 mg d'acétate de mégestrol, une fois par jour (soit de 10 à 20 ml de suspension orale par jour).



Figure 56: MEGACE®OS⁽¹⁵⁷⁾.

La conservation de MEGACE®OS est recommandée à une température entre 15 et 30 °C (153).

5.4.1.2. Forme nanocristalline (MEGACE®ES)

MEGACE®ES est une suspension orale fabriquée par PAR PHARMACEUTICAL COMPANIES, présentée dans des flacons de 150 ml est une suspension orale blanche laiteuse, aromatisée au citron vert, contenant 125 mg d'acétate de mégestrol par ml (dosée à 625mg/5ml) (158).

La dose recommandée de MEGACE ® ES suspension orale pour adultes est de 625 mg/jour (5 ml/jour ou une cuillère à café par jour) (158).



Figure 57: MEGACE ® ES (159).

Les conditions de conservations de MEGACE ® ES sont à une température entre 15 et 25°C (158).

Tableau 11 : Différence entre les deux formes d'acétate de mégestrol ⁽¹⁵⁸⁾.

Différences entre les deux formes		
Forme	Forme conventionnelle MEGACE®OS	Forme nanocristalline MEGECE®ES
Dosage (mg/ml)	40 mg /ml	625 mg /5 ml (125 mg/ml)
Dose quotidienne (ml)	20 ml (un gobelet doseur) 	5 ml (une cuillère à café) 
Formulation	Formule normale	Formule concentrée

5.4.2. Indication

L'indication est la même pour les deux formes, traitement de l'anorexie, de la cachexie ou d'une perte de poids importante chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (153,158).

5.4.3. Pharmacocinétique

5.4.2.1. Forme conventionnelle (MEGACE®OS)

Absorption :

Une seule dose d'acétate de mégestrol radioactif, administrée par voie orale à un homme, a engendré une concentration sanguine maximale en espace d'une à trois heures, laquelle a diminué graduellement sur 24 heures (153).

L'évaluation des concentrations plasmatiques de l'acétate de mégestrol dépend de la méthode de mesure utilisée. Les concentrations plasmatiques sont assujetties à l'inactivation intestinale et hépatique du médicament qui, à son tour, peut être altérée par la motilité intestinale, la présence de bactéries intestinales, l'administration simultanée d'un antibiotique, poids du patient, à son régime alimentaire et à l'état de sa fonction hépatique (153).

Métabolisme :

La fraction éliminée a été sous forme de conjugués de glucuronide, l'hydroxylation survenant au niveau du groupement méthyle en position 2 α ou 6, ou les deux. On observe d'autres métabolites, mais ils ne représentent qu'une fraction de 5 à 8 % de la dose (153).

Elimination :

Chez l'humain, la principale voie d'élimination du médicament est l'excrétion urinaire et fécale. Lors de l'administration par voie orale de l'acétate de mégestrol, on a noté une fraction moyenne d'élimination de 86,2 % (de 83,1 % à 94,7 %) dont l'élimination fécale représentant une fraction de 19,8 % (de 7,7 % à 30,3 %) et l'excrétion urinaire de 66,4 % (de 56,5 % à 78,4 %). La fraction de médicament administrée, qui ne se retrouve pas dans l'urine et les fèces, pourrait avoir été éliminée par voie respiratoire ou avoir été emmagasinée dans les réserves de graisse (153).

5.4.2.2. Forme nanocristalline (MEGACE®ES)***Absorption :***

Les concentrations plasmatiques d'acétate de mégestrol après l'administration de 625 mg (125 mg/ml) de Megace® ES sont équivalentes, dans des conditions d'alimentation (non à jeun), à celles de 800 mg (40 mg/ml) d'acétate de mégestrol (158).

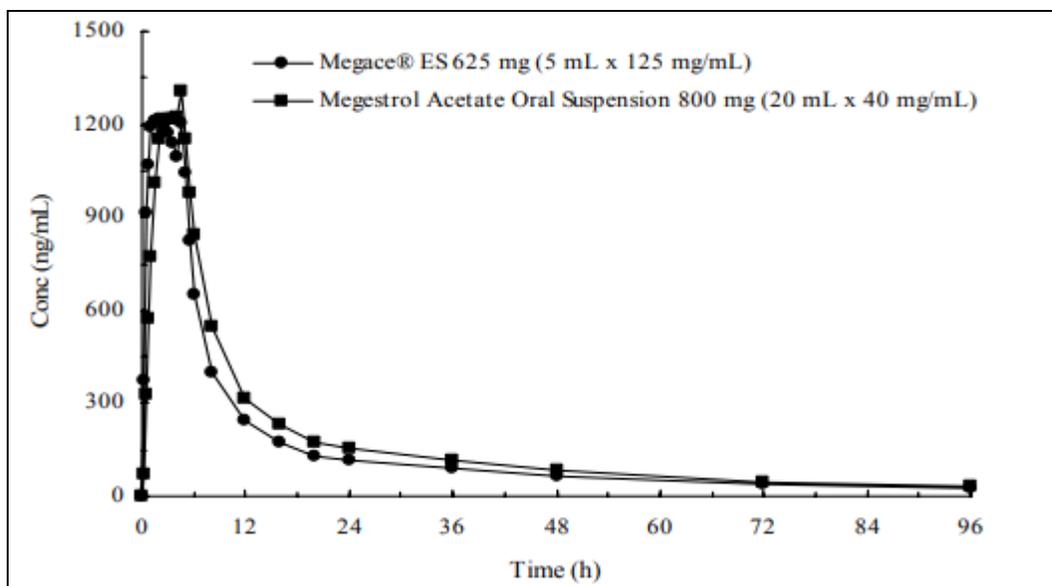


Figure 58: Concentrations plasmatiques moyennes d'acétate de mégestrol après administration orale de 625 mg de suspension orale de MEGACE® ES (acétate de mégestrol) et de 800 mg d'acétate de mégestrol en suspension orale à des volontaires sains dans des conditions d'alimentation ⁽¹⁵⁸⁾.

Afin d'étudier la pharmacocinétique de MEGACE® ES en condition d'alimentation et de jeûne des études en été menées sur une gamme de dose allant de 150 mg à 625 mg, les résultats sont comme suit (158) :

Résultats :

- La pharmacocinétique (C_{max} et l'aire sous la courbe) était linéaire le long de la gamme de dosage de 150 mg à 625 mg dans les 2 conditions (alimenté ou à jeun) (158).

Conclusion :

MEGACE® ES peut-être pris indifféremment des repas contrairement à la forme conventionnelle MEGACE® OS qui est influencée par l'état de jeûne (C_{max} et AUC diminuent en état de jeûne comparé à l'état alimenté) (158).

Métabolisme :

Les métabolites de l'acétate de mégestrol identifiés dans l'urine représentaient 5 à 8 % de la dose administrée. L'excrétion respiratoire sous forme de dioxyde de carbone et le stockage des graisses peuvent avoir représenté au moins une partie de la radioactivité non retrouvée dans les urines et les fèces (158).

Elimination :

La principale voie d'élimination des médicaments chez l'homme est l'urine. Lorsque l'acétate de mégestrol radiomarqué a été administré à des humains à des doses de 4 à 90 mg, l'excrétion urinaire dans les 10 jours a varié de 56,5 % à 78,4 % (moyenne 66,4 %), et l'excrétion fécale de 7,7 % à 30,3 % (moyenne 19,8 %). La radioactivité totale récupérée variait entre 83,1 % et 94,7 % (moyenne 86,2 %) (158).

5.4.4. Efficacité

La forme conventionnelle MEGACE® OS, une formulation micronisée d'acétate de mégestrol (taille des particules 1-10 µm), est insuffisamment absorbée, probablement en raison de sa faible solubilité dans l'eau. La solubilité de MEGACE® OS étant encore plus réduite à jeun donc il est recommandé de prendre le médicament après un repas. Cependant, étant donné que la plupart des patients anorexiques prennent des médicaments sans manger, l'utilité clinique de MEGACE® OS a été limitée (160).

