

PERSPECTIVES D'APPLICATION THERAPEUTIQUE DES NANOTECHNOLOGIES EN MEDECINE VETERINAIRE

PROSPECTS OF THERAPEUTIC APPLICATIONS OF NANOTECHNOLOGIES IN VETERINARY MEDICINE

Thierry F. Vandamme
(Communication présentée le 7 mars 2013)

RÉSUMÉ

L'avènement des nanotechnologies a ouvert de vastes perspectives pour le développement de nouveaux produits et applications dans de nombreux secteurs industriels et de la consommation. À l'instar d'autres secteurs, les nanotechnologies ont permis de révolutionner la médecine humaine, vétérinaire, la chaîne alimentaire tout entière – production, transformation, entreposage grâce à la mise au point de nouveaux matériaux et produits. Pourtant, alors que les possibilités d'application des nanotechnologies sont énormes, leur utilisation actuelle dans les secteurs de la santé humaine et animale, de l'alimentation et de l'agriculture est relativement restreinte en raison du caractère émergent de cette science. Comme tout autre secteur, l'industrie alimentaire évolue au gré des innovations, de la concurrence et de la rentabilité. Elle est donc toujours à la recherche de nouvelles technologies pour améliorer l'administration, le goût, la saveur et la texture de ses produits, en prolonger la durée de conservation et en perfectionner la sécurité et la traçabilité. C'est pourquoi l'arrivée des nanotechnologies a fait naître l'espoir qu'elles pourraient satisfaire bon nombre de ces besoins industriels. Les principaux avantages des nanotechnologies par rapport aux autres technologies découlent des fonctionnalités améliorées ou novatrices de matériaux et de substances à l'échelle nanométrique (désignés collectivement par le terme «nanomatériaux») qui disposent également d'un taux beaucoup plus élevé surface/masse par rapport à leurs équivalents en vrac. La très petite taille des nanomatériaux permet la dispersion de substances insolubles dans l'eau (comme les principes actifs, les colorants, les parfums et les agents de conservation) dans des produits pharmaceutiques et alimentaires sans qu'il soit nécessaire d'ajouter des graisses ou des agents tensioactifs supplémentaires. La réduction à l'échelle nanométrique des substances bioactives améliorerait aussi l'acceptation, l'absorption et la biodisponibilité dans l'organisme par rapport aux substances en vrac.

Mots clés : Nanotechnologies, nanomatériaux, science vétérinaire, médicaments, aliments

(1) Université de Strasbourg, Faculté de pharmacie, UMR 7199 CNRS Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives, 74 Route du Rhin, 67400 Illkirch Graffenstaden, France. vandamme@unistra.fr Tél : 0033 3 68.85.41.06 ; Fax : 0033 3 68.85.43.25.

SUMMARY

The advent of the nanotechnologies opened vast prospects for the development of new products and applications in many industrial fields and consumption. Following the example of other fields, the nanotechnologies promised to revolutionize human medicine, veterinary medicine, the whole food chain – production, transformation, storage and clarification of applications thanks to new materials and products. However, whereas the possibilities of application of the nanotechnologies are considerable, its current use in the fields of human and animal health, food and agriculture is relatively restricted because of the emergent character of this science. Like any other field, food industry evolves with the liking of the innovations, competition and profitability. It is thus always in search of new technologies to improve the administration, the taste, the flavour and the texture of its products, to prolong the shelf life of it and to improve the security and the traceability of it. This is why the emergence of the nanotechnology gave rise to the hope that it could satisfy several of these industrial needs. The main advantages of the nanotechnologies compared to other technologies follow from the features improved or innovative of materials and substances on a nanometric scale (indicated collectively by the “nanomaterial” term) which also have a much higher surface/mass rate compared to their equivalents in bulk. The very small size of nanomaterials allows the dispersion of insoluble substances in water (like the active ingredients, the dyes, the perfumes and the preservatives) in pharmaceutical products and food without it being necessary to add additional lipids or surfactants. The reduction on a nanometric scale of the bioactive substances would improve also the acceptance, the absorption and the bioavailability in the organization compared to the substances in the bulk.

Key-words: nanotechnologies, nanomaterial, veterinary science, pharmaceutical products, food.

INTRODUCTION

Par définition, un nanomatériau manufacturé consiste en toute forme de matériau qui a une ou plusieurs dimensions à l'échelle nanométrique, produit intentionnellement pour avoir des propriétés précises ou une composition déterminée (**Figure 1**). Les propriétés spécifiques des nanomatériaux proviennent de leur taille nanométrique, de leur forme et de leur surface potentiellement réactive (**Figure 2**). Plusieurs définitions s'attachent à cerner ces matériaux et leurs propriétés, les nanocaractéristiques, à l'instar de celles proposées par l'Organisation internationale de standardisation (ISO), par le Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (CSRSSEN), et plus récemment, publiées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, 2009).

