

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### **Nanoparticules comme vecteurs d'agents anti cancéreux par inhalation dans le cadre du cancer du poumon état de l'art**

Louviaux, Bruno

*Award date:*  
2022

*Awarding institution:*  
Universite de Namur  
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# Nanoparticules comme vecteurs d'agents anti cancéreux par inhalation dans le cadre du cancer du poumon : état de l'art

Auteur : Bruno Louviaux  
Promoteur : Julie LALOY  
Année académique 2021-2022  
Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques à  
finalité spécialisée





UNIVERSITÉ  
DE NAMUR

UCLouvain

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

BRUNO LOUVIACK

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

NANOPARTICULES COMME VECTEURS D'AGENTS ANTI-CANCREUX PAR  
INHALATION DANS LE CADRE DU CANCER DU POUMON: ETAT DE L'ART

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à ... FERRIERES ....., le 01.10.2022....

Signature de l'Etudiant,



# Remerciements

J'exprime ma profonde reconnaissance à Madame le Professeur Julie Laloy qui a bien voulu assurer la direction de ce mémoire : ses conseils judicieux et sa patience ont été déterminants pour mener à bon terme ce mémoire.

Mes remerciements vont également à tous les professeurs et assistants de l'Université de Namur qui m'ont permis d'acquérir une formation de base permettant de réaliser ce travail dans d'excellentes conditions.

Je remercie finalement mes parents. Ils m'ont permis d'entreprendre ces études, et m'ont donné le soutien moral indispensable pour les mener à terme.

## Table des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**ARN** : Acide ribonucléique  
**ARNm** : Acide ribonucléique messenger  
**AUNPs** : Au NanoParticles, ou nanoparticules d'or  
**BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive  
**CBNPC** : Cancer bronchique non à petites cellules  
**CBPC** : Cancer bronchique à petites cellules  
**CGC** : Carcinome à grandes cellules  
**CNT** : Carbon nanotube, ou nanotube de carbone  
**DDR2** : Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase 2  
**DOX** : Doxorubicine  
**DPI** : Dry powder inhaler, ou inhalateur à poudre sèche  
**DPLC** : Dilauroylphosphatidylcholine  
**DPPC** : Dipalmitoyl propylène glycol  
**EGF** : Epidermal Growth Factor  
**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor  
**FGFR1** : Fibroblast Growth Factor Receptor 1  
**GUV** : Giant unilamellar vesicle, ou vésicule monolamellaire géant  
**HER2** : Human epidermal growth factor receptor 2  
**KRAS** : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog  
**LUV** : Large unilamellar vesicle, ou vésicule monolamellaire large  
**MDI** : Metered dose inhaler, ou inhalateur pressurisé à valves doseuses  
**miARN** : Micro ARN  
**MLV** : Multilamellar vesicle, ou vésicule multilamellaire  
**MNT** : Mycobactéries non tuberculeuses  
**MVV** : Multivesicle vesicle, ou vésicule multivésiculaire  
**MWCNT** : Multi-walled nanotube  
**NTRK1** : Tropomyosin receptor kinase A  
**PANAM** : Polyamidoamines  
**PEI** : Polyéthylèneimine  
**pH** : Potentiel hydrogène  
**PLL** : Poly-L-Lysine  
**PPI** : Poly(propylene imine)  
**RET** : Ret Proto-Oncogene  
**siARN** : Small interfering ARN  
**SUV** : Small unilamellar vesicle, ou vésicule monolamellaire petit  
**SWCNT** : Single-walled nanotube

Figure 1 : Schéma des différentes cellules présentes dans l'arbre bronchique et les alvéoles pulmonaires. (S. Li et al. 2021).....	2
Figure 2 : Les différents stades de cancérisation selon la classification TNM. (Berghmans 2020) .....	4
Figure 3 : Répartition des gènes ayant une importance dans le développement anarchique des cellules cancéreuses de type adénocarcinomes (S. Li et al. 2021).....	6
Figure 4 : Répartition des gènes ayant une importance dans le développement anarchique des cellules cancéreuses de type carcinomes épidermoïdes (S. Li et al. 2021).....	7
Figure 5 : Mécanisme d'action du siRNA sur l'expression génique au sein d'une cellule (Itani et Al Faraj 2019).....	9
Figure 6 : Représentation schématique des barrières immunitaires au sein du poumon central et périphérique (Hastedt et al. 2016).....	12
Figure 7 : Vision simplifiée des trois mécanismes de déposition (Hon-Yeung 2015). .....	13
Figure 8 : Les deux mécanismes de contournement de la glycoprotéine P (Waghray et Zhang 2018). .....	14
Figure 9 : Le ciblage passif (A) et le ciblage actif (B) (Sachini Madushika 2018). .....	16
Figure 10 : Vue schématisée d'un dendrimère et des différentes générations (Bober, Bartusik-Aebisher, et Aebisher 2022). .....	17
Figure 11 : La classification des liposomes sur base de leur taille et de leur nombre de bicouches phospholipidique (Castañeda-Reyes et al. 2020).....	19
Figure 12 : Distribution du principe actif dans les organes avec un véhicule liposome en voie intraveineuse et par inhalation (Kuzmov et Minko 2015). .....	20
Figure 13 : Nanoparticule d'or enrobé de méthotrexate afin d'améliorer la délivrance du principe actif dans les cellules cancéreuses. (Chen et al. 2007) .....	21
Figure 14 : Les deux classes de CNT (Sheikhpour et al. 2020).....	22
Figure 15 : Mécanisme d'internalisation par endocytose des nanovéhicules protéiques au sein de la cellule (Hong et al. 2020).....	23
Figure 16 : Mécanisme de transport d'un véhicule d'albumine dans les alvéoles pulmonaires et du mécanisme du récepteur gp60 (Joshi, Nagarsenkar, et Prabhakar 2020). .....	24
Figure 17 : Phénomène de perméabilité et de rétention accrue (R. Li et al. 2017).....	26
Figure 18 : Schéma détaillé d'un inhalateur à poudre sèche (DPI) (de Boer et Thalberg 2021).....	30
Figure 19 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique (Coste 2019). .....	31
Figure 20 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur à ultrasons (Coste 2019).....	32



## Table des matières

1. Introduction .....	1
1.1 La physiopathologie du cancer du poumon.....	2
1.2 Les types de cancers du poumon.....	3
1.2.1 Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC).....	5
1.2.2 Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC).....	6
1.3 Les différents traitements pour traiter le cancer du poumon.....	7
2. Les nanoformulations .....	10
2.1 Les mécanismes de défense au sein des voies respiratoires.....	11
2.2 La thérapie « nanoparticle-based » et le cancer du poumon.....	14
2.3 La notion de « passive/active targeting » .....	15
3. Les différents nanovéhicules .....	17
3.1 Les dendrimères .....	17
3.2 Les liposomes.....	18
3.3 Les nanoparticules d'or .....	20
3.4 Les nanotubes de carbone .....	21
3.5 Les nanoformulations à base de protéines.....	23
4. La comparaison des traitements classiques et des formes nanovéhiculées .....	25
4.1 La voie d'administration .....	25
4.2 Les avantages .....	27
4.3 Les inconvénients.....	27
5. Auto-administration.....	29
6. Discussion.....	33
7. Conclusion.....	34
8. Démarche méthodologique.....	35
9. Bibliographie .....	36

# 1. Introduction

En Europe, le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme. Le coût économique pour les états membres de l'Union européenne s'élevait, en 2015, à 18,8 milliards d'euros. Cela représente 15% du coût total des soins associés à la totalité des cancers (124 milliards d'euros) (Musu 2009).

La classification des cancers bronchiques divise la pathologie en deux grandes classes sur base des cellules impliquées : les cancers du poumon à petites cellules et, par exclusion, les cancers du poumon non à petites cellules. Cette dernière catégorie reprend les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules.

Les causes du cancer pulmonaire sont multiples : l'exposition plus ou moins prolongée à des substances nocives contenues dans le tabac, le diesel, la pollution de l'air ou encore l'amiante (Malhotra et al. 2016). Il arrive également que la source soit une mutation génétique héritée. Par exemple, il a été remarqué que les patients dotés d'une mutation sur le chromosome 6 sont plus susceptibles de développer un cancer bronchique (Amos et al. 2010).

Les symptômes des cancers pulmonaires sont souvent similaires d'un type de cancer à l'autre. Ils se caractérisent par une toux persistante, des crachats de sang, des douleurs à la poitrine, une perte d'appétit entraînant une perte de poids, des difficultés à respirer et des infections respiratoires persistantes.

Lorsqu'un patient se voit diagnostiquer un cancer du poumon non à petites cellules, le taux de survie à cinq ans est de 26%. Par contre, pour le cancer à petites cellules, ce taux descend à 7% pour la même durée (National Cancer Institute 2021).

Les traitements classiques de cette pathologie sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Cette dernière est utilisée dans les stades avancés du cancer et repose sur l'administration intraveineuse de principes actifs (gemcitabine, paclitaxel, ...) ayant pour but d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses.

C'est dans ce contexte que les formulations galéniques à base de nanoparticules inhalées montrent un potentiel non négligeable : en effet, cette voie d'administration n'ayant pas les mêmes contraintes de métabolisation enzymatique des principes actifs que par la voie orale ou intraveineuse. De plus, cela entraîne une réduction de la dose nécessaire, une action plus rapide et un meilleur taux d'absorption. Les effets indésirables sont aussi naturellement inférieurs aux voies d'administrations classiques.

Différents types de nanoformulations existent : les nanoparticules d'or, les liposomes, les nanoparticules de protéines, les nanotubes de carbone et les dendrimères. Chaque forme comporte ses

avantages et inconvénients qui seront détaillés ci-dessous. Par souci de clarté et de lisibilité, seules les formulations compatibles avec les principes actifs destinés au traitement du cancer du poumon sont décrites, et font d'ailleurs l'objet de recherches récentes. Ce mémoire se concentre donc essentiellement sur les formes administrables par voie pulmonaire et sur les dernières innovations dans ce milieu. La démarche employée débute par la description de la physiopathologie du cancer du poumon, les outils de diagnostics actuels, ses causes et les traitements actuels. Ensuite, elle continue avec les dispositifs médicaux utilisés pour l'administration de ces traitements et les récentes découvertes dans ce secteur.

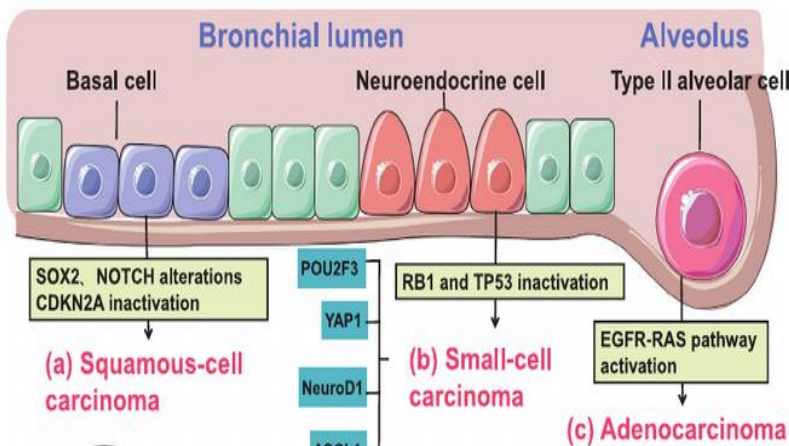
## 1.1 La physiopathologie du cancer du poumon

Les poumons sont caractérisés par une asymétrie du nombre de lobes. Le poumon droit contient trois lobes alors que le poumon gauche n'en a que deux, conséquence de la place occupée par le cœur. Ils sont dénués de fibres musculaires, l'acte respiratoire étant effectué par le diaphragme et les muscles thoraciques. La taxonomie de l'arbre respiratoire implique que l'air inspiré dans la trachée descende dans les bronches, qui suivent une division dichotomique. Ainsi, les voies respiratoires comportent, de manière générale, 23 générations de division de la trachée pour atteindre les sacs alvéolaires (Weibel, Cournand, et Richards 2013).