Pour surmonter les limites de MEGACE® OS, une formulation nanocristalline (MEGACE® ES) a été mise au point. Cette nouvelle formulation devrait améliorer les performances de l'acétate de mégestrol en optimisant le système d'administration du médicament, qui peut être encore augmenté en raison de son plus petit volume par dose par rapport à la formulation micronisée. En d'autres termes, les particules nanocristallines augmentent la surface par unité de masse, ce qui conduit à une solubilité nettement améliorée et à une dissolution plus rapide que MEGACE® OS micronisé ce qui conduit en conséquent à une meilleure absorption et biodisponibilité améliorée. Par exemple, >95% de la formulation nanocristalline a été dissoute en 10 minutes, alors que 3 heures ont été nécessaires pour la poudre brute d'acétate de mégestrol (160).

La formulation du médicament conventionnel MEGACE®OS est relativement plus visqueuse que d'autres médicaments liquides et la dose recommandée est de 800 mg (20 ml ou 4 cuillères à café), une fois par jour peut être un facteur limitant pour les patients qui ont moins d'appétit ou des difficultés à avaler. Pour améliorer la palatabilité du MEGACE®OS la technologie des nanocristaux a été appliquée pour produire la forme nanocristalline d'acétate de mégestrol (MEGACE® ES), qui est une suspension plus concentrée avec une dissolution améliorée et une viscosité réduite (161).

Une première étude pharmacocinétique a démontré que MEGACE® ES 625 mg/5 ml était équivalent à MEGACE® OS 40 mg/ ml (800 mg/20ml) dans des conditions d'alimentation (mentionné dans la partie absorption de la forme nanocristalline). Cependant, lorsque les paramètres pharmacocinétiques ont été analysés dans des conditions de jeûne, MEGACE® ES a montré de manière inattendue une biodisponibilité supérieure à celle de MEGACE® OS (161).

La biodisponibilité ou la quantité de médicament disponible pour fournir une réponse thérapeutique, dépend de l'absorption. Comme l'absorption et la biodisponibilité des médicaments dans des conditions de jeûne sont particulièrement importantes pour les patients souffrant d'anorexie, des études ont été entreprises pour caractériser les profils pharmacocinétiques des deux formes (161).

5.4.4.1. Etude clinique 1

Objectif :

Evaluation de la biodisponibilité de la forme nanocristalline MEGACE® ES 625mg / 5ml en conditions de jeûne et d'alimentation (161).

Méthodes :

Une étude prospective, randomisée, ouverte et croisée à double sens a été menée sur 24 volontaires masculins en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans, sans antécédents médicaux cliniquement significatifs (les sujets ont été examinés 28 jours avant de recevoir le traitement). Après sélection, les sujets ont été randomisés pour recevoir une dose unique de MEGACE® ES 625 mg/5 ml après un jeûne d'au moins 10 heures, ou immédiatement après avoir mangé un repas standard, riche en calories et en graisses, de 800 à 1000 calories, composé de 2 œufs au plat dans du beurre, 2 tranches de pain grillé avec du beurre, 2 tranches de bacon, 4 oz de pommes de terre et 8 oz de lait entier. Le médicament à l'étude a été administré par voie orale avec 8 oz d'eau (équivalent de 237 ml). Après une période d'élimination (pas de prise du médicament à étudier) de 14 jours, les sujets ont reçu une deuxième dose unique de MEGACE® ES 625mg /5 ml en condition croisée (alimentation ou jeûne) (161).

Résultats :

- Au total, 24 sujets ont été randomisés pour l'étude ; la population analysée comprenait 23 sujets (Un sujet qui n'a pas suivi le protocole et qui a reçu un traitement dans la mauvaise condition a été exclu de l'étude).
- L'aire sous la courbe de 0 à l'infinie ($ASC_{0-\infty}$) a diminué de 16 268 ng.h/ml à l'état nourri à 12 095 ng.h/ml à l'état de jeûne.
- La C_{max} moyenne a diminué de 1618 ng/ml à l'état nourri à 1133 ng/ml à l'état à jeun.

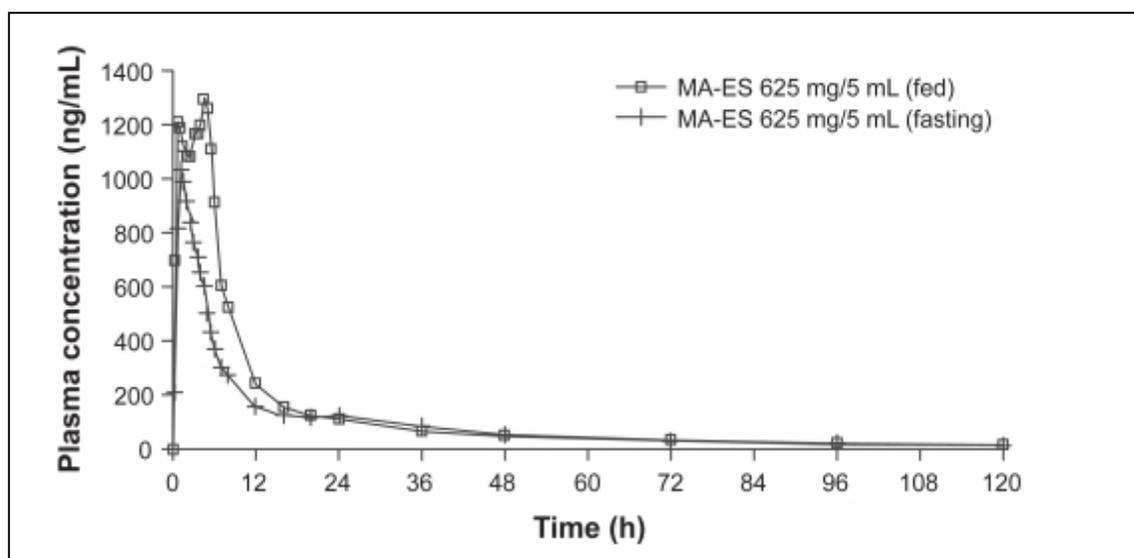


Figure 59: Courbe représentative des concentrations plasmatiques moyennes de MEGACE® ES en fonction du temps en condition d'alimentation et de jeûne. (Fasting = jeûne/ Fed = nourri / MA-ES= MEGACE® ES) ⁽¹⁶¹⁾.

Conclusion :

A l'issue de cette étude il a été démontré que la consommation d'un repas riche en graisses augmente l'absorption (basée sur l'ASC et le C_{max}) de MEGACE® ES (161).

5.4.4.2. Etude clinique 2 et 3

Objectif :

Evaluation de la biodisponibilité du médicament conventionnel MEGACE® OS 800mg / 20ml en conditions d'alimentation et de jeûne (161).

Méthodes :

Etude 2 :

Une étude ouverte visant à évaluer la biodisponibilité de la MEGACE® OS dans des conditions d'alimentation a été réalisée chez 40 hommes en bonne santé âgés d'au moins 18 ans, sans antécédents médicaux cliniquement significatifs. Les sujets ont reçu une dose unique de 800 mg/20 ml de MEGACE® OS dans les 30 minutes suivant la consommation d'un repas standard riche en calories et en graisses, comme décrit précédemment (étude clinique 1) (161).

Etude 3 :

Une étude ouverte visant à évaluer la biodisponibilité de la MEGACE® OS dans des conditions de jeûne a été réalisée de la même manière que l'étude 2 chez 40 hommes en bonne santé, âgés d'au moins 18 ans et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs. Les sujets ont reçu une dose unique de 800 mg/20 ml de MEGACE® OS après un jeûne d'au moins 10 heures (161).

Résultat :

- Au total, 32 sujets ont fourni des données évaluable pour l'étude 2.
- Pour l'étude 3, un total de 36 sujets avec des données évaluable.
- À l'état nourri, l'AUC_{0-∞} était de 18 625 ng.h/L et la C_{max} moyenne était de 1364 ng/mL.
- À jeun, l'AUC_{0-∞} n'a atteint que 8942 ng.h/L avec une C_{max} de 187 ng/mL.
- Par rapport à l'état nourri, l'AUC_{0-∞} et la C_{max} ont diminué de 52% et 86%, respectivement, à l'état de jeûne.