Les matériaux produits intentionnellement avec des caractéristiques structurales à une échelle nanométrique (entre 1 et 100 nm) peuvent avoir des propriétés différentes en comparaison de ceux qui sont produits par des méthodes conventionnelles. Ils seront utilisés dans une palette d'applications, par exemple dans les matériaux d'emballage alimentaire qui permettront d'éviter une dégradation microbienne des aliments, en tant qu'additifs alimentaires qui modifient le goût et la texture des aliments, dans les nutriments (les vitamines par exemple) entraînant une biodisponibilité accrue, et dans les produits agrochimiques, où ils ouvriront par exemple de nouvelles voies pour l'utilisation de pesticides dans les plantes. L'impact sur la santé humaine dépendra de l'exposition du consommateur à ces matériaux et du comportement différent de ces derniers par rapport à leurs homologues classiques et de plus grandes dimensions.

Les nanotechnologies offrent des possibilités considérables pour le développement de produits et applications innovants en médecine vétérinaire, dans l'agriculture, le traitement de l'eau et la production, la transformation, la conservation et l'emballage des aliments; leur utilisation peut apporter des avantages potentiels aux agriculteurs, aux industriels de l'agroalimentaire et aux consommateurs (Narducci, 2007).

Les produits alimentaires et les aliments diététiques fondés sur les nanotechnologies, de même que les matériaux d'emballage alimentaire, sont déjà disponibles pour le consommateur dans certains pays, et d'autres produits et applications en sont au stade de la recherche-développement, dont certains seront peut-être mis sur le marché prochainement. Compte tenu de ces progrès, on s'attend à ce que les produits alimentaires dérivés des nanotechnologies soient de plus en plus disponibles pour le consommateur qu'il s'agisse de l'Homme ou de l'animal ces prochaines années et ce, partout dans le monde.

À mesure que la taille des particules diminue, la zone de surface spécifique augmente de manière inversement et non linéairement proportionnelle à la taille, jusqu'à ce que les propriétés des molécules de surface prédominent. Cela entraîne des caractéristiques nouvelles qui sont déterminées par le ratio élevé surface/volume et qui risquent également de donner naissance à des profils de toxicité modifiés. Cette très grande surface de contact des nanomatériaux manufacturés peut avoir diverses conséquences qu'il convient de prendre en considération dans l'évaluation des risques puisqu'elle les rend différents de leurs homologues à l'échelle micro/macrosopique.