Le rôle principal des alvéoles est d'effectuer l'échange des gaz entre le milieu extérieur et intérieur. Cependant ce n'est pas sa seule fonction : du fait de son tissu lymphoïde, il intervient dans l'immunité et dans la métabolisation de certains xénobiotiques (Wheater, Burkitt, et Daniels 1987).

Le milieu bronchique est composé de plusieurs types cellulaires : les cellules basales, les cellules neuroendocrines, les cellules alvéolaires de type II et les cellules squameuses. Ces cellules peuvent se dégénérer, du fait d'une expression génique irrégulière, en cellules tumorales. Le type cellulaire mis en cause dans le cancer déterminera à quelle classe il appartient. Ainsi lorsque les cellules alvéolaires sont mises en cause il s'agira d'un adénocarcinome, s'il s'agit des cellules neuroendocrines l'issue sera un carcinome à petites cellules. La figure 1 montre les différentes cellules ainsi que leur potentiel d'évolution envers une forme définie de cancer pulmonaire.

*Figure 1 : Schéma des différentes cellules présentes dans l'arbre bronchique et les alvéoles pulmonaires. (S. Li et al. 2021)*



## 1.2 Les types de cancers du poumon

La majorité des cancers du poumon rentrent dans deux catégories : les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), qui représente environ 15% des cancers bronchiques (Bernhardt et Jalal 2016) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Ces derniers sont classifiés en trois catégories : les cancers épidermoïdes, les adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules. Ils n'ont pas les mêmes propriétés métastatiques ni les mêmes traitements (Robert et Baene 2002). Il est important de souligner que deux patients ayant le même type de carcinome ne sont pas égaux en termes de prise en charge, mais surtout en fonction du degré d'avancement de la maladie.

Pour déterminer l'approche clinique la plus appropriée pour le patient, la classification TNM (figure 2) est utilisée. Elle détermine la classe des tumeurs selon 3 critères. :

T concerne la localisation primitive de la tumeur, N décrit l'envahissement tumoral des ganglions pulmonaires et M désigne la présence de métastases à distance. Chacune de ces 3 lettres est affligée à une série de chiffres qui caractérisent la progression cancéreuse (Berghmans 2020).

Figure 2 : Les différents stades de cancérisation selon la classification TNM.

(Berghmans 2020)

Tx	La tumeur primaire ne peut pas être évaluée OU tumeur prouvée par la présence de cellules néoplasiques dans les expectorations ou le lavage bronchique mais non visualisée par imagerie ou bronchoscopie
T0	Pas d'évidence de la tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension entourée par du parenchyme pulmonaire ou de la plèvre viscérale sans invasion endoscopique proximale au-delà de la bronche lobaire <ul style="list-style-type: none"> <li>- T1a(mi) Adénocarcinome minimalement invasif</li> <li>- T1a Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- T1b Tumeur &gt; 1 cm mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- T1c Tumeur &gt; 2 cm mais ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension</li> </ul>
T2	Tumeur > 3 cm mais ≤ 5 cm ou tumeur avec au moins un des descripteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Envahissement de la bronche principale quelle que soit la distance à la caréna mais sans l'envahir</li> <li>- Envahissement de la plèvre viscérale</li> <li>- Atélectasie ou pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare, impactant tout ou partie du poumon</li> <li>- T2a Tumeur &gt; 3 cm mais ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension</li> <li>- T2b Tumeur &gt; 4 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension</li> </ul>
T3	Tumeur > 5 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension OU présence de nodules tumoraux séparés dans le même lobe que la tumeur primaire OU envahissement direct d'une des structures suivantes : paroi thoracique (incluant la plèvre pariétale et les tumeurs du sommet), nerf phrénique, péricarde pariétal
T4	Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension OU présence de nodules tumoraux séparés dans un lobe ipsilatéral différent de la tumeur primaire OU envahissement d'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, oesophage, corps vertébral, caréna
<b>N</b>	
Nx	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Envahissement de ganglion ipsilatéral péribronchique et/ou hilare et ganglion intrapulmonaire, incluant un envahissement direct de contiguïté
N2	Envahissement de ganglion médiastinal ipsilatéral et/ou sous-carénaire
N3	Envahissement ganglion médiastinal ou hilare controlatéral, scalène ou sus-claviculaire
<b>M</b>	
M0	Pas de métastase à distance
M1a	Métastase dans le poumon controlatéral, envahissement pleural ou péricardique (épanchement malin ou nodule)
M1b	Métastase extrathoracique unique
M1c	Multiplés métastases extrathoraciques dans un ou plusieurs organes

Plusieurs techniques sont utilisées par le corps médical afin de diagnostiquer un carcinome pulmonaire. Leur usage dépend du type de cancer dont souffre le patient : CBPC ou CBNPC. La catégorisation du carcinome se fait sur base des radiographies du thorax du patient lorsqu'il vient consulter à cause de la manifestation des symptômes les plus communs tels que des dyspnées, de l'hémoptysie et un inconfort thoracique (Beckles et al. 2003). Dès lors, une analyse cytologique d'une expectoration est l'option prioritaire puisque cette technique est la moins invasive et la plus spécifique (Rivera, Detterbeck, et Mehta 2003). Lorsque le patient est suspecté de souffrir d'effusions pleurales, la thoracocentèse est généralement réalisée afin de le constater chirurgicalement et de procéder à une cytologie. Dans certains cas, une bronchoscopie avec ou sans aiguille d'aspiration est effectuée. Ces techniques sont les plus couramment utilisées, néanmoins elles ne sont pas toujours praticables lorsque les prélèvements se situent à des endroits difficilement accessibles au chirurgien.

D'autres techniques existent, mais elles ne sont utilisées que dans des cas plus spécifiques qui ne sont pas abordés afin de ne pas s'éloigner du sujet. En revanche, les techniques usant de nanoparticules sont développées puisqu'elles font partie des nouvelles pistes de recherches en la matière.

### 1.2.1 Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)

Dans la majorité des cas, le tabac est l'agent responsable de ce cancer. L'origine du CBPC provient de cellules épithéliales endocrines (Junker, Wiethage, et Müller 2000). Il se manifeste par l'apparition de cellules cancéreuses en amas denses et peu de cytoplasme, une chromatine granuleuse et un nucléole souvent absent. Des métastases ganglionnaires vont apparaître ainsi qu'une nécrose des tissus environnants. Les CBPC se démarquent par leur agressivité et la dissémination métastatique précoce, et un haut rapport nucléocytoplasmique. De plus, il se situe à proximité du hile pulmonaire. Lorsque le patient est diagnostiqué, les métastases sont déjà bien présentes et le stade est avancé (Bernhardt et Jalal 2016).

L'origine cellulaire du CBPC repose, dans les cas les plus fréquents, sur l'inactivation du gène RB1 et TP53 par les cellules neuroendocrines bronchiques. Lorsque ces gènes ne sont plus exprimés, les fonctions de proliférations cellulaires ne sont plus régulées, en résulte une multiplication anarchique rapide de ces cellules cancéreuses (Fiorentino et al. 2016).

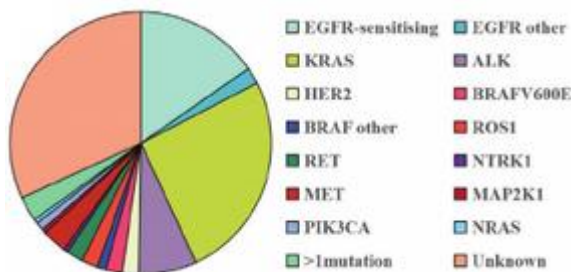
### 1.2.2 Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

Cette catégorie est diversifiée, ce sont généralement les mêmes cellules qui sont responsables, dans une certaine mesure, de types cancéreux différents. On y retrouve les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules.

Les adénocarcinomes sont les plus fréquents, constituant un tiers des cancers du poumon. C'est une catégorie très hétérogène d'un point de vue tumoral et cette classe est subdivisée en plusieurs sous-groupes (adénocarcinomes muqueux, bronchoalvéolaires, papillaires, glandulaires...). Dans ce type de cancer, les métastases se développent de manière précoce alors que la tumeur primaire ne produit pas encore de symptômes chez le patient. Les adénocarcinomes sont d'origine épithéliale et se situent dans les bronchioles, notamment le long des bords périphériques des poumons. Elles sont reconnaissables par la présence de glandes et d'une sécrétion de mucus anormalement élevée (Bunn 1994).

Les principaux facteurs génétiques responsables sont les gènes EGFR et KRAS, mais beaucoup d'autres gènes peuvent intervenir (HER2, NTRK1, RET). Les types cellulaires sont variés, et comprennent les cellules basales, neuroendocrines et alvéolaires (S. Li et al. 2021).

Figure 3 : Répartition des gènes ayant une importance dans le développement anarchique des cellules cancéreuses de type adénocarcinomes (S. Li et al. 2021).

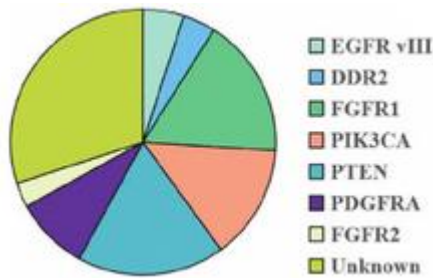


Les carcinomes épidermoïdes proviennent des cellules squameuses qui tapissent les bronches. La majorité de ces carcinomes (65%) est faite de tumeurs pulmonaires centrales. Les 35% restants sont des tumeurs pulmonaires périphériques (Travis, 2002). Les cellules cancéreuses proviennent des cellules squameuses. Ces dernières tapissent les conduits des voies respiratoires et sont histologiquement reconnaissables via la kératine présente dans le cytoplasme (Bunn 1994).

Un carcinome épidermoïde se traduit anatomiquement par un bourgeon endobronchique obstructif avec nécrose hémorragique. Il se remarque sous la forme d'un épithélium artificiel formé par les cellules tumorales. Les facteurs de transcription mis en cause sont majoritairement le gène DDR2 et FGFR1, mais d'autres existent qui sont moins représentés d'un point de vue clinique (S. Li

et al. 2021). Provenant d'une étude datant de 2021, les figures 3 et 4 mettent en évidence les gènes responsables dans les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes.

Figure 4 : Répartition des gènes ayant une importance dans le développement anarchique des cellules cancéreuses de type carcinomes épidermoïdes (S. Li et al. 2021).



Le dernier type de cancer non à petites cellules est le carcinome à grandes cellules (CGC). Ils se définissent par des zones tumorales nécrotiques importantes, avec une organisation cellulaire en couches concentriques et un cytoplasme important. Ces cellules prennent des allures atypiques qui ne ressemblent à aucun type cellulaire précis, avec un rapport nucléole/cellule anormal et des mitoses incontrôlées (Travis, 2002). Il y a trois types de carcinomes à grandes cellules : les CGC basaloïdes, à cellules claires et neuroendocrines (Iwasaki 2000). Ce sont des carcinomes qui se retrouvent à la périphérie pulmonaire (au point de parfois envahir la plèvre) et très rarement au niveau central.

### 1.3 Les différents traitements pour traiter le cancer du poumon

Un éventail de thérapies est à la disposition du corps médical pour traiter les carcinomes pulmonaires : chirurgie, radiothérapie, immunothérapie, thérapie génique et chimiothérapie.