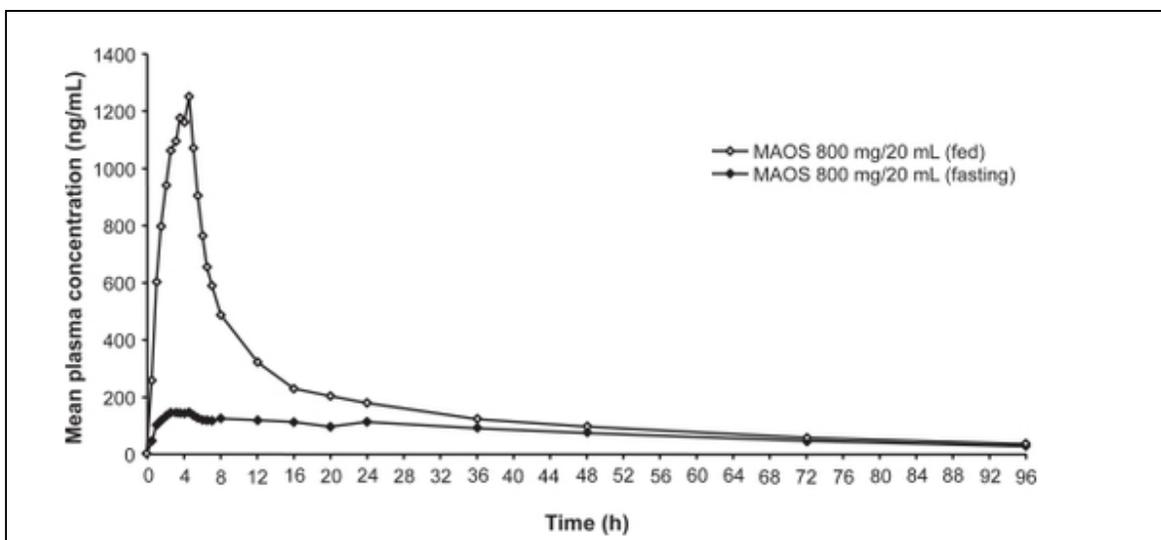


Figure 60: Courbe représentative des concentrations plasmatiques moyennes de MEGACE® OS en fonction du temps, en état alimenté et à jeun ⁽¹⁶¹⁾.

Conclusion

- On remarque une biodisponibilité accrue de MEGACE® OS lorsqu'elle est prise avec un repas riche en graisses, cela est due à sa lipophilie donc elle se dissout facilement dans la teneur en graisses des aliments.

- À jeun, la biodisponibilité de MEGACE® OS est médiocre, probablement en raison de sa faible hydrosolubilité, qui contribue à la réduction de sa dissolution. Étant donné que les patients anorexiques peuvent avoir peu d'appétit et sont souvent à jeun, cette faible biodisponibilité dans cet état peut constituer un obstacle important.

Les résultats des 3 études précédentes montrent que la C_{max} et AUC 0-∞ de la MEGACE® OS sont nettement réduites (de 86 % et 52 %, respectivement) chez les sujets à jeun par rapport aux sujets nourris, alors que ceux de MEGACE® ES sont réduites par des marges beaucoup plus faibles (30 % et 26 %, respectivement). Ce qui nous prends à la conclusion, les deux formes offrent une biodisponibilité comparable en état alimenté mais la forme nanocristalline MEGACE® ES a une meilleur biodisponibilité à jeun.

Étant donné que l'absorption de la forme nanocristalline MEGACE® ES est moins profondément affectée par la présence ou l'absence de nourriture, cette formulation peut offrir un avantage clinique potentiel pour les patients anorexiques ayant un manque d'appétit et un faible apport calorique (161).

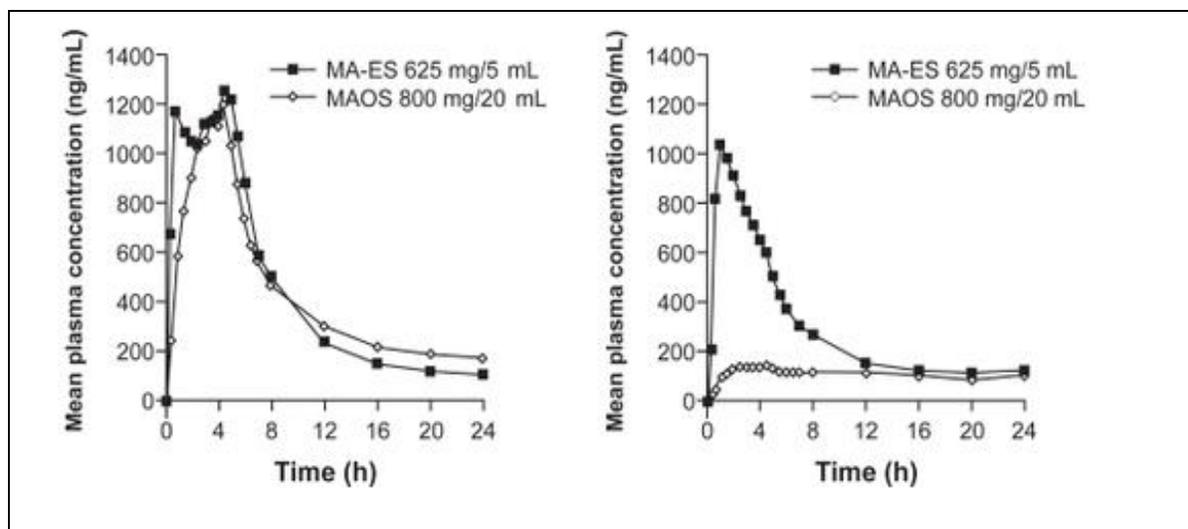


Figure 61: Courbe de comparaison de concentrations plasmatiques moyennes entre les deux formes nanocristalline (MEGACE® ES) et la forme conventionnelle (MEGACE® OS) en état alimenté (à gauche) et en état de jeûne (à droite) ⁽¹⁶¹⁾.

Tableau 12 : Résumé des trois études

	Etude 1 : MEGACE® ES 625/5ml		Etude 2 : MEGACE® OS 40mg/ml	Etude 3 : MEGACE® OS 40mg/ml
Nombre de personnes	24		40	40
Etat	A jeun	Alimenté	Alimenté	A jeun
Aire sous la courbe 0-∞ (ng.h/ml)	12 065	16268	18 625	8942
Cmax moyenne (ng/ml)	1133	1618	1364	187
Résultat	Réduction de 26% de l'ASC entre les deux états et la Cmax de 30%		Réduction de 52% de l'ASC entre les deux états et la Cmax de 86%	
Conclusion	La forme nanocristalline MEGACE® ES offre une meilleure biodisponibilité comparé à MEGACE® OS dans les conditions de jeûne.			

5.4.5. Sécurité

La toxicité de l'acétate de mégestrol est la même pour les deux formes on mentionne (158,162) :

- L'exacerbation d'un diabète préexistant avec des besoins accrus en insuline et la manifestation d'un syndrome de cushing ont été rapportées lors de l'utilisation à long terme de l'acétate de mégéstron. Ces effets sont dus du fait que l'activité glucocorticoïde de l'acétate de mégéstron n'a pas été entièrement évaluée (162).

- L'acétate de mégéstron est un dérivé de la progestérone, qui peut induire des saignements vaginaux chez les femmes (Les 10 femmes ayant participé aux essais cliniques ont toutes signalé des saignements intermittents) (162).

- Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques (162) :

Parmi les effets indésirables survenus chez 1 % à 3 % de l'ensemble des patients recrutés dans deux essais cliniques avec au moins une visite de suivi au cours des 12 premières semaines de l'étude sont les suivants : (les EI survenus dans moins de 1 % des cas ne sont pas inclus) : douleurs thoraciques, palpitations, douleur abdominale, leucopénie, constipation, albuminurie...