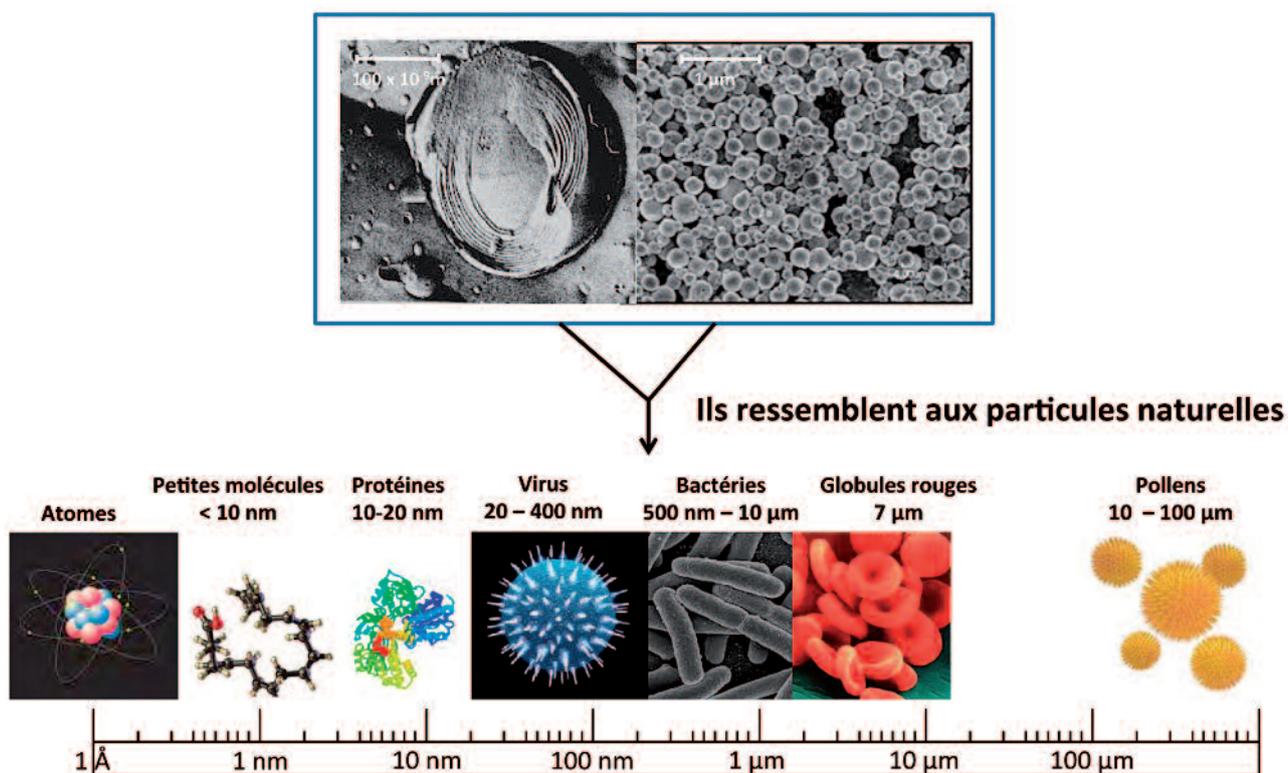


Figure 1 : nanovecteurs et particules d'origine naturelle

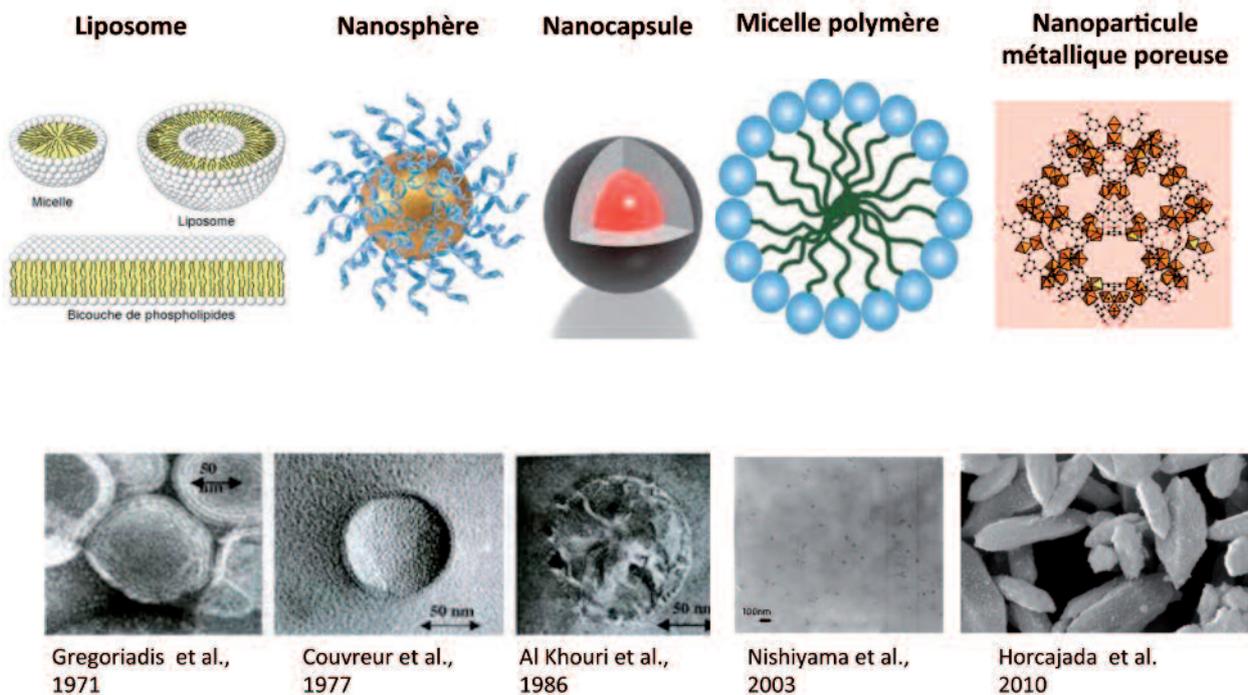


Figure 2 : architecture des nanovecteurs

Du fait de leurs propriétés physicochimiques particulières, on s'attend à ce que les nanoparticules interagissent avec d'autres substances présentes dans les médicaments, les aliments, comme les protéines, les lipides, les glucides et les acides nucléiques. Il importe donc que les effets et les interactions de ces nanomatériaux soient définis dans une matrice médicament (principe actif(s) et excipients) ou alimentaire pertinente.