La chirurgie est le traitement de premier choix lorsqu'il est possible d'enlever la totalité de la tumeur. Pour cela il faut que la tumeur soit peu étendue (stade T1-T2 et parfois T3N0). Par conséquent, une intervention chirurgicale ne sera jamais pratiquée en cas de stade T4. De plus, les CBPCs ne sont quasiment jamais traités par une ablation chirurgicale étant donné leur dissémination étendue (Chan et Hughes 2015). Le traitement chirurgical n'est possible que pour un quart des CBNPC, et est la plupart du temps accompagné d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie (Zappa et Mousa 2016).

La radiothérapie est utilisée localement, elle provoque moins d'effets secondaires que les autres traitements. Cependant, elle ne s'applique qu'à des carcinomes primitifs peu profonds et inopérables par chirurgie (Shi et al. 2016). Plusieurs types de radiothérapies peuvent être utilisés, à savoir la radiothérapie externe transcutanée, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique. La radiothérapie



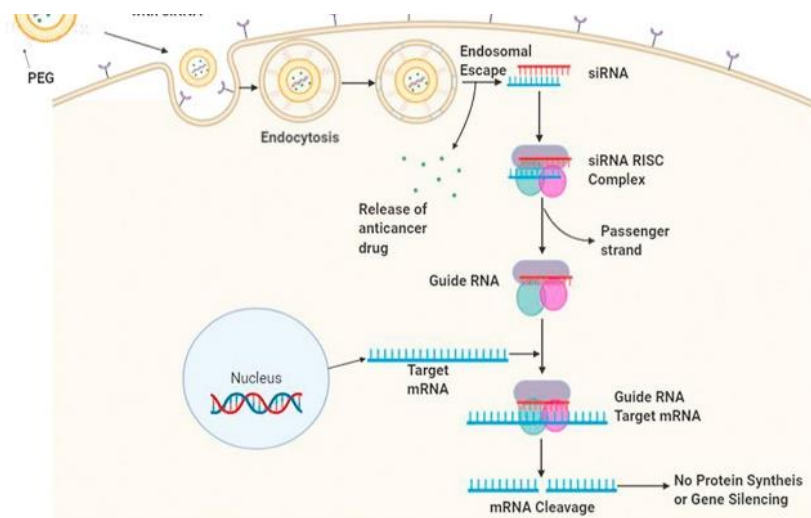
externe transcutanée utilise une source de rayons ionisants tels que les rayons X et les rayons gamma du Cobalt à distance des tissus irradiés. La curiethérapie fait usage d'éléments radioactifs divers, les plus utilisés étant l'Iridium 92 et l'Iode 125. Enfin, la radiothérapie métabolique, utilise des particules injectées au patient, pour cibler les cellules tumorales avec de l'Iode 131, et permettre une plus haute concentration à ces endroits que dans les tissus sains.

L'immunothérapie repose sur des anticorps monoclonaux afin de cibler des antigènes spécifiques. Ces anticorps monoclonaux constituent une classe de traitements antitumoraux qui agissent, dans le cadre du cancer bronchique, sur les récepteurs surexprimés par les cellules tumorales. Ainsi, le récepteur HER2, surexprimé par certaines cellules, peut être ciblé par le Trastuzumab (Herceptin®). Ce principe est aussi appliqué pour le récepteur ErbB1 (récepteur de l'EGF) qui est ciblé par le cetuximab (Erbix®). Ces thérapies monoclonales peuvent également agir sur l'inhibition des voies prolifératrices tumorales liées à l'EGF, en inhibant spécifiquement la tyrosine kinase responsable de la transduction des signaux entre l'EGF et son récepteur : le Gefitinib (Iressa®) et l'Erlotinib (Tarceva®) (Heron 2005).

Cette catégorie repose essentiellement sur le principe du *small interfering RNA* (siRNA), un ARN capable d'interférer directement avec l'expression de gènes particuliers jouant un rôle dans le développement cancéreux, par le biais de l'ARNm. Celle-ci forme alors un complexe siARN dans le cytoplasme qui cible les ARNm transcrits depuis l'ADN une fois qu'ils sont hors du noyau cellulaire (Charbe et al. 2020). Dans le but d'avoir un effet thérapeutique, le véhicule doit être capable de se lier aux nucléotides efficacement, d'empêcher sa dégradation dans l'organisme, mais aussi de pouvoir cibler les cellules chez lesquelles ce fragment d'ARN doit agir. La figure 5 représente le mécanisme d'action du siARN d'un point de vue cellulaire.

D'autres types de nucléotides sont utilisés, tels que l'ARNm ou le miRNA. Les molécules d'ARN ont l'avantage d'être plus courtes, ce qui permet d'être moins facilement catabolisées par les enzymes des micro-environnements (Tong 2006).

Figure 5 : Mécanisme d'action du siRNA sur l'expression génique au sein d'une cellule (Itani et Al Faraj 2019).



La dernière classe que nous aborderons est la plus diversifiée. Il s'agit de la chimiothérapie. Cette catégorie est la plus importante en ce qui concerne les nanovecteurs, puisque la majorité des principes actifs présents vont être encapsulés dans un nanovéhicule. L'objectif d'une chimiothérapie est d'empêcher les cellules cancéreuses de continuer leur duplication en agissant directement ou indirectement sur les mécanismes de l'ADN. Cette thérapie n'est pas ciblée par défaut sur les cellules tumorales. Des effets néfastes sont inévitables sur la division des cellules saines, engendrant des complications telles que des leucopénies, des anémies, thrombopénies, perte de cheveux, et perte de poids. Dans le cas d'un CBPC, la chimiothérapie est toujours le traitement de choix, étant donné la prolifération et la diffusion agressive des carcinomes. C'est un type de traitement pratiquement toujours utilisé en association à d'autres thérapies (radiothérapie, immunothérapie, chirurgie...). Cinq classes pharmacologiques de médicaments chimiothérapeutiques existent actuellement : les agents alkylants, les antimétabolites, les antibiotiques antitumoraux, les inhibiteurs de la topoisomérase et les inhibiteurs des microtubules. Il est important de souligner que les nanoparticules ne consistent pas en un traitement par elles même mais servent au transport de ces substances actives.

- Les agents alkylants forment des liaisons covalentes avec les substances nucléophiles telles que les bases de l'ADN cellulaire, ce qui a pour conséquence la formation d'un ion carbonium. Celui-ci va réagir avec une fonction amine, hydroxyle ou sulfhydryle présente sur la molécule d'ADN et bloquer la division cellulaire (busulfan et melphalan). Cette classe comprend aussi les dérivés du platine (carboplatine, cisplatine et oxaliplatine), qui vont dénaturer l'ADN en formant un complexe réactif avec l'eau, celui-ci interagira avec l'ADN et provoquera une réticulation intrabrin.

- Les antimétabolites interfèrent avec la synthèse de l'ADN des cellules cancéreuses (mais aussi des cellules saines) en agissant sur le mécanisme de synthèse des bases nucléotidiques (purines et pyrimidines).
- Les analogues des purines agissent en interférant sur l'insertion des bases puriques lors de la réplication de l'ADN qui a lieu pendant la division cellulaire. La mercaptopurine et la tioguanine sont les deux principes actifs les plus utilisés dans cette sous-catégorie.
- Les analogues des pyrimidines (capécitabine, tégafur et fluorouracil) sont des inhibiteurs de la thymidylate synthétase, ayant pour conséquence l'interruption de la synthèse des bases pyrimidiques.
- Les antibiotiques antitumoraux sont rarement utilisés dans le cancer du poumon. Cette classe provient de différentes souches de *Streptomyces*. Ils sont trop toxiques pour être utilisés comme antibactériens, mais ont des propriétés antitumorales par cassure directe de l'ADN. La bléomycine, la doxorubicine et la mitomycine sont les représentants principaux de cette classe pharmacologique.
- Les inhibiteurs de la topoisomérase se répartissent en deux catégories, les molécules qui inhibent la topoisomérase I (topotécan et camptothécine) et celles qui agissent sur la topoisomérase II (étoposide). Leur inhibition bloque le mécanisme de réparation nucléotidique cellulaire. La réplication cellulaire s'en retrouve interrompue.
- Les derniers membres de la classe des composés chimiothérapeutiques sont les inhibiteurs des microtubules. Ces derniers, acteurs majeurs du cytosquelette, peuvent être ciblés par les alcaloïdes de la pervenche tels que la vincristine, la vinblastine et la vindésine. En se liant à la tubuline et en empêchant sa polymérisation en microtubules, la réplication cellulaire s'arrête au stade de la métaphase lors de la mitose. Les taxanes, issus de l'If du Pacifique, ont également une action sur les microtubules via l'inhibition de la dépolymérisation. Les microtubules s'en retrouvent « gelés » à l'état polymérisé. L'effet est semblable à ceux des alcaloïdes de la pervenche. Le paclitaxel est le composé le plus populaire de cette classe, bien que des dérivés hémi-synthétiques existent (docétaxel).

## 2. Les nanoformulations

L'usage de véhicule de la taille de l'ordre du nanomètre est une voie de recherche en galénique prenant une importance croissante depuis quelques années, en particulier dans la lutte contre le cancer. Le véhicule a la capacité d'atteindre les sites cancéreux et de pouvoir y délivrer les

substances actives. Ces nanovéhicules permettent une délivrance spécifique d'une moindre dose de principe actif mieux ciblée, ce qui diminue d'une part les effets toxiques constatés dans les traitements conventionnels où la chimiothérapie touche des cellules saines, et qui d'autre part augmente l'efficacité du traitement. Un système thérapeutique de délivrance de substance active doit respecter cinq conditions afin d'être efficace (Landesman-Milo, Ramishetti, et Peer 2015).

- Elle permet un dépôt de grandes quantités de formes actives anticancéreuses à libération soutenue.
- Elle rejoint sa destination avant d'être catabolisée et dégradée.
- Elle transfère efficacement son contenu dans les cellules cancéreuses et métastases.
- Elle a une spécificité élevée et une toxicité réduite
- Elle échappe au système immunitaire et augmente l'efficacité du traitement.

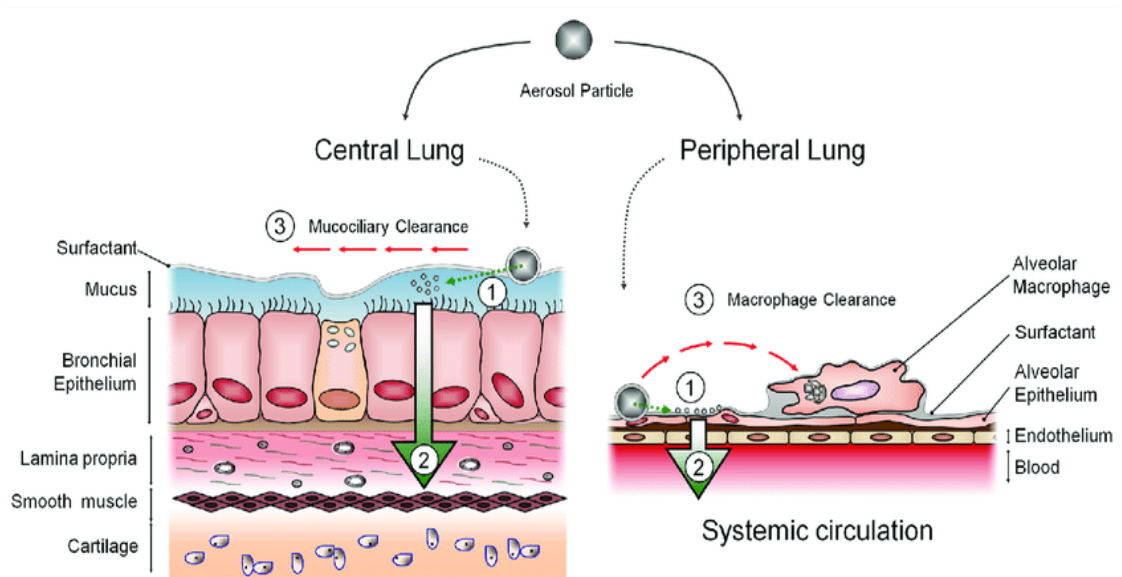
La structure de base d'une nanoformulation repose sur trois éléments fondamentaux : un véhicule (d'une taille la plupart du temps comprise entre 50 et 300 nm), un groupement lié au véhicule afin de cibler les cellules cancéreuses, et la substance active (H.-Y. Lee, Mohammed, et Nasreen 2016).