- Des cas cliniques d'insuffisance surrénale ont été observés chez des patients recevant un traitement chronique à l'acétate de mégéstron ou en cours d'interruption de ce traitement, et les tests de stimulation de l'adrénocorticotropine (ACTH) ont révélé la présence fréquente d'une suppression hypophyso-surrénalienne asymptomatique chez les patients traités par traitement chronique à l'acétate de mégéstron. Par conséquent, la possibilité d'une insuffisance surrénalienne doit être considérée chez tout patient recevant ou interrompant un traitement chronique à base d'acétate de mégéstron et présentant des symptômes et/ou des signes évocateurs d'hypoadrénalisme (hypotension, nausées, vomissements, vertiges ou faiblesse) (162).

5.5. Résultats et discussion

Forme		Forme conventionnelle MEGACE® OS	Forme nanocristalline MEGACE® ES
Présentation		Suspension orale micronisée	Suspension orale nanocristalline
		Conservation entre 15 et 30 °C	Conservation entre 15 et 25 °C
pharmacocinétique	Absorption et biodisponibilité	- Amélioration de solubilité par la nanoformulation, ce qui offre une meilleure absorption et biodisponibilité (dans les conditions de jeûne). - Les deux paramètres sont comparables entre les deux formes en condition d'alimentation (nourri).	
Efficacité		- Comparable en condition d'alimentation. - MEGACE® ES offre une meilleure efficacité à jeun.	
Sécurité		Même effets observés avec les deux formes.	

Les deux formes se présentent sous forme de suspension orale, mais MEGACE® OS est micronisée alors que l'autre (c'est-à-dire MEGACE® ES) est nanocristalline. La forme nano est concentrée c'est pour cela que la dose journalière est différente d'une forme à une autre. Les conditions de conservation sont proches entre les deux, elles sont de 15 à 30°C pour MEGACE® OS et de 15 à 25 °C pour la forme nano MEGACE® ES.

En ce qui concerne la pharmacocinétique, la nanoformulation donne à MEGACE® ES une meilleure solubilité donc, une absorption et une biodisponibilité améliorées par rapport à celles de la forme conventionnelle MEGACE® OS, et cela dans les conditions de jeûne. Ce sont ces résultats qui ont fait que l'efficacité de la forme nano soit beaucoup plus importante à jeun, par rapport à celle de la forme conventionnelle ce qui lui a donné le dessus, surtout que les patients utilisant ce traitement souffrent d'une anorexie qui les oblige parfois à le prendre à jeun.

Les effets indésirables observés sont les mêmes pour MEGACE® OS et MEGACE® ES.

**CONCLUSION ET
PERSPECTIVES**

Avant de conclure le travail réalisé, il convient d'abord de rappeler la thématique «Nanomédicaments : Etude comparative entre les médicaments conventionnels et les nanomédicaments».

Dans un premier temps, nous avons commencé par des généralités et des définitions qui concernent le monde de la nanotechnologie et des nanomédicaments. Puis, nous avons enchaîné avec les différentes nanoparticules qui sont utilisées comme nanovecteurs dans la synthèse des nanomédicaments. Enfin, l'accent a été mis sur la comparaison entre la forme conventionnelle et la forme nano des médicaments, dont nous avons choisi quatre molécules actives : la doxorubicine comme anticancéreux, la morphine comme antalgique, l'amphotéricine B comme antifongique et le mégestrol comme anti-anorexique ; la comparaison a concerné la présentation pharmaceutique, la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité.

Les nanomédicaments offrent un grand potentiel pour le traitement de diverses pathologies, ce domaine a fait l'objet d'un énorme développement et d'intenses recherches ces dernières années, tant au niveau d'amélioration de l'efficacité thérapeutique et la sécurité des molécules actives par modulation de leurs propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique que d'amélioration de leur structure, leur capacité d'encapsulation, de vectorisation et de ciblage.

Chaque jour on découvre des molécules actives qui peuvent traiter différentes maladies, mais malheureusement beaucoup d'entre elles ne peuvent pas être utilisées, soit à cause de leur faible efficacité, soit à cause de leur grande toxicité. Justement cette nouvelle forme pharmaceutique offre un grand espoir, du fait que ça permet d'améliorer l'index thérapeutique des molécules actives et par la suite l'obtention d'une meilleure efficacité du traitement et d'une toxicité réduite.

Cependant, il reste encore beaucoup à faire pour développer pleinement ce domaine, combler les lacunes existantes et trouver des solutions aux limites de cette technologie, notamment sur la nature d'interaction entre les nanomédicaments et l'organisme, l'élimination des nanoparticules et leur toxicité engendrée sur l'organisme à court et à long terme. On doit également améliorer les procédés de fabrication des nanomédicaments et développer des méthodes pour faciliter la production à grande échelle et assurer la reproductibilité.

Références bibliographiques

1. France B. LES NANOTECHNOLOGIES : un secteur en émergence : promesses et questions! [Internet]. 2011 [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: https://www.agrireseau.net/Nanotechnologies-bioalimentaire/documents/1-Cellule_de_veille_Nano-Octobre_2011.pdf
2. Fattal E. Chapitre 9 : Nanotechnologies pour la nanomédecine : questions sur la toxicité et aspects réglementaires. In: Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies [Internet]. EDP Sciences; 2019 [cité 23 mai 2023]. p. 143-62. Disponible sur: https://www.mediachimie.org/sites/default/files/nanomateriaux_p143_0.pdf
3. Feynman RP. Plenty of Room at the Bottom [Internet]. 1959 déc; pasadena. Disponible sur: https://web.pa.msu.edu/people/yang/RFeynman_plentySpace.pdf
4. Définitions : technologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/technologie/76961>
5. Rabu P. Chapitre 2 : Nanomatériaux, nanotechnologies : quel nanomonde pour le futur ? In: Chapitre 2 : Nanomatériaux, nanotechnologies : quel nanomonde pour le futur ? [Internet]. EDP Sciences; 2019 [cité 4 mars 2023]. p. 29-52. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-7598-2399-4.c004/html>
6. Mansoori GA. Principles of Nanotechnology: Molecular-based Study of Condensed Matter in Small Systems [Internet]. World Scientific; 2005. 358 p. Disponible sur: <https://books.google.dz/books?id=ALpdrIPKFnkC>
7. nanotechnology [Internet]. ChemBAM. 2017 [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://chembam.com/definitions/nanotechnology/>
8. Bayda samer et al. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. Molecules [Internet]. 27 déc 2019 [cité 6 mars 2023];25(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982820/>
9. Filippini WL, Sutherland D. Chapter 1 – Medicine and Healthcare. mars 2010; Disponible sur: https://nanoyou.eu/attachments/189_Module-2-chapter-1-medicine-proofread.pdf
10. Journal officiel de la république algérienne N° 46. Art. 208. 29 juill 2018;40. Disponible sur: <https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf>
11. Roch C, Korostelev M, Barrail-Tran A, Taburet AM. Les nanomédicaments : définition et applications en thérapeutique. Lett Infect [Internet]. oct 2016;(5):184-9. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24588.pdf>
12. Couvreur P. Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères. In: La chimie et la santé [Internet]. p. 105-24. Disponible sur: https://www.mediachimie.org/sites/default/files/chimie_105.pdf