Il faut aussi considérer les aspects du cycle de vie des nanomatériaux manufacturés dans l'évaluation des risques, par exemple pour analyser leur devenir dans l'environnement, qui risque de se traduire par une exposition humaine indirecte à des substances qui ne sont pas utilisées intentionnellement dans les produits vétérinaires ou alimentaires.

APPLICATION DES NANOTECHNOLOGIES DANS LES SECTEURS VÉTÉRINAIRES DE L'ALIMENTATION ET DE L'AGRICULTURE : INCIDENCES POSSIBLES SUR LA SÉCURITÉ ALIMENTAIRE.

L'avènement des nanotechnologies a ouvert de vastes perspectives pour le développement de nouveaux produits et applications dans de nombreux secteurs industriels et de la consommation (Underwood & van Eps, 2012). À l'instar d'autres secteurs, les nanotechnologies ont permis de révolutionner la chaîne alimentaire tout entière – production, transformation, entreposage et mise au point d'applications, de matériaux et de produits. Pourtant, alors que les possibilités d'application de la nanotechnologie sont énormes, son utilisation actuelle dans les secteurs de l'alimentation et de l'agriculture en est encore à ses débuts et ce, en raison de l'émergence de cette nouvelle science.

Des propriétés physiques, chimiques et biologiques inhabituelles dans certains matériaux peuvent être constatées lorsqu'ils sont à l'échelle nanométrique comparées à celle de mêmes matériaux en vrac. Actuellement, ces « nanomatériaux » sont présents dans un large éventail de produits, qu'il s'agisse de produits électroniques ou de produits de santé et de consommation. La très petite taille des nanomatériaux permet la dispersion d'additifs insolubles dans l'eau (comme les principes actifs, les colorants, les parfums et les agents de conservation) dans des produits vétérinaires ou alimentaires sans qu'il soit nécessaire d'ajouter des graisses ou des agents tensioactifs supplémentaires. La réduction à l'échelle nanométrique des substances bioactives améliorerait aussi l'acceptation, l'absorption et la biodisponibilité dans l'organisme par rapport aux substances en vrac (Riviere, 2010 ; Brayden *et al.*, 2010).

SYSTÈMES DE NANODISTRIBUTION PAR ENCAPSULATION

La nanoencapsulation sous forme de systèmes de distribution basés sur des micelles, des liposomes ou de biopolymères a été

utilisée pour mettre au point des systèmes de distribution de principes actifs, d'additifs et de compléments dans les aliments et les boissons (Vandamme & Anton, 2010). La nanoencapsulation est le prolongement technologique de la microencapsulation dont se sert l'industrie depuis de nombreuses années pour les ingrédients et additifs alimentaires. Les avantages de la nanoencapsulation sont comparables à ceux de la microencapsulation, mais sont toutefois supérieurs en termes de préservation des ingrédients et des additifs lors de la transformation et de l'entreposage, de dissimulation des goûts et parfums désagréables et de contrôle de la libération des molécules bioactives, des additifs; ce processus permet en outre une meilleure dispersion des principes actifs, des ingrédients alimentaires et des additifs insolubles dans l'eau et une plus grande acceptation des nutriments et des compléments encapsulés. La modification des caractéristiques optiques des nanotransporteurs implique qu'ils peuvent être utilisés dans une gamme plus vaste de produits comme des préparations transparentes.

L'amélioration de l'acceptation et de la biodisponibilité permet, à elle seule, de multiples applications dans les produits alimentaires qui intègrent des vitamines, des nutraceutiques, des agents antimicrobiens, des antioxydants, etc. à l'échelle nanométrique.

ALIMENTS POUR ANIMAUX

Théoriquement, tous les minéraux, vitamines ou autres additifs/compléments à l'échelle nanométrique mis au point pour une application alimentaire humaine peuvent également être utilisés pour les aliments pour animaux, même si leur coût élevé peut poser un problème évident. Il existe cependant quelques exemples de produits disponibles où des additifs à l'échelle nanométrique ont été spécifiquement mis au point (ou sont en cours de développement) pour des aliments pour animaux. A titre d'exemple, on peut citer un additif pour la nutrition animale comprenant un biopolymère naturel à partir d'écorces de levure qui peuvent adhérer aux mycotoxines afin de protéger les animaux contre la mycotoxicose. Des mélanges liquides de vitamines à l'échelle nanométrique sont également disponibles pour les volailles et le bétail. D'autres applications à l'étape de recherche-développement comprennent un nanoadditif liant les aflatoxines pour les aliments pour animaux, dérivé de montmorillonite modifiée (nanoargile) (YingHua *et al.*, 2005). Des chercheurs ont créé une nanoparticule qui adhère à l'E. coli et qui consiste en une base en polystyrène, en un liant en polyéthylène glycol et un mannose visant la biomolécule. Ces nanoparticules sont conçues pour être administrées avec les aliments en vue d'éliminer les pathogènes d'origine alimentaire dans l'appareil digestif des animaux. Les caractéristiques techniques des projets de recherche et de développement, leurs risques potentiels, leurs avantages ainsi que les questions de société qu'elles impliquent ont été également examinés avant que le produit n'accède au marché (Kuzma *et al.*, 2008).