## 2.1 Les mécanismes de défense au sein des voies respiratoires

Pour qu'une nanoparticule inhalée puisse atteindre les alvéoles pulmonaires où aura lieu son absorption, il faut d'abord qu'elle traverse des obstacles de nature immunitaire (mucus et macrophages), physique (phénomène de déposition) et biologique (glycoprotéine P) (Sardeli et al. 2019).

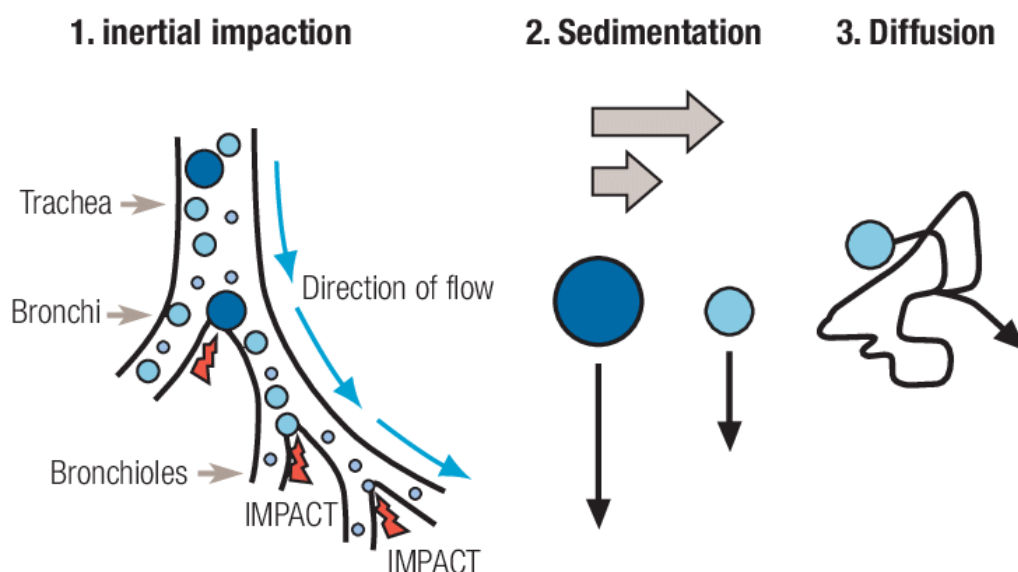
Le mucus bronchique est l'un de ces obstacles : il se situe principalement dans le poumon périphérique, où il intercepte les particules de taille supérieure à 2 micromètres. Les cellules ciliées combinées à la toux du patient se chargent de son évacuation. Une autre barrière se révèle être le système immunitaire : les alvéoles pulmonaires contiennent des macrophages qui s'activent lorsqu'un corps étranger pénètre sur leur territoire afin de le phagocyter pour l'éliminer. Ces macrophages agissent de concert avec d'autres acteurs de l'immunité, et peuvent entraîner des réactions en chaîne amenant à une inflammation. La figure 6 représente à gauche l'obstacle correspondant au mucus et à la clairance mucociliaire. A droite, l'action des macrophages est schématisée.

Figure 6 : Représentation schématique des barrières immunitaires au sein du poumon central et périphérique (Hastedt et al. 2016).



Le phénomène de déposition se produit lorsqu'une particule pénètre dans les voies aériennes. Elle subit des contraintes physiques qui vont l'amener à se déposer sur les parois de l'arbre respiratoire avant d'avoir atteint les alvéoles. Ces mécanismes sont au nombre de trois : l'impaction, la sédimentation et la diffusion brownienne (figure 7) (Weibel, Cournand, et Richards 2013).

Figure 7 : Vision simplifiée des trois mécanismes de déposition (Hon-Yeung 2015).

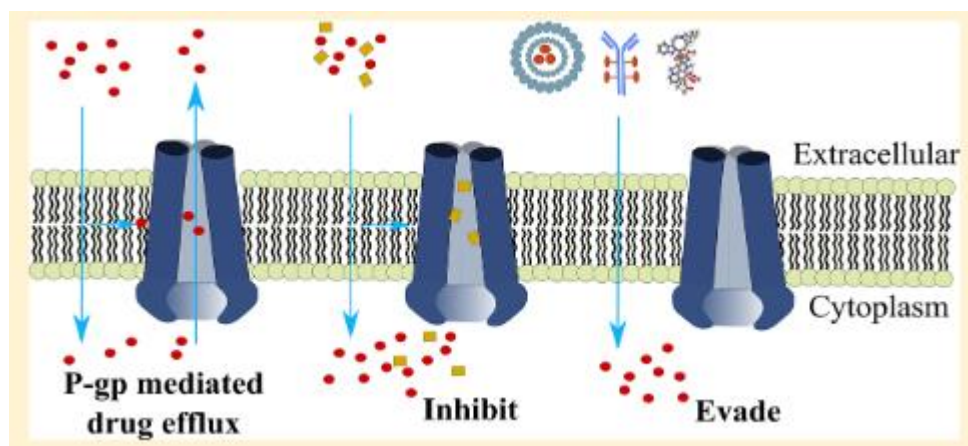


L'impaction concerne les particules de taille supérieure à 5 micromètres. Lors de l'inspiration, les particules s'impactent sur les parois des voies respiratoires et n'atteignent donc pas leur cible. Ensuite, la sédimentation est le mécanisme le plus fréquent. Les éléments de taille comprise entre 1 et 8 micromètres se sédimentent parce que l'attraction gravitationnelle et la résistance de l'air annulent la flottabilité. Ils se déposent donc à la surface des poumons. La diffusion brownienne est le dernier phénomène. Elle provoque un mouvement imprévisible des particules lorsqu'elles font moins de 0,5 micromètre, et se déposent aléatoirement sur les parois des voies aériennes inférieures et des alvéoles. Plus leur diamètre est petit, plus le mouvement est aléatoire.

La glycoprotéine P, appelée « Permeability-glycoprotein » en anglais, ou P-GP, est un transporteur se situant sur la membrane plasmique des cellules. Cette protéine joue un rôle important en pharmacologie en expulsant des substrats de la cellule. Une des caractéristiques des cellules cancéreuses est la surexpression du gène codant pour ce transporteur. L'augmentation de la quantité de transporteurs engendre l'évacuation systématique des substances actives agissant sur les carcinomes. La P-GP est l'acteur principal d'un phénomène nommé « MDR », ou *multidrug résistance*. L'inhibition de cette protéine constitue un axe complet de la recherche anticancéreuse. Un volet de molécules destinées à être coassociées à des substrats de la glycoprotéine P a vu le jour. Actuellement, trois générations d'inhibiteurs existent, la première comprenant le vérapamil et la cyclosporine, la seconde le biricodar et la dernière le zosuquidar avec le tariquidar (Waghray et Zhang 2018).

Il est aussi possible de bypasser l'évacuation du principe actif par le transporteur P-Gp en associant la molécule active à des véhicules spécifiques, ou à des anticorps monoclonaux. Ces ligands permettent l'endocytose et l'internalisation du principe actif par la cellule. L'effet résultant est la réduction de la quantité de substrat expulsée de la cellule, et l'amélioration de son effet anticancéreux. La figure 8 compare la situation dans laquelle un principe actif est évacué par la P-gp (à gauche) avec les deux manières de contourner le mécanisme d'évacuation par la P-gp : par son inhibition (au milieu) et par son évitement (à droite).

Figure 8 : Les deux mécanismes de contournement de la glycoprotéine P (Waghray et Zhang 2018).



## 2.2 La thérapie « nanoparticle-based » et le cancer du poumon

Le développement des nanoformulations est un domaine de la lutte contre le cancer faisant l'objet de plus en plus de recherches. L'objectif principal est d'arriver à combiner une thérapie efficace comportant une toxicité réduite au maximum. C'est dans ce but que plusieurs véhicules ont vu le jour : nanotubes de carbones, protéines, dendrimères, liposomes et certains métaux. Ces vecteurs permettent à un morceau d'ADN/ARN de cibler précisément les cellules cancéreuses, mais aussi à des composés chimiothérapeutiques classiques tels que le paclitaxel ou la doxorubicine, d'être véhiculés en association avec ces fragments d'ARN/ADN (Itani et Al Faraj 2019).

Plusieurs conditions doivent être réunies afin que le véhicule puisse transporter le principe actif avec succès dans la cellule ciblée :

- Le diamètre : les particules proches de 50 nm de diamètre ont montré avoir le meilleur taux de réponse cellulaire (Jiang et al. 2008).

- La forme : les particules sphériques ont un taux de pénétration intracellulaire cinq fois supérieur à celui des particules en forme de bâtonnet (Chithrani, Ghazani, et Chan 2006).
- La charge : les membranes cellulaires étant chargées négativement, un polymère également négatif ne parvient pas à les traverser.
- L'hydrophilie/hydrophobie : dans certaines cellules, les nanoparticules hydrophobes restent bloquées dans la double couche phospholipidique de la membrane cellulaire. Les nanoparticules semi-hydrophiles sont absorbées dans la membrane (Y. Li, Chen, et Gu 2008).

### 2.3 La notion de « passive/active targeting »

Afin qu'un nanovecteur soit efficace, il est important qu'il délivre le principe actif exactement là où il doit aller, autrement les conséquences pour les tissus sains du patient seront désastreuses. Pour pallier cette difficulté, les deux méthodes utilisées sont le ciblage passif et le ciblage actif.

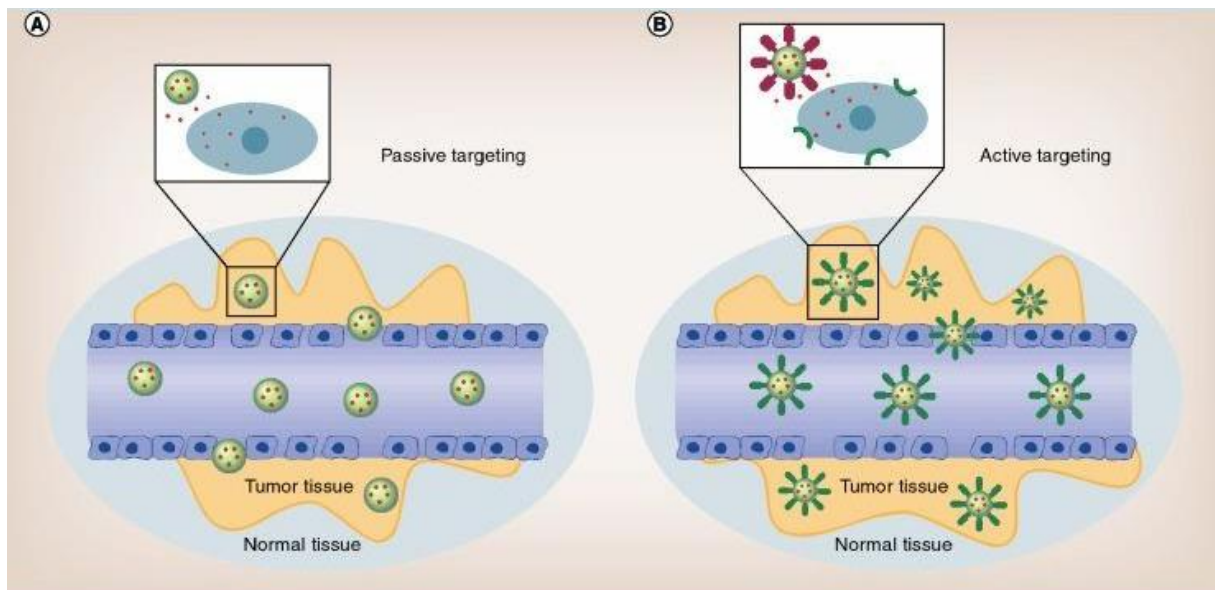
Le ciblage passif repose sur le fait que le véhicule et sa substance active rejoignent les cellules cancéreuses passivement, par le biais de cellules hyperperméables et des canaux lymphatiques. Dans le traitement d'un carcinome, l'objectif est que le principe actif s'accumule dans les tumeurs, étant donné le drainage lymphatique inefficace. Le principal inconvénient de ce type de ciblage réside dans le fait que les tailles des nanoparticules doivent être en dessous de 200 nm et leur surface doit être hydrophobe sous peine d'être capturées par les macrophages.