13. Office québécois de la langue française. nanovecteur. In: grand dictionnaire terminologique [Internet]. Québec; 2011 [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/26511764/nanovecteur>
14. WU M. Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en miniémulsion pour la vectorisation de molécules actives [Internet]. [Lorraine]: Institut national polytechnique de Lorraine; 2007. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752832>
15. Perez M. Les nanomédicaments en oncologie: nouvelles perspectives de traitement et limitations toxicologiques [Internet]. [Normandie]: Département de pharmacie de Rouen Normandie; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03207898>
16. Leem. Santé 2030 une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. Leem; 2020. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00204928446a3c3ad79b5?view=book&page=119>
17. Timon-David É. Nanomédicaments et immunothérapie , le combo gagnant en oncologie [Internet]. [Marseille]: faculté de pharmacie de Marseille; 2021. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03356813>
18. Des Nano-Vecteurs efficaces [Internet]. La Nanotechnologie appliquee au Cancer. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <http://tpe-nano-1s3.weebly.com/la-vectorisation-des-meacutedicaments.html>
19. Couvreur P. Les nanotechnologies pour la conception de nouveaux médicaments. Biol Aujourd'hui [Internet]. 2012 [cité 4 mars 2023];206(4):237-48. Disponible sur: <https://www.biologie-journal.org/articles/jbio/pdf/2012/04/jbio2012025.pdf>
20. Nicolas J, Couvreur P. Les nanoparticules polymères pour la délivrance de principes actifs anticancéreux. médecine/sciences [Internet]. janv 2017 [cité 4 mars 2023];33(1):11-7. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/fr/articles/medsci/pdf/2017/01/medsci20173301p11.pdf>
21. Ciblage des tumeurs [Internet]. TPE | liposomes. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://liposometpe.wixsite.com/liposome/ciblage-des-tumeurs>
22. Pisani C. Etude toxicogénomique de nanovecteurs de silice mésoporeuse: relation entre décoration et toxicité [Internet]. [Montpellier]: Université de Montpellier; 2017. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01842430>
23. Etienne-Grimaldi MC, Couvreur P, Benoit JP, Fanciullino R, Sergent JA, van Miert E, et al. Médicaments de haute technologie en oncologie: Atelier du GPCO, groupe de pharmacologie clinique oncologique — Unicancer Vendredi 22 novembre 2013 — Nice. Oncologie [Internet]. août 2014 [cité 4 mars 2023];16(7-8):379-87. Disponible sur: https://univ-angers.hal.science/hal-03173117/file/etienne-grimaldi_2014_medicaments_de_haute_technologie_en_oncologie.pdf

24. Les Nanomédicaments : d'où vient-on et où allons-nous ? In Paris; 2019. p. 8. Disponible sur: https://www.academie-sciences.fr/pdf/conf/interacad_161019.pdf
25. Couvreur P. Les nanotechnologies peuvent-elles contribuer à traiter des maladies sévères ? : Chaire d'Innovation Technologique Liliane Bettencourt 2009-2010. Leçon prononcée le jeudi 21 janvier 2010. Nanotechnologies Peuvent-Elles Contrib À Trait Mal Sévères [Internet]. 24 janv 2013 [cité 4 mars 2023]; Disponible sur: <http://books.openedition.org/cdf/237>
26. Couvreur P. Nanomédicaments pour le traitement du cancer et des maladies du système nerveux [Internet]. 67-91 p. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-7598-2316-1.c007/html>
27. AKBAR DA. Chapter 10 : Biosynthèse du cholestérol, des stéroïdes et des isoprénoïdes [Internet]. BORZUYA UNIVERSITY. 2017 [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <http://brussels-scientific.com/?p=8524>
28. Farjadian F, Ghasemi A, Gohari O, Roointan A, Karimi M, Hamblin MR. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. *Nanomed* [Internet]. janv 2019 [cité 4 mars 2023];14(1):93-126. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391637/pdf/nnm-14-93.pdf>
29. Mazayan ZM, Ghoneim AM, Elbatanony RS, Basalious EB, Bendas ER. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Future J Pharm Sci* [Internet]. 15 janv 2022 [cité 4 mars 2023];8(1):12. Disponible sur: <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-022-00400-0>
30. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res* [Internet]. oct 2016 [cité 4 mars 2023];33(10):2373-87. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/303981044_Nanoparticle-Based_Medicines_A_Review_of_FDA-Approved_Materials_and_Clinical_Trials_to_Date
31. Wan Y. Développement de nanovecteurs polymériques et lipidiques fonctionnalisés par des anticorps pour cibler des cellules cancéreuses [Internet] [These de doctorat]. Bordeaux 1; 2012 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2012BOR14736>
32. Youta CLD. Utilisation de nanoparticules pour délivrer des protéines dans les épithéliums respiratoires : caractérisation des mécanismes impliqués [Internet] [phdthesis]. Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2012 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00787621>
33. Cortial A. Nouvelles applications des nanoparticules organiques : de la vectorisation d'un mélange d'actifs à travers la peau jusqu'au développement d'un test diagnostique in vitro de l'allergie aux parfums [Internet]. CLAUDE BERNARD LYON 1; 2015. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01213950/document>

34. Nagwa [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Fiche explicative de la leçon : Nanoparticules | Nagwa. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/640142370207/>
35. Mamta Bhardwaj and D.C. Saxena. Preparation of Organic and Inorganic Nanoparticles and their Subsequent Application in Nanocomposites for Food Packaging Systems: A Review. août 2017;vol 10(31):8. Disponible sur: https://indjst.org/download-article.php?Article_Unique_Id=INDJST3354&Full_Text_Pdf_Download=True
36. Xu L, Wang X, Liu Y, Yang G, Falconer RJ, Zhao CX. Lipid Nanoparticles for Drug Delivery. *Adv NanoBiomed Res* [Internet]. 2022 [cité 11 avr 2023];2(2):2100109. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anbr.202100109>
37. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett* [Internet]. 22 févr 2013 [cité 11 avr 2023];8(1):102. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3599573/>
38. Thapa Magar K, Bofo G, Li X, Chen Z, He W. Liposome-based delivery of biological drugs. *Chin Chem Lett* [Internet]. 1 août 2021;33. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/354432545_Liposome-based_delivery_of_biological_drugs
39. Olusanya TOB, Haj Ahmad RR, Ibegbu DM, Smith JR, Elkordy AA. Liposomal Drug Delivery Systems and Anticancer Drugs. *Molecules* [Internet]. avr 2018 [cité 11 avr 2023];23(4):907. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/4/907>
40. Classification of Liposomes - Creative Biolabs [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/lipid-based-delivery/classification-of-liposomes.htm>
41. BOBO, Gemechis Haile. L'UTILISATION DES LIPOSOMES COMME VECTEURS MÉDICAMENTEUX [Internet]. PICARDIE JULES VERNE; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01974084/document>
42. Khan Academy [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Diffusion et transport passif (leçon). Disponible sur: <https://fr.khanacademy.org/science/biologie-a-l-ecole/x5047ff3843d876a6:bio-4e-annee-sciences-generales/x5047ff3843d876a6:bio-4-2h-transport-membranaire-actif-et-passif/a/diffusion-and-passive-transport>
43. Zeb A, Din FU, Aman W, Qureshi O. Effective use of nano-carriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 5 oct 2017;12:7291-309. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/327645542_Effective_use_of_nano-carriers_as_drug_delivery_systems_for_the_treatment_of_selected_tumors
44. Liu P, Chen G, Zhang J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules* [Internet]. 17 févr 2022 [cité 11 avr 2023];27(4):1372. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8879473/>

45. Genot MC, Womeni MHM. Assemblage nanoparticules lipidiques solides-polysaccharide : étude des propriétés physico-chimiques pour la vectorisation d'un polyphénol [Internet]. université de lorraine; 2015. Disponible sur: <https://hal.science/tel-01754631>
46. Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. Solid Lipid Nanoparticles: A Modern Formulation Approach in Drug Delivery System. *Indian J Pharm Sci* [Internet]. 2009 [cité 14 avr 2023];71(4):349-58. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865805/>
47. De R, Mahata MK, Kim KT. Structure-Based Varieties of Polymeric Nanocarriers and Influences of Their Physicochemical Properties on Drug Delivery Profiles. *Adv Sci* [Internet]. 2022 [cité 13 avr 2023];9(10):2105373. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/advs.202105373>
48. Bose A, Roy Burman D, Sikdar B, Patra P. Nanomicelles: Types, properties and applications in drug delivery. *IET Nanobiotechnol* [Internet]. 2 févr 2021 [cité 13 avr 2023];15(1):19-27. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8675821/>
49. Madej M, Kurowska N, Strzalka-Mrozik B. Polymeric Nanoparticles—Tools in a Drug Delivery System in Selected Cancer Therapies. *Appl Sci* [Internet]. janv 2022 [cité 13 avr 2023];12(19):9479. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/19/9479>
50. Zielińska A, Carreiró F, Oliveira AM, Neves A, Pires B, Venkatesh DN, et al. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. *Molecules* [Internet]. 15 août 2020 [cité 13 avr 2023];25(16):3731. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464532/>
51. Hosseini SM, Mohammadnejad J, Salamat S, Beiram Zadeh Z, Tanhaei M, Ramakrishna S. Theranostic polymeric nanoparticles as a new approach in cancer therapy and diagnosis: a review. *Mater Today Chem* [Internet]. 1 avr 2023 [cité 13 avr 2023];29:101400. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468519423000277>
52. Poltorak KB. Conception de nanocapsules biodégradables recouvertes de dextrane par réaction « “click” » interfaciale [Internet]. université de lorraine; 2018. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752028/document>
53. Mu X, Gan S, Wang Y, Li H, Zhou G. Stimulus-responsive vesicular polymer nano-integrators for drug and gene delivery. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 31 déc 2019 [cité 14 avr 2023];14:5415-34. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IJN.S203555>
54. Zhang X ying, Zhang P ying. Polymersomes in Nanomedicine - A Review. *Curr Med Chem* [Internet]. avr 2017 [cité 14 avr 2023];13(2):124-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374840/>