CONCLUSION

Comme dans d'autres secteurs, l'émergence des nanotechnologies offre de multiples possibilités de développement d'applications et de produits novateurs pour la médecine vétérinaire, pour l'agriculture, ainsi que dans la production, la transformation, la conservation et l'emballage des aliments. Le présent article a donné un aperçu de l'état de quelques connaissances au regard de l'énorme potentiel d'innovations que la nanotechnologie peut comporter pour les secteurs vétérinaire, agricole et alimentaire, allant de pair avec de nombreux avantages pour l'industrie comme pour les consommateurs. Néanmoins, bon nombre des applications en sont encore actuellement à des étapes élémentaires et, à l'instar de nombreuses nouvelles

technologies, sont pour la plupart destinées à des produits de grande valeur, du moins dans le court terme. Dans certains pays, plusieurs produits vétérinaires, alimentaires et diététiques, et matériaux d'emballage alimentaire basés sur les nanotechnologies sont disponibles pour les consommateurs, qu'il s'agisse du monde animal ou pour les êtres humains. Davantage de matériaux, produits et applications sont à différentes étapes de recherche-développement, et d'autres encore sont sur le point d'être commercialisés. Compte tenu de ces progrès, il est fortement possible que les produits vétérinaires et alimentaires dérivés des nanotechnologies soient de plus en plus disponibles pour le consommateur ces prochaines années et ce, partout dans le monde.

BIBLIOGRAPHIE

- al Khouri, N., Fessi, H., Roblot-Treupel, L., Devissaguet, J.P., Puisieux, F. 1986. An original procedure for preparing nanocapsules of polyalkylcyanoacrylates for interfacial polymerization. *Pharm Acta Helv.* 61:274-281.
- Brayden, D.J., Oudot, E.J.M., Baird A.W. 2010. Drug Delivery Systems in Domestic Animal Species. F. Cunningham et al. (eds.), *Comparative and Veterinary Pharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology 199*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Couvreur, P., Tulkens, P., Roland, M., Trouet, A., Speiser, P. 1977. Nanocapsules: a new type of lysosomotropic carrier. *FEBS Lett.*, 84:323-326.
- Gregoriadis, G., Leathwood, P.D., Ryman, B.E., 1971. Enzyme entrapment in liposomes. *FEBS Lett.*, 14:95-99.
- Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., Gillet, B., Sebrie, C., Baati, T., Eubank, J.F., Heurtaux, D., Clayette, P., Kreuz, C. et al., 2010. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nat Mater.* 9 :172-178.
- Kuzma, J., Romanchek, J., Kokotovich, A. 2008. Upstream oversight assessment for agri-food nanotechnology. *Risk Anal.*, 28: 1081-1098.
- Narducci, D. 2007. An Introduction to Nanotechnologies: What's in it for Us? *Veterinary Research Communications*, 31(Suppl. 1) 131-137.
- Nishiyama, N., Okazaki, S., Cabral, H., Miyamoto, M., Kato, Y., Sugiyama, Y., Nishio, K., Matsumura, Y., Kataoka, K., 2003. Novel Cisplatin-Incorporated Polymeric Micelles Can Eradicate Solid Tumors in Mice. *Cancer Res.*, 63:8977-8983
- Riviere, J.E. 2010. New Technologies for Application to Veterinary Therapeutics F. Cunningham et al. (eds.), *Comparative and Veterinary Pharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology 199*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Underwood, C., van Eps, A.W. 2012. Nanomedicine and veterinary science: The reality and the practicality. *The Veterinary Journal* 193, 12-23.
- Vandamme, T.F., Anton, N. 2010. Low-energy nanoemulsification to design veterinary controlled drug delivery devices. *International Journal of Nanomedicine* 5: 867-873.
- YingHua, S., ZiRong, X., JianLei, F., CaiHong, H., MeiSheng, X. 2005. In vitro adsorption of aflatoxin adsorbing nano-additive for aflatoxin B1, B2, G1, G2. *Scientia Agricultura Sinica*, 38(5): 1069-1072.