Dans le ciblage actif, des ligands sont greffés sur le nanovéhicule, qui est alors reconnu par les cellules tumorales. Ensuite, la substance active est libérée au sein de ces cellules (Majumder, Taratula, et Minko 2019).

La figure 9 décrit ces deux modes d'action, le ciblage passif se faisant par le biais des anomalies provoquées par le tissu tumoral (A) alors que le ciblage actif, comme son nom le souligne, atteint spécifiquement la cellule correspondant au ligand greffé sur le véhicule.



Figure 9 : Le ciblage passif (A) et le ciblage actif (B) (Sachini Madushika 2018).



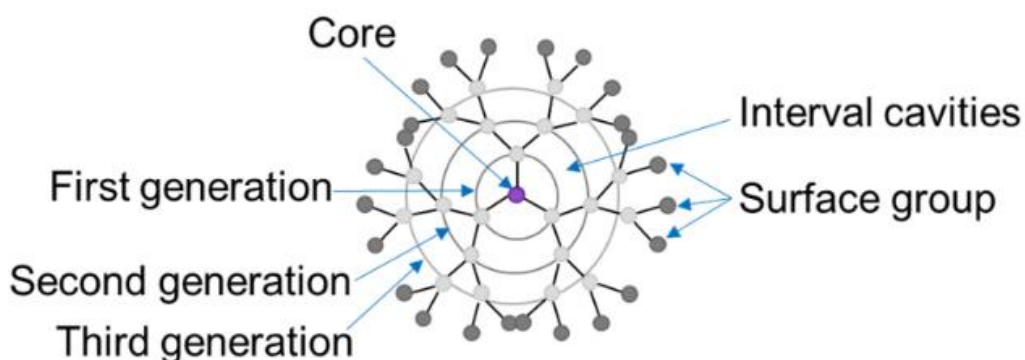
### 3. Les différents nanovéhicules

Les polymères sont fréquemment utilisés dans les nanoformulations afin d'encapsuler des principes actifs et de les délivrer localement. Ces derniers peuvent être des séquences nucléotidiques ou des composés classiques de la chimiothérapie. Toutefois, ce ne sont pas les seuls qui occupent une place dans la délivrance de principes actifs locaux : les véhicules lipidiques tels que les liposomes, les métaux comme l'or, les nanotubes de carbone et les formulations véhiculées par des protéines font l'objet d'un intérêt croissant dans le secteur des nanoparticules. Les cinq vecteurs, jugés les plus pertinents du fait du nombre de recherches en cours sur leur utilisation dans le secteur des nanovecteurs ainsi que de leur potentiel en thérapie anticancéreuse, sont détaillées dans cette partie.

#### 3.1 Les dendrimères

Un dendrimère est une structure tridimensionnelle faisant penser à une sphère contenant un centre, le cœur, qui est synthétisé de manière divergente (en partant de l'intérieur) ou de manière convergente (en partant de l'extérieur)(Astruc, Boisselier, et Ornelas 2010). La génération du dendrimère dépend du nombre de couches successives qu'il contient. Ainsi, un dendrimère de première génération n'a qu'une seule couche alors qu'un dendrimère de troisième génération est doté de trois couches (figure 10). Les polymères fréquemment utilisés sont la polyamidoamines (PANAM), le poly(propylène imine) (PPI) et la poly-L-Lysine (PLL).

*Figure 10 : Vue schématisée d'un dendrimère et des différentes générations (Bober, Bartusik-Aebisher, et Aebisher 2022).*



La différence de milieux entre le centre et les extrémités du dendrimère permettent de combiner deux principes actifs, l'un fixé dans le noyau (chimiothérapie) et l'autre sur lesdites extrémités (un

anticorps monoclonal par exemple) (Kulhari et al. 2016). Un dendrimère est toujours composé d'un noyau, de couches internes et de groupes terminaux. Ces derniers peuvent se voir greffer des groupements fonctionnels, tels que des hydroxydes ou des amines.

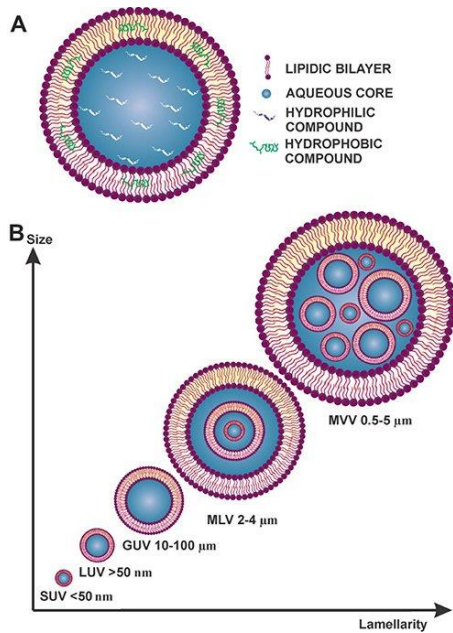
Les traitements anticancéreux à base de dendrimères comportent généralement du PANAM, du PPI ou du PLL. L'éventail de possibilités qu'offrent les dendrimères au niveau de leurs structures (taille, groupes fonctionnels, forme) font l'objet de nombreuses études. Il a été montré, en 2017, que la doxorubicine conjuguée à un dendrimère de PANAM avait une grande efficacité anti tumorale par rapport à la voie classique, ainsi qu'une diminution de la toxicité du traitement (Zhong et al. 2017). Des essais *in vivo* à base de dendrimères de PPI ont aussi été réalisés. Le noyau de ces dendrimères est plus hydrophobe que celui des PANAM, permettant une diminution encore plus importante de la toxicité, mais l'efficacité s'en retrouve amoindrie (Khan et al. 2015).

### 3.2 Les liposomes

Les liposomes sont les premiers systèmes de délivrance de principes actifs mis sur le marché et sont toujours parmi les plus utilisés aujourd'hui du fait de la flexibilité de composition qu'ils offrent et de leurs paramètres pharmacologiques (biocompatibilité, dégradation) (Rodríguez et al. 2022).

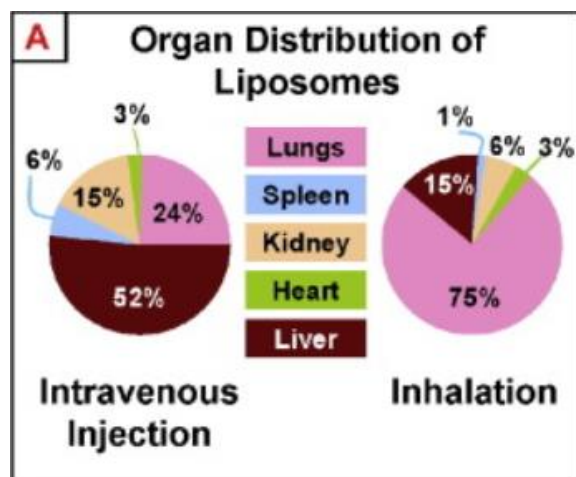
Un liposome est constitué de cholestérol et de phospholipides formant une double couche membranaire, résultant en une sphère contenant un milieu aqueux. Leur taille pour l'administration pulmonaire doit être comprise entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 2  $\mu\text{m}$  afin de pouvoir éviter au maximum les phénomènes de déposition (Rudokas et al. 2016). Les liposomes sont les premiers nanovéhicules de délivrance de substances actives qui ont vu le jour et sont encore aujourd'hui très utilisées. Ce sont des molécules amphiphiles, le centre étant hydrophile alors que l'extérieur est lipophile. Cela rend possible le transport d'une molécule lipophile au sein de la membrane ou une molécule hydrophile au sein du noyau. Les liposomes sont classifiés (figure 11), selon le nombre de bicouches lipidiques qu'ils comportent et leur taille, en cinq catégories : les vésicules unilamellaires petits de taille inférieure à 50 nm (SUV), les vésicules unilamellaires larges (LUV), les vésicules unilamellaires géants de taille entre 10 et 100  $\mu\text{m}$  (GUV), les vésicules multilamellaires de taille entre 0,5 et 5  $\mu\text{m}$  (MLV), et les vésicules multivésiculaires (MVV).

Figure 11 : La classification des liposomes sur base de leur taille et de leur nombre de bicouches phospholipidique (Castañeda-Reyes et al. 2020).



Les liposomes ne sont que rarement utilisés seuls lors d'une thérapie anticancéreuse, où des groupements leur sont greffés (polymères, peptides, ligands,) afin qu'ils puissent cibler les cellules cancéreuses (Madni et al. 2017). Ils ont comme caractéristiques générales d'être relativement peu toxique, facilement assimilés et excrétés, formulés aisément à moindre coût, compatibles avec de nombreuses thérapies anticancéreuses et utilisables à des fins diagnostiques. Ces avantages se reflètent sur les organes dans lesquels ils sont distribués. Sur la figure 12, les poumons reçoivent majoritairement les liposomes en cas d'inhalation (75%) alors qu'ils n'en reçoivent que 24% en cas d'injection.

Figure 12 : Distribution du principe actif dans les organes avec un véhicule liposome en voie intraveineuse et par inhalation (Kuzmov et Minko 2015).

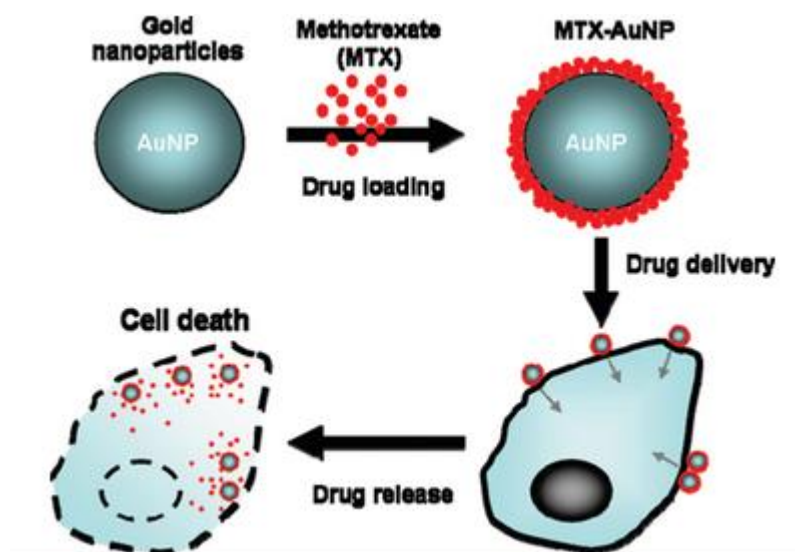


### 3.3 Les nanoparticules d'or

Les nanoparticules d'or (AuNPs) sont intéressantes par leur absence de toxicité et le fait qu'elles soit hautement inertes. La réactivité de la surface de ces particules étant négative, la conjugaison de nombreux complexes fonctionnels est possible (polymères, ligands, acide carboxylique, nucléotides, etc.) (Mieszawska et al. 2013). Elles peuvent de plus être incluses dans un liposome ou dans un dendrimère. Les nanoparticules d'or peuvent également s'entourer d'un enrobage de polyéthylèneimine (PEI), ce qui fait de ces nanovéhicules un moyen polyvalent.