55. Chis AA, Dobra C, Morgovan C, Arseniu AM, Rus LL, Butuca A, et al. Applications and Limitations of Dendrimers in Biomedicine. *Molecules* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 15 avr 2023];25(17):3982. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7504821/>
56. Bharali DJ, Khalil M, Gurbuz M, Simone TM, Mousa SA. Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 1 déc 2009 [cité 15 avr 2023];4:1-7. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IJN.S4241>
57. Debayle M. *CultureSciences-Chimie*. [cité 11 avr 2023]. Propriétés des nanoparticules d'or. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-inorganique/proprietes-des-nanoparticules-d-or>
58. Plissonneau M. Vectorisation de nanoparticules d'imagerie multimodale à base de gadolinium pour un ciblage actif des plaques amyloïdes et de cellules hépatocytes [Internet]. Claude Bernard; 2015. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01327938/file/TH2015PlissonneauMarie.pdf>
59. Laprise-Pelletier M. Les nanoparticules de silice mésoporeuses comme sondes pour l'imagerie biomédicale – purification, études in vitro et in vivo [Internet]. Laval; 2015. Disponible sur: <https://core.ac.uk/download/pdf/442646608.pdf>
60. Demazeau M. Relations structure-effet de nanovecteurs à base de copolymères à blocs pour la thérapie photodynamique: utilisation de modèles de membranes [Internet]. Toulouse 3; 2019. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02901319/file/2019TOU30113B.pdf>
61. Abdellatif AAH, Alsowinea AF. Approved and marketed nanoparticles for disease targeting and applications in COVID-19. *Nanotechnol Rev* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 13 avr 2023];10(1):1941-77. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ntrev-2021-0115/html?lang=en>
62. Goutayer M. Nano-émulsions pour la vectorisation d'agents thérapeutiques ou diagnostiques ; étude de la biodistribution par imagerie de fluorescence in vivo [Internet]. PIERRE ET MARIE CURIE; 2008. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00811983/document>
63. Ostiguy C, Roberge B, Woods C, Soucy B. Les nanoparticules de synthèse - Connaissances actuelles sur les risques et les mesures de prévention en SST - 2e édition [Internet]. Report No.: R-646. Disponible sur: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-646.pdf>
64. Ferreira Soares DC, Domingues SC, Viana DB, Tebaldi ML. Polymer-hybrid nanoparticles: Current advances in biomedical applications. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 1 nov 2020 [cité 15 avr 2023];131:110695. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222030888X>
65. Ilhan-Ayisigi E, Yesil-Celiktas O. Silica-based organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanoconjugates for improved anticancer drug delivery. *Eng Life Sci* [Internet]. 13 juin

2018 [cité 23 mai 2023];18(12):882-92. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6999253/>

66. Sailor MJ, Park JH. Hybrid Nanoparticles for Detection and Treatment of Cancer. Adv Mater Deerfield Beach Fla [Internet]. 24 juill 2012 [cité 15 avr 2023];24(28):3779-802. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3517011/>
67. Organisation mondiale de la santé [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Cancer. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>
68. Prostate.fr [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Cancer de la prostate : Mécanismes et Origine. Disponible sur: <http://www.prostate.fr/cancer-de-la-prostate/mecanismes-origine/>
69. Journal des Femmes Santé [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Cancer secondaire : symptômes, traitement, quelle espérance de vie ? Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2651843-cancer-secondaire-foie-poumon-symptomes-cause-diagnostic-traitement-esperance-de-vie-pronostic/>
70. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Revue générale du traitement des cancers - Hématologie et oncologie. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/principes-th%C3%A9rapeutiques-en-oncologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-traitement-des-cancers>
71. roche.fr [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Traitement du cancer : soigner le cancer. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer.html>
72. Darmon I. INSTITUT DE RADIOTHÉRAPIE ET DE RADIOCHIRURGIE H. HARTMANN. 2021 [cité 1 avr 2023]. La chimiothérapie dans le traitement du cancer. Disponible sur: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/traitements/chimiotherapie/>
73. Dartier J. Etude du métabolisme énergétique mitochondrial et des cardiolipines dans la résistance des cellules cancéreuses mammaires à la doxorubicine [Internet] [These de doctorat]. FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS; 2016 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2016/julie.dartier_6644.pdf
74. GALLANI A. ETUDE DU PROFIL DE SECURITE DES SPECIALITES A BASE DE DOXORUBICINE : INFLUENCE DE LA FORME GALENIQUE [Internet]. Lorraine; 2016. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733128/document>
75. Monographie doxorubicine | Pfizer Canada [Internet]. 2022 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://www.pfizer.ca/files/Doxorubicin_PM_FR.pdf
76. Dardevet L. Développement de molécules anti-tumorales pour le traitement du gliome sur la base de dérivés de toxines animales [Internet] [phdthesis]. Université Grenoble Alpes; 2016 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01819702>

77. Mohan P, Rapoport N. Doxorubicin as a molecular nanotheranostic agent: effect of doxorubicin encapsulation in micelles or nanoemulsions on the ultrasound-mediated intracellular delivery and nuclear trafficking. *Mol Pharm* [Internet]. 6 déc 2010 [cité 1 avr 2023];7(6):1959-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997862/>
78. Butowska K, Kozak W, Zdrowowicz M, Makurat S, Rychłowski M, Hać A, et al. Cytotoxicity of doxorubicin conjugated with C60 fullerene. Structural and in vitro studies. *Struct Chem* [Internet]. 2019 [cité 1 avr 2023];30:2327-38. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11224-019-01428-4>
79. Gautier J. Nanoparticules d'oxydes de fer PEGylées pour la délivrance de la doxorubicine : développement et évaluation de leur potentiel théragnostique. [Internet] [These de doctorat]. FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS; 2013 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2013/juliette.gautier_4170.pdf
80. VIDAL [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Doxorubicine : substance active à effet thérapeutique - VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/doxorubicine-6769.html>
81. ADRIBLASTIN RD 10 mg [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://medicaments.swica.ch/article/show/257/1383049/adriblastin-rd-subst-sche-10-mg-c-solv>
82. ANSM [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Résumé des caractéristiques du produit - ADRIBLASTINE 200 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion en flacon- Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65488729&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
83. ANSM [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Résumé des caractéristiques du produit - ADRIBLASTINE 50 mg, poudre pour solution injectable en flacon - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64367525&typedoc=R>
84. Product monograph MYOCET [Internet]. 2006. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00002333.PDF
85. EMA. Myocet liposomal [Internet]. 2018 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myocet-liposomal-previously-myocet-epar-product-information_en.pdf
86. Myocet liposomal 50 mg [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ratiopharm.de/produkte/details/praeparate/praeparatedaten/detail/pzn-16230541.html>
87. ANSM [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Résumé des Caractéristiques du Produit. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0260603.htm>