L'or peut être utilisé comme véhicule des composés chimiothérapeutiques tels que le méthotrexate (figure 13) afin de produire une action cytotoxique dans les carcinomes pulmonaires. De plus, ils augmentent la concentration plasmatique de substance active par rapport au traitement classique. (Chen et al. 2007)

Figure 13 : Nanoparticule d'or enrobé de méthotrexate afin d'améliorer la délivrance du principe actif dans les cellules cancéreuses. (Chen et al. 2007)



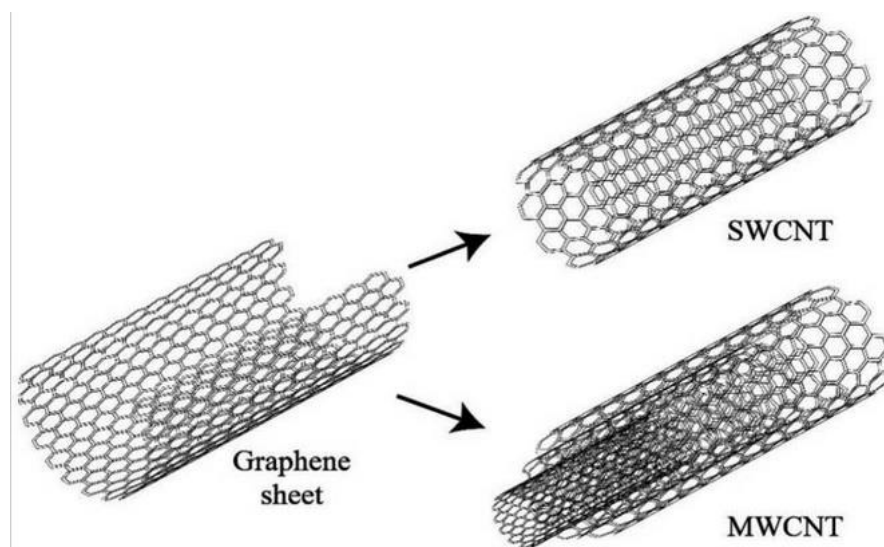
En 2012, une étude menée par (Gu et al. 2012) visant à conjuguer la doxorubicine à des nanoparticules d'or a montré que la résistance des cellules cancéreuses face à ce principe actif était fortement diminuée. Une fois associé à un véhicule d'AuNP, la doxorubicine pénètre la cellule par endocytose, et *bypasser* ainsi le mécanisme de la glycoprotéine P.

### 3.4 Les nanotubes de carbone

Un nanotube de carbone, en anglais « carbon nanotube » (CNT), est constitué d'une ou plusieurs feuilles de graphènes roulées en tube d'un diamètre allant de 0.5 à 3 nm et d'une longueur pouvant varier de 20 nm à quelques microns. Du fait de leurs propriétés électriques et thermiques, ces véhicules ont fait l'objet de nombreuses recherches. Cependant, ils ont pour défaut de présenter une faible solubilité dans les solvants aqueux et sont toxiques pour les tissus. Les nanotubes servent principalement à transporter des nucléotides, mais aussi des chimiothérapies plus conventionnelles.

Deux catégories distinctes de CNT existent selon le nombre de couches de graphènes qu'ils comportent. Les « single-walled » nanotubes (SWCNT) ne comportent qu'une seule couche alors que les « multi-walled » (MWCNT) peuvent en avoir plusieurs (figure 14).

Figure 14 : Les deux classes de CNT (Sheikhpour et al. 2020).



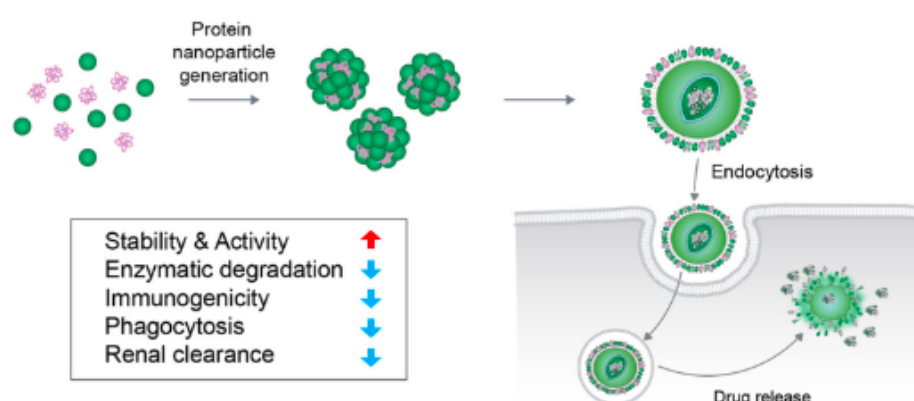
Ces CNT peuvent faire l'objet d'inhalation dans le tractus respiratoire, bien qu'ils se révèlent être potentiellement toxiques étant donné l'oxygène réactif résiduel qu'ils contiennent. Des solutions face à ce problème pour enlever ces groupements problématiques sont actuellement à l'étude (Sheikhpour et al. 2020) mais l'utilisation des CNT en thérapie cancéreuse reste un secteur très nouveau et relativement encore peu exploré.

En 2021, l'étude de (Kamazani et al. 2021), se basant sur le fait que les récepteurs à la dopamine jouent un rôle dans l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses, ont conjugués de la bromocriptine, un agoniste dopaminergique, à des MWCNT pour observer les effets sur l'expression de certains gènes liés au cancer. Les cellules saines se sont vues majoritairement épargnées de la délivrance du principe actif alors que les cellules cancéreuses ont éprouvé une cytotoxicité élevée.

### 3.5 Les nanoformulations à base de protéines

La dernière nouveauté dans le milieu sont les nanoformulations à base de protéines. Cette technique permet de contenir un principe actif pour se faire endocyter par la cellule. Des ligands sont greffables à la structure protéique, entraînant ainsi un ciblage actif des cellules cancéreuses (Hong et al. 2020).

Figure 15 : Mécanisme d'internalisation par endocytose des nanovéhicules protéiques au sein de la cellule (Hong et al. 2020).



Les protéines utilisées sont variées : fibroïne issue de la soie, albumine, gliadine et ferritine. En ce qui concerne le cancer du poumon, les formes actuellement développées se concentrent surtout sur l'albumine. En effet, l'albumine est abondamment présente dans le plasma humain et est dotée d'une voie métabolique connue. Par conséquent, elle est très peu toxique et contient de nombreux sites de liaisons (Ghuman et al. 2005). Dans l'élaboration d'un nanovéhicule à base d'albumine, il est préféré une albumine humaine ou bovine à l'albumine provenant des œufs, du fait de son fort pouvoir antigénique.

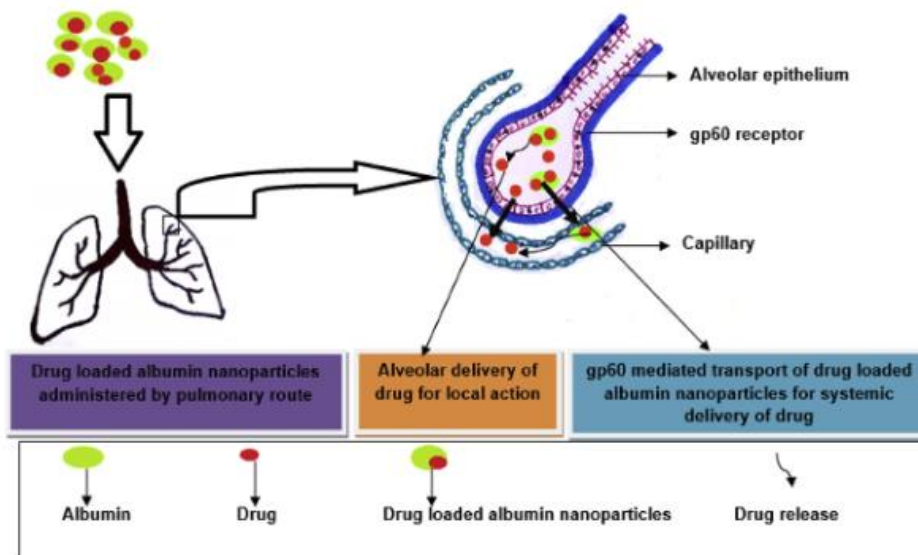
L'albumine est actuellement déjà utilisée comme véhicule et commercialisée sous les noms d'Abraxane® et de Pazenir®. Dans ces deux spécialités, le paclitaxel est lié à un véhicule d'albumine et est administré par injection. Traditionnellement, le paclitaxel sous forme classique est commercialisé avec le nom de Taxol® mais l'Abraxane® a montré une efficacité largement supérieure au Taxol, ainsi qu'une toxicité réduite (Rizvi et al. 2008).

Il n'existe pour le moment pas de médicament comportant un véhicule protéique administré par voie pulmonaire pour traiter le cancer du poumon, le mécanisme d'internalisation de l'albumine par les cellules épithéliales pulmonaires n'a été élucidé qu'en 2001 (John et al. 2001). Le processus repose



sur les récepteurs gp60 de ces cellules qui engendrent l'endocytose de leur ligand. L'albumine va ensuite entrer dans les capillaires pour passer dans la circulation systémique (figure 16).

Figure 16 : Mécanisme de transport d'un véhicule d'albumine dans les alvéoles pulmonaires et du mécanisme du récepteur gp60 (Joshi, Nagarsenkar, et Prabhakar 2020).



L'étude la plus pertinente concernant le sujet est celle de (Choi et al. 2015) qui se focalise sur l'administration de doxorubicine (DOX) combinée à la protéine TRAIL, induisant l'apoptose de la cellule. Ce complexe est véhiculé par de l'albumine et a été administré par aérosol à des souris volontairement rendues cancéreuses par une implantation de cellules H226, ces dernières ayant une résistance. L'objectif de cette étude est de tester cette voie d'administration avec deux molécules actives afin d'observer l'évolution des tumeurs. Les résultats montrent une efficacité certaine sur les carcinomes alors que les cellules saines ne sont quasiment pas impactées.

## 4. La comparaison des traitements classiques et des formes nanovéhiculées

Les thérapies traditionnelles (chimiothérapies, immunothérapie, etc.) ne constituent pas une classe distincte vis-à-vis de ces formes récentes de médicaments. La plupart du temps, un agent antitumoral classique (dérivé du platine, antimétabolite, anti-microtubule, etc.) est introduit dans un véhicule nano moléculaire en association à un siRNA, avec des anticorps monoclonaux greffés sur le véhicule afin de cibler spécifiquement et activement les cellules cancéreuses.

Bien que les nanovéhicules aient pu rendre l'utilisation d'ARN viable dans la suppression de la transcription nucléotidique, ils ont aussi pu permettre à des principes chimiothérapeutiques hautement toxiques pour les cellules saines d'avoir une activité ciblée pour ainsi réduire les risques du patient. Ce point fait l'objet d'une comparaison nuancée de la pharmacocinétique de nouvelles formes galéniques par rapport aux anciennes (voies d'administration, coût financier, potentiel d'automédication)

### 4.1 La voie d'administration

Les poumons sont une voie d'administration alternative viable grâce à leur vascularisation développée et à l'absence de dégradation des substances actives par le tractus gastro-intestinal. De plus, si l'objectif est une délivrance systémique, l'effet de premier passage hépatique est évité (Kuzmov et Minko 2015).