88. A09231315. Flip Flop Diffusion [Internet]. 2011 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Flip_Flop_Diffusion.jpg
89. Bjørnstad R, Reiten IN, Knudsen KS, Schjøtt J, Herfindal L. A liposomal formulation of simvastatin and doxorubicin for improved cardioprotective and anti-cancer effect. *Int J Pharm* [Internet]. 15 déc 2022 [cité 24 mai 2023];629:122379. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517322009346>
90. MYOCET (doxorubicine liposomale) [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15784_MYOCET_PIC_INS_Avis2_CT15784.pdf
91. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 1 mars 2001 [cité 1 avr 2023];19(5):1444-54. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.5.1444>
92. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2002 [cité 1 avr 2023];94(1):25-36. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.10201>
93. Swenson CE, Perkins WR, Roberts P, Janoff AS. Liposome technology and the development of Myocet™ (liposomal doxorubicin citrate). *The Breast* [Internet]. 1 juin 2001 [cité 24 mai 2023];10:1-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977601800011>
94. Lignes directrices sur la prise en charge de la douleur chronique chez l'enfant [Internet]. Organisation mondiale de la santé; 2021. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1351695/retrieve>
95. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. Traitement de la douleur cancéreuse [Internet]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1987. 80 p. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41712/9242561002_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
96. VIDAL [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Quels médicaments contre la douleur ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/medicaments.html>
97. SIMON F. L'échelle visuelle analogique : mesure de la douleur [Internet]. 2013 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ambulancier-lesite.fr/eva-echelle-visuelle-analogique-douleur/>
98. Shenoy SS, Lui F. Biochemistry, Endogenous Opioids. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cité 28 mars 2023]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532899/>

99. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr* [Internet]. janv 2010 [cité 28 mars 2023];68(1):2-14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444724/>
100. Addiction aux opioïdes : «Il a fallu augmenter les doses, encore et encore» - *Le Parisien* [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/addiction-aux-opioides-il-a-fallu-augmenter-les-doses-encore-et-encore-30-08-2018-7870752.php>
101. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2022 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf
102. La Nalbuphine est un antalgique de palier III. Comme la Morphine [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.le-scope.com/pages/jeudi-ca-je-dis-rien/la-nalbuphine-est-un-antalgique-de-palier-iii-comme-la-morphine.html>
103. Ombeline D. Extraction de substances naturelles antalgiques à partir de plantes utilisées dans la pharmacopée traditionnelle au mali [Internet]. Université Clermont Auvergne; 2017 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01593711/document>
104. Andrea M. Trescot, MD1, Sukdeb Datta, MD2, Marion Lee, MD3, and Hans Hansen, MD4. Opioid pharmacology [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=OTg3&journal=42>
105. Opium : qu'est-ce que c'est, quels effets, comme la morphine ? [Internet]. 2019 [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2585089-opium-droque-effets-liquide-fumer-pipe/>
106. VIDAL [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Morphine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/morphine-5636.html>
107. Murphy PB, Bechmann S, Barrett MJ. Morphine. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cité 29 mars 2023]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526115/>
108. Freye E, Levy JV. Mechanism of Action of Opioids and Clinical Effects. *Opioids Med* [Internet]. 2008 [cité 29 mars 2023];85-187. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122075/>
109. Preechagoon D, Sumyai V, Chulavatnatol S, Kulvanich P, Tessiri T, Tontisirin K, et al. Formulation Development of Morphine Sulfate Sustained-Release Tablets and Its Bioequivalence Study in Healthy Thai Volunteers. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 16 sept 2010 [cité 30 mars 2023];11(3):1449-55. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974156/>
110. MS CONTIN 30 MG for Sale | *Skypainmeds.com* [Internet]. Sky Pain Meds. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://skypainmeds.com/product/ms-contin-30-mg/>

111. Yu S ying, Qiu H, Ma Z shan, Chen J, Zhang Y, Chen L zheng, et al. [Effects of sustained release morphine hydrochloride tablets in management of cancer pain: a survey of 567 patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 1 mars 2004 [cité 26 mars 2023];84(6). Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/15061959>
112. MS CONTIN®(morphine sulfate controlled-release) Tablets [Internet]. Purdue Pharma; 2009. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019516s034lbl.pdf
113. King C, Khabazian A. Avinza® (Morphine Sulfate Extended-Release Capsules). *Clin J Oncol Nurs* [Internet]. 1 juill 2003 [cité 18 mars 2023];7(4):458-60, 478. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/10605606_AvinzaR_Morphine_Sulfate_Extended-Release_Capsules
114. Alkermes Gainesville LLC. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Pfizer Inc.; 2014. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021260s022lbl.pdf
115. Virtual Pharmacy - Prescription Drug Bottles [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.pharmacyskillslab.org/vp/viewDRUGBOTTLE.php>
116. Drugs.com [Internet]. [cité 24 mai 2023]. AVINZA 60 mg 506 Pill Green White Capsule-shape - Pill Identifier. Disponible sur: <https://www.drugs.com/imprints/avinza-60-mg-506-8843.html>
117. Themes UFO. Oral Drug Delivery [Internet]. Basicmedical Key. 2017 [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://basicmedicalkey.com/oral-drug-delivery/>
118. Portenoy RK, Sciberras A, Eliot L, Loewen G, Butler J, Devane J. Steady-State Pharmacokinetic Comparison of a New, Extended-Release, Once-Daily Morphine Formulation, Avinza™, and a Twice-Daily Controlled-Release Morphine Formulation in Patients with Chronic Moderate-to-Severe Pain. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 4 avr 2002 [cité 1 avr 2023];23(4):292-300. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392402003822>
119. Hagen NA, Thirlwell M, Eisenhoffer J, Quigley P, Harsanyi Z, Darke A. Efficacy, safety, and steady-state pharmacokinetics of once-a-day controlled-release morphine (MS Contin XL®) in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 1 janv 2005 [cité 1 avr 2023];29(1):80-90. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392404004476>
120. Wadhwa RR, Cascella M. Steady State Concentration. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cité 1 avr 2023]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553132/>
121. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergl HL, Marker HW, Roth SH, et al. Efficacy and Safety of a Once-Daily Morphine Formulation in Chronic, Moderate-to-Severe Osteoarthritis Pain: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial and an Open-Label Extension Trial. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 4 avr 2002 [cité 1 avr

- 2023];23(4):278-91. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392402003834>
122. Balch RJ, Trescot A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. *J Pain Res* [Internet]. 18 sept 2010 [cité 1 avr 2023];3:191-200. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004644/>
123. Larousse É. Larousse. [cité 9 avr 2023]. Définitions : hétérotrophe - Dictionnaire de français Larousse. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/h%C3%A9t%C3%A9rotrophe/39829>
124. Bille J. Le diagnostic des infections fongiques invasives. *Rev Med Suisse* [Internet]. 30 mars 2005 [cité 9 avr 2023];013:904-9. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-13/le-diagnostic-des-infections-fongiques-invasives>
125. VIDAL [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Amphotéricine B : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amphotericine-b-314.html>
126. Ketllyn S, rbara L, lia C, Raissa H, Eliz C, Jheneffer D, et al. Difficulties in antifungal therapy with amphotericin B and the continuous search for new formulations: A literature review. *Afr J Pharm Pharmacol* [Internet]. 29 juin 2016;10:512-20. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/305516436_Difficulties_in_antifungal_therapy_with_amphotericin_B_and_the_continuous_search_for_new_formulations_A_literature_review
127. PubChem. Amphotericin B [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280965>
128. Cavassin FB, Baú-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, Queiroz-Telles F. Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections. *Infect Dis Ther* [Internet]. 1 mars 2021 [cité 9 avr 2023];10(1):115-47. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00382-7>
129. Nasty Drug Molecules: Amphotericin B | Science | AAAS [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.science.org/content/blog-post/nasty-drug-molecules-amphotericin-b>
130. Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Rev Bras Ciênc Farm* [Internet]. juin 2006 [cité 9 avr 2023];42:167-94. Disponible sur: <http://www.scielo.br/j/rbcf/a/C48LSPy5KcjSFDMygv6L6Mb/?lang=pt>
131. AmBisome - Monographie de produit [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.astellas.com/ca/system/files/pdf/AmBisome_PM_FR.pdf
132. ANSM [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Résumé des caractéristiques du produit - FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des

médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63709997&typedoc=R>

133. FUNGIZONE 50mg [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmog.com/wp/amphotericin-b/fungizone-50-bte-fl/>
134. ANSM [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Résumé des caractéristiques du produit - AMBISOME liposomal 50 mg, poudre pour dispersion pour perfusion - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65964911&typedoc=R>
135. Martinez R. An update on the use of antifungal agents. J Bras Pneumol [Internet]. oct 2006 [cité 9 avr 2023];32:449-60. Disponible sur: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/gq9LxbY8MTg4RPg5pv3T3MC/?format=html&lang=en>
136. Ambisome 50 mg (amphotéricine B liposomale) [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.mbapharmaceuticals.com/product/ambisome-50-mg-amphotericin-b-liposomal/>
137. Gutiérrez V, Seabra A, Reguera R, Khandare J, Calderon M. New Approaches from Nanomedicine for Treating Leishmaniasis. Chem Soc Rev [Internet]. 21 oct 2015;45. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/283077611_New_Approaches_from_Nanomedicine_for_Treating_Leishmaniasis
138. Leenders ACAP, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WCJ, Hoy J, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis [Internet]. 1997 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1997/12000/Liposomal_amphotericin_B__AmBisome__compared_with.10.aspx
139. Estimateur de Kaplan-Meier. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estimateur_de_Kaplan-Meier&oldid=201663884
140. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. N Engl J Med [Internet]. 11 mars 1999 [cité 9 avr 2023];340(10):764-71. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199903113401004>
141. Larousse É. Définitions : anorexie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anorexie/3744>
142. VIDAL [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Anorexie et boulimie - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anorexie-boulimie.html>

143. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Anorexie Mentale à début Précoce (AMP) [Internet]. Centre de Référence Anorexie Mentale à début Précoce, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris; 2022 [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/recos_finales_pnds_amp_15_juillet_2022.pdf
144. Anorexie mentale : prise en charge [Internet]. service de bonnes pratiques professionnelles; 2010 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/reco_anorexie_mentale.pdf
145. Herpertz S, Hagenah U, Vocks S, von Wietersheim J, Cuntz U, Zeeck A. The Diagnosis and Treatment of Eating Disorders. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. oct 2011 [cité 5 avr 2023];108(40):678-85. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221424/>
146. Blétry O, Girszyn N, Gepner P. Pour une médecine globale Du symptôme à la prescription en médecine générale Symptômes – Diagnostic – Thérapeutique [Internet]. ELSEVIER MASSON S.A.S; 2009. 903 p. Disponible sur: <http://livre21.com/LIVREF/F5/F005057.pdf>
147. Ma Y, Zhao W, Deng W, Wei C, Bie L, Zhang C, et al. Megestrol acetate dispersible tablets with a 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone vs. 5-HT₃ receptor antagonist plus dexamethasone, can better control chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized controlled study. *Ann Transl Med* [Internet]. oct 2022;10(20):1124. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36388808/#:~:text=Megestrol%20belongs%20to%20the%2017%CE%B1,in%20patients%20with%20advanced%20tumors.>
148. Larousse É. progestérone - LAROUSSE [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/progest%C3%A9rone/15545>
149. Fiche explicative de la leçon : Cycle menstruel | Nagwa [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/209146190785/>
150. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique Tome XX [Internet]. COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS; 1996 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_157_laurent.pdf
151. Larousse É. gonadotrophine ou gonadostimuline ou hormone gonadotrope - LAROUSSE [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/gonadotrophine/13372>
152. PubChem. pubchem. [cité 5 avr 2023]. Megestrol. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19090>
153. MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS [Internet]. Bristol-Myers Squibb Canada; 2016 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036794.PDF

154. Manikkuttiyil C, Nguyen H. Megestrol. StatPearls [Internet]. 2023 [cité 6 avr 2023]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559205/>
155. Yeh S shing, Schuster MW. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. Int J Nanomedicine [Internet]. 1 déc 2006 [cité 6 avr 2023];1(4):411-6. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/nano.2006.1.4.411>
156. Bell SJ, Hestnes JC, Wanke C, Forse RA. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia J. H. VON ROENN, D. ARMSTRONG, D. P. KOTLER, ET AL Ann Intern Med 121:393-399, 1994. J Parenter Enter Nutr [Internet]. 1996 [cité 6 avr 2023];20(2):165-6. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0148607196020002165>
157. admin. Encyklopedia leków i suplementów oraz opinie. 2015 [cité 24 mai 2023]. Megace zawiesina doustna opinie, cena, zamienniki, ulotka i działanie. Disponible sur: <https://leki-opinie.pl/megace>
158. MEGACE®ES Megestrol acetate 625 mg/5 mL oral suspension [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021778s002s003lbl.pdf
159. Megace (megestrol acetate) Side Effects for Breast Cancer Treatment « CancerWORLD [Internet]. CancerWORLD. 2017 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <http://cancerworld.info/megace-megestrol-acetate-side-effects-breast-cancer-treatment/>
160. Jang K, Yoon S, Kim SE, Cho JY, Yoon SH, Lim KS, et al. Novel nanocrystal formulation of megestrol acetate has improved bioavailability compared with the conventional micronized formulation in the fasting state. Drug Des Devel Ther [Internet]. 25 juin 2014 [cité 9 avr 2023];8:851-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4077389/>
161. Deschamps B, Musaji N, Gillespie JA. Food effect on the bioavailability of two distinct formulations of megestrol acetate oral suspension. Int J Nanomedicine [Internet]. 1 déc 2009 [cité 7 avr 2023];4:185-92. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/ijn.s6308>
162. Megace (megestrol acetate, USP) Oral Suspension [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020264s017lbl.pdf

Résumé

La nanotechnologie est un domaine de recherche en évolution continue dont les résultats ne cessent de nourrir les espoirs des scientifiques dans plusieurs secteurs, et le domaine pharmaceutique n'est pas une exception surtout avec l'aboutissement aux nanomédicaments. Ces derniers sont à l'échelle nanométrique, ils permettent le ciblage et la protection du principe actif et cela en l'associant à des vecteurs dits nanoparticules. Cette thèse englobe quelques définitions sur le nanomonde, les types de nanoparticules utilisées pour l'encapsulation des principes actifs, et enfin une comparaison entre les formes conventionnelles et les formes nano de quatre molécules de notre choix. A l'issue de ce mémoire, nous avons constaté que les nanomédicaments offrent plusieurs avantages par rapport aux médicaments conventionnelles toutefois, ce domaine nécessite encore des recherches plus approfondies pour une meilleure maîtrise.

Mots clés : nanotechnologie, nanomédecine, nanomédicament, nanoparticule, nanovecteur.

ملخص

تقنية النانو هي مجال بحث متطور يستمر في إثراء آمال العلماء في عدة قطاعات، وصناعة الأدوية ليست استثناءً، خاصة مع تحقيق النجاح في مجال العقاقير النانوية. تتميز هذه العقاقير بحجمها النانومتري، حيث تمكن من استهداف وحماية المادة الفعالة عن طريق ربطها بما يسمى بالجسيمات النانوية المحملة. تشتمل هذه الأطروحة على بعض التعريفات حول العالم النانوي، وأنواع الجسيمات النانوية المستخدمة في تغليف المواد الفعالة، وأخيرًا مقارنة بين الأشكال التقليدية والأشكال النانوية لأربع مواد فعالة من اختيارنا. وفي نهاية هذه الرسالة، لاحظنا أن العقاقير النانوية توفر العديد من المزايا مقارنة بالأدوية التقليدية، ومع ذلك، فإن هذا المجال يتطلب مزيدًا من الأبحاث العميقة للتحكم فيه بشكل أفضل.

الكلمات المفتاحية: تقنية النانو، الطب النانوي، الدواء النانوي، الجسيم النانوي، ناقل النانو.

Abstract

Nanotechnology is an ever-evolving field of research, the results of which continue to fuel the hopes of scientists in many sectors, and the pharmaceutical field is no exception, especially with the arrival of nanodrugs. These are nanoscale drugs that target and protect the active ingredient by combining it with nanoparticle vectors. This thesis covers a few definitions of the nanoworld, the types of nanoparticles used to encapsulate active ingredients, and finally a comparison between conventional and nano forms of four molecules of our choice. At the end of this dissertation, we have found that nanodrugs offer a number of advantages over conventional drugs, but this field still requires further research for better mastery.

Keywords : nanotechnology, nanomedicine, nanodrug, nanoparticle, nanocarrier.