Dans le cadre du traitement du cancer du poumon, le but est de permettre à la substance active d'être délivrée au plus proche de l'endroit visé. L'efficacité de ce mode d'administration repose sur plusieurs critères : la taille des particules, la méthode d'inhalation, la capacité respiratoire du patient, le dispositif utilisé et la zone visée. Par exemple, si les particules sont trop grosses, elles n'atteignent pas l'arbre bronchique et sont évacuées par les barrières biologiques (cellules ciliées, mucus, macrophages).

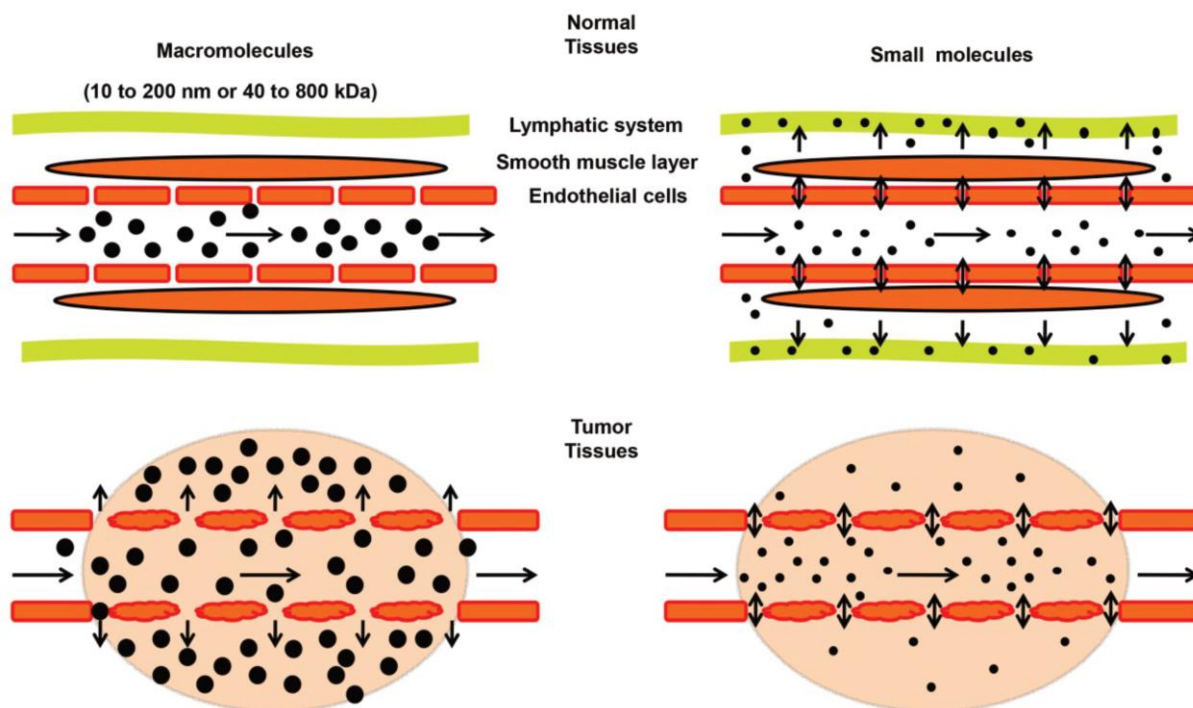
Nous avons vu précédemment que les médicaments absorbés par cette voie ont un effet prolongé sur les cellules environnantes les alvéoles pulmonaires, constituant un avantage sur la cytotoxicité générale de ces médicaments, ainsi que sur la quantité en principe actif nécessaire à l'effet anticancéreux.

La biodisponibilité des médicaments antitumoraux à une incidence directe sur la réussite de la thérapie. Elle dépend de plusieurs paramètres (W.-H. Lee et al. 2015) dont trois les plus importants, la solubilité, le coefficient de partage et l'élimination par le métabolisme et la clairance induite par le système immunitaire, en particulier par les macrophages.

De plus, afin de maximiser l'efficacité de cette voie de distribution, les molécules doivent traverser plusieurs obstacles. Elles doivent pouvoir cibler les zones d'intérêt, réussir à pénétrer dans les cellules au travers du mucus, échapper à la clairance mucociliaire, avoir un faible taux de rétention par les biofilms bactériens (souvent présents lors d'infections). Enfin, elles ne doivent pas interagir avec les protéines qui ne sont pas dignes d'intérêt dans le cadre du mode d'action de la thérapie.

Les tissus cancéreux ont pour propriété de retenir plus longtemps les nanoparticules par la concentration anormalement élevée de vaisseaux sanguins à proximité de la tumeur. Il s'agit du phénomène de perméabilité et de rétention accrue (Iyer et al. 2006). Ces vaisseaux sanguins sont générés à cause des facteurs de croissance synthétisés par les cellules tumorales, afin que ces dernières soient alimentées pour continuer leur croissance. La vascularisation abondante n'est pas le seul paramètre responsable de ce phénomène. La disposition et la composition de ces vaisseaux sont aussi très pauvre parce qu'il n'y a pas d'épithélium ni de barrières, facilitant le passage et la rétention des molécules actives dans les environs. La figure 17 résume donne un visuel de ce phénomène, en haut les vaisseaux sains retiennent les molécules. En bas, ils les laissent passer, accentuant la concentration de principe actif dans le tissu tumoral.

Figure 17 : Phénomène de perméabilité et de rétention accrue (R. Li et al. 2017).



## 4.2 Les avantages

Le principal avantage dans le traitement anticancéreux inhalé est la délivrance locale des substances actives aux cellules tumorales, prévenant la toxicité induite par une administration systémique. L'accumulation du médicament est plus prononcée à l'endroit de l'affection et l'efficacité s'en retrouve augmentée.

La flexibilité apportée par ces vecteurs représente aussi un point positif. En effet il est possible de greffer bon nombre de ligands et de marqueurs lors de la synthèse des polymères. Par ailleurs, la possibilité d'encapsuler un principe actif normalement dégradable en situation standard fait l'objet d'un intérêt non négligeable dans la recherche.

Enfin, le potentiel d'auto-administration par le patient est important, puisque qu'aucun acte médical n'est demandé.

## 4.3 Les inconvénients

Les médicaments antitumoraux sont toxiques pour les cellules saines. Une administration systémique via la voie pulmonaire a donc des effets indésirables conséquents. Ces derniers sont beaucoup plus négligeables lorsque le cancer se situe dans les poumons. Cependant, cela montre la nécessité d'utiliser des ligands biologiques sur les formulations administrées par les voies aériennes afin de cibler les sites problématiques.

De plus, une part non négligeable de substances actives anticancéreuses (plus de 400 recensées) ont montré avoir un effet délétère sur les poumons (Schwaiblmair 2012). Cela pose un problème dans le traitement du cancer lorsque les nanoformulations comportent l'une de ces substances, d'autant plus qu'un cancer bronchique est rarement isolé. Les patients sont généralement victimes d'autres affections pulmonaires liées au tabac et à la chimiothérapie. Outre les effets liés au médicament, des effets liés aux véhicules ont été déclarés lors d'études animales, notamment concernant les liposomes : toux, toxicité des voies respiratoires supérieures, fibrose, perte de poids et toxicité neurologique (Nadezhda V. Koshkina et al. 2004). Cela ne veut pas dire que les autres formulations sont dénuées d'effets indésirables. Le liposome est le véhicule le plus ancien et fait l'objet du plus grand nombre d'études.

La variabilité interindividuelle est aussi à prendre en compte et ajoute un niveau de complexité supplémentaire. Par ailleurs, la condition respiratoire du patient influence grandement la biodisponibilité du médicament et son efficacité. Par exemple, lors du développement de l'insuline inhalée, l'étude clinique a révélé que les patients ayant des emphysèmes, une BPCO ou de l'asthme absorbaient beaucoup moins le principe actif comparativement aux sujets sains (Zarogoulidis et al.

2011). De ce fait, énormément de paramètres sont à prendre en compte afin de s'adapter à la variabilité des profils de cette pathologie et dans le but de fournir la dose adéquate de substance active au patient.

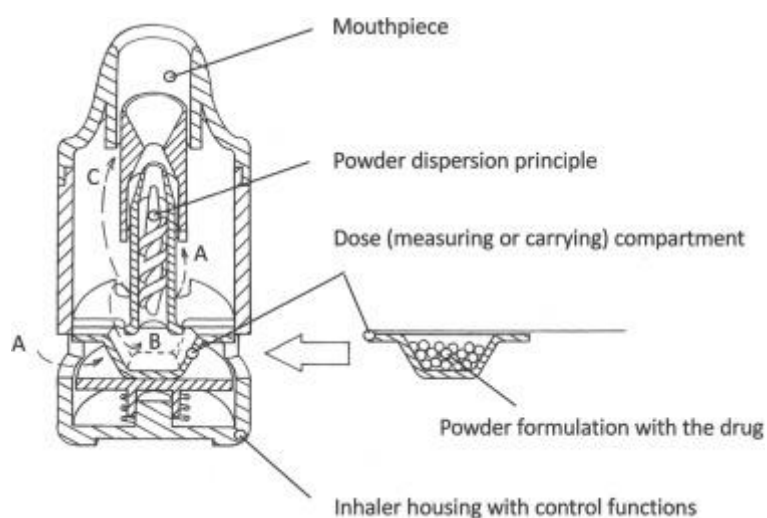
## 5. Auto-administration

Depuis le développement de l'insuline par voie inhalée, la délivrance de substances actives administrée via les poumons est devenue une voie attractive concernant l'élaboration de traitements à des fins chroniques (W.-H. Lee et al. 2015). Cependant, les études de développement de l'insuline inhalée ont montré que la condition pulmonaire du patient (emphysème, BPCO) à une grande importance vis-à-vis de la déposition du médicament et donc de l'efficacité du principe actif. Plusieurs dispositifs d'inhalations sont utilisés afin de propulser les nanoformulations dans l'arbre bronchique : l'inhalateur à poudre sèche (DPI), l'inhalateur pressurisé à valves doseuses (MDI), et le nébuliseur. Chaque dispositif à la particularité de délivrer des formes galéniques différentes, ainsi le nébuliseur et l'inhalateur pressurisé permettent la délivrance de solutions et de suspensions alors que le DPI délivrera des particules sèches.

Pour l'instant, aucune spécialité pouvant faire l'objet d'une automédication dans le traitement anticancéreux n'est présente sur le marché, mais cela se fait déjà dans d'autres domaines. En 2020, une spécialité, dénommée Arikayce®, contenant du sulfate d'amikacine encapsulée dans des liposomes de dipalmitoyl propylène glycol (DPPC) s'administrant par nébuliseur s'est vu octroyée une autorisation européenne de mise sur le marché après des résultats cliniques satisfaisants. L'indication thérapeutique indique « le traitement des infections pulmonaires à Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées » (EMA).

L'inhalateur à poudre sèche permet l'administration d'une dose de poudre micronisée additionnée d'un diluant. La dose peut être contenue dans un réservoir, une gélule ou un blister. Le principe actif est associé à un véhicule (« carrier ») qui doit être beaucoup plus gros (plus de 100 microns) afin de s'en dissocier pour pouvoir atteindre les voies pulmonaires. Plusieurs types de poudres remplissent ce rôle de carrier existent, et permettent une meilleure aérosolisation de la poudre tels que les particules poreuses et les pellets. La figure 18 montre une vue en coupe d'un dispositif à inhalation à poudre sèche. Le principal avantage de ce système est d'éviter les contraintes d'utilisation de l'inhalateur pressurisé à valves doseuses, notamment la coordination entre l'inspiration et le déclenchement de dispositif. De surcroît, la capacité à délivrer une dose plus conséquente est améliorée par la plus faible quantité d'excipients présents (De Boer et Thalberg 2021).

Figure 18 : Schéma détaillé d'un inhalateur à poudre sèche (DPI) (de Boer et Thalberg 2021).



Des essais ont été récemment réalisés (2017) afin de délivrer un anticancéreux inhibiteur de tyrosine kinase, l'erlotinib. Ce dernier est conjugué à des nanoparticules lipidiques dans un dispositif à poudre sèche afin de constater l'efficacité vis-à-vis du cancer du poumon non à petites cellules. Ce dernier est le cancer pulmonaire le plus compliqué à traiter parce que les thérapies sont le moins efficace, du fait du niveau élevé de métastases présentes lors de son diagnostic. Les résultats ont montré une efficacité augmentée pour la même dose de principe actif que par injection, ainsi qu'une toxicité réduite envers les cellules saines (Bakhtiary et al. 2017).

L'inhalateur pressurisé à valves doseuse à l'avantage d'être de petite taille, multidoses et facilement transportable. Son fonctionnement se base sur l'utilisation d'un gaz propulseur tel que l'hydrofluoroalkane entraînant la nébulisation d'un liquide (suspension, émulsion ou solution). Cet appareil est composé d'un réservoir, d'une valve doseuse et d'un système d'activation. Lorsque le liquide nébulisé est expulsé, il atteint une vitesse de 30 mètres par seconde, mais seulement 10 à 20% du contenu de l'aérosol qui parvient au parenchyme pulmonaire (Stephen P. Newman 1984). Ce chiffre est lié non seulement aux mécanismes de déposition décrits précédemment, mais aussi à la difficulté d'utilisation du dispositif, notamment au niveau de la coordination de l'activation de la valve doseuse et du déclenchement de l'inspiration. Des solutions existent pour pallier ce dernier inconvénient, comme l'utilisation de chambres d'inhalation. Cependant cela a pour inconvénient de rendre le dispositif plus encombrant et plus coûteux (S P Newman et al. 1991).

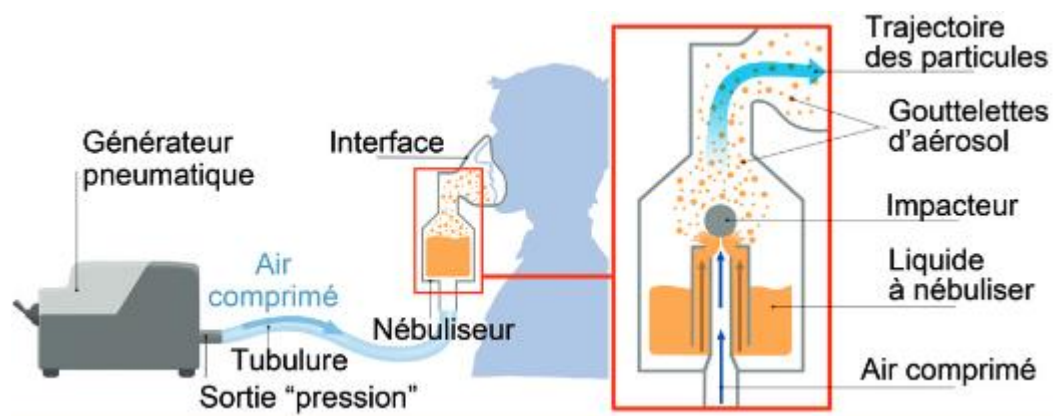
Concernant la thérapie génique, des tests *in vitro* montrent qu'une dose de siRNA peut être formulée dans un polymère de triméthyle chitosane afin d'interagir avec les adénocarcinomes pulmonaires pour éteindre l'expression du gène de la protéine BIRC5, responsable de l'inhibition des

caspases, enzymes jouant un rôle dans l'apoptose. L'effet escompté en désinhibant les caspases est l'apoptose des cellules cancéreuses (Ni et al. 2018).

Enfin, le dernier dispositif est le nébuliseur. Il correspond à la méthode la plus ancienne concernant l'administration pulmonaire d'un principe actif. Ce dispositif médical génère un aérosol à partir d'une préparation liquide. Il est constitué d'une cuve contenant la solution à nébuliser, d'un tube connecté à un générateur et d'un masque buccal. Cette technique repose sur la nébulisation, qui est la création de fines gouttelettes par éclatement de la solution dans l'air après avoir vaincu la tension de surface entre le liquide et l'air. Le liquide peut être nébulisé de deux manières : par le biais de l'air comprimé ou par ultrason sur un cristal de quartz.

Le nébuliseur pneumatique se base sur une injection d'air comprimé à haute vitesse dans un réservoir contenant un impacteur et le liquide à nébuliser. De fines gouttelettes sont alors générées (figure 19) pour que le patient les inhale à l'aide d'un masque. Le principal inconvénient de ce matériel vis-à-vis des nanoformulations est la soumission répétée des véhicules liposomaux à des changements de formes (gouttelettes, impactions). Le changement d'état a pour résultat la dégradation d'un pourcentage plus ou moins élevé de nanovéhicule selon la catégorie de liposome choisis (Cipolla, Gonda, et Chan 2013).

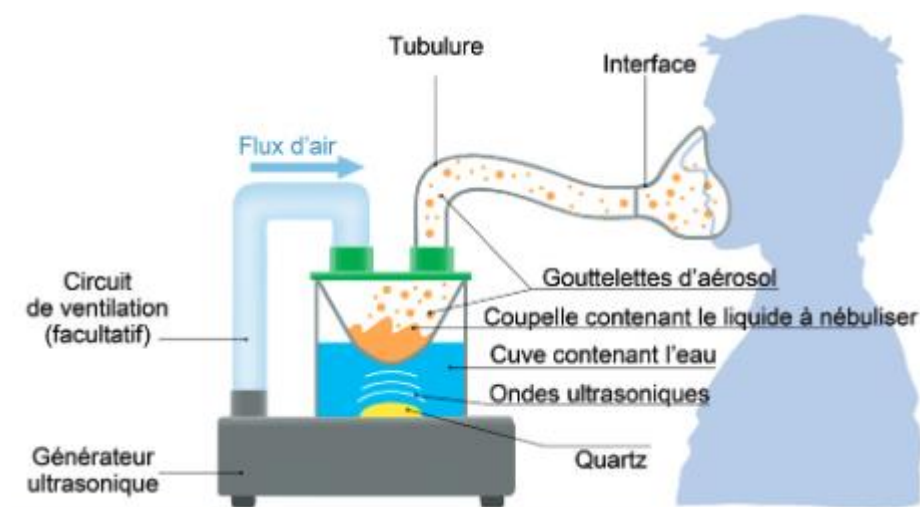
Figure 19 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique (Coste 2019).



Pour faire face au phénomène de dégradation du nébulisât, un autre type d'aérosol a vu le jour : le nébuliseur ultrasonique, ce dernier utilise un cristal de quartz qui est soumis à une fréquence de l'ordre du mégahertz pour produit des ultrasons dans de l'eau. Ces dernières provoquent la nébulisation du liquide contenu dans une coupelle (figure 20).



Figure 20 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur à ultrasons (Coste 2019).



L'un des principaux avantages des nébuliseurs en tant que mode d'administration est que l'inhalation d'une solution nébulisée se fait via un masque. Cette technique peut donc être utilisée par des enfants en bas âge tout comme par des personnes âgées. Pour qu'une solution soit nébulisée et atteigne sa cible avec succès, il est nécessaire qu'elle réponde à plusieurs critères physico-chimiques : pH, viscosité, osmolarité, tension de surface (Weber et al. 1997).

Puisqu'il est possible de nébuliser un médicament véhiculé par un liposome, mais qu'une grande partie sera dégradée au cours du processus, l'intérêt est de limiter les pertes au maximum en respectant les critères de formulation du liquide. Ainsi, des liposomes de dilaurylphosphatidylcholine (DPLC) contenant du paclitaxel, une fois nébulisés dans un aérosol, ont montré une concentration de substance active délivrée aux cellules cibles jusqu'à vingt fois supérieure à l'injection de la même quantité de nanovéhicules par voie intraveineuse (N. V. Koshkina et al. 2001). Plus récemment, une étude clinique a eu lieu avec pour objectif l'administration de camptothécine, un inhibiteur de la topoisomérase I, par aérosol chez des patients afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de cette voie d'administration. Les résultats se sont montrés concluants puisque le principal effet indésirable de ce principe actif lorsqu'il est donné oralement consiste en une neutropénie sévère. Cet effet ne s'est manifesté chez aucun des 24 patients ayant suivi le protocole du début à la fin (Verschraegen et al. 2004).

## 6. Discussion

Le cancer du poumon est une maladie complexe tant au niveau de ses causes qu'au niveau de son traitement. Nous avons vu qu'il existait deux grandes classes de cancer bronchique, mais cela ne veut pas pour autant dire que chaque classe à son traitement prédéfini et fonctionnel. La situation de la tumeur sur le poumon périphérique ou central est généralement le critère de base de la prise en charge du patient. Si la tumeur est au niveau central, il devient beaucoup plus compliqué de l'extraire chirurgicalement. Il est alors nécessaire se baser exclusivement sur les autres techniques (radiothérapie, chimiothérapie) qui sont sélectionnées en fonction de l'avancement de la maladie.

Bien qu'il soit indéniable que le concept des nanovéhicules détienne un potentiel non négligeable dans le traitement du cancer du poumon, leur utilisation dans des cas pratiques est toujours au stade expérimental. Très peu de données sur la toxicité en situation réelle sont disponibles. Les limites de ces technologies se situent aussi bien au niveau de la taille des carcinomes (plus ils sont vastes, plus une thérapie locorégionale est compliquée) qu'au niveau de l'inhalation comme mode d'administration (les conditions pulmonaires spécifiques de chaque personne influent la quantité de substance active atteignant sa cible). Ces difficultés ne sont pas nouvelles. Le dernier exemple en date, l'insuline inhalée produite par Pfizer montre qu'une nouvelle technologie innovante sur le papier peut se heurter à un véritable échec commercial en situation réelle. Les raisons peuvent être multiples : le prix, les contre-indications nombreuses sous peine d'hypoglycémie ainsi que la surstimulation des tissus adjacents au site engendrant d'autres effets indésirables (Oleck, Kassam, et Goldman 2016).

Concernant les dispositifs médicaux utilisés, ils n'ont pas tous fait l'objet de mise en pratique au travers d'études cliniques. Le nébuliseur est le seul inclus dans les études cliniques, du fait des avantages liés à son utilisation. L'inhalateur de poudres sèches et à valve pressurisée ne sont pas beaucoup envisagés pour le développement de ces technologies. Le premier a pour contrainte les problèmes liés au véhicule (souvent composé de lactose) et le deuxième nécessite une synchronisation d'utilisation qu'il n'est pas certain d'obtenir auprès d'un patient âgé, ou en stade avancé.

Si les réserves émises sur la généralisation de ces nouveaux traitements sont nombreuses, il ne faut pas oublier le fort potentiel de ces technologies. Le fait de pouvoir implanter un principe actif dans un véhicule modifiable (ligand, groupement) permet d'atteindre des cibles plus précisément que lorsqu'il est administré classiquement. Nous avons précédemment vu que l'Abraxane®, même s'il ne constitue pas un médicament inhalé, améliorerait la balance bénéfique/risque pour le patient par rapport à son homologue non encapsulé. Les données sur l'utilisation des nanoparticules en tant que véhicules pour l'administration d'un traitement anticancéreux sur des humains sont peu nombreuses, et encore moins lorsqu'il s'agit de l'inhalation comme moyen d'admission. La difficulté de réaliser ces études

n'est pour le moment pas rentabilisée et est soumise à des questions d'éthique sur la substitution d'un traitement anticancéreux établi par une nouvelle technologie pour évaluer l'efficacité d'un médicament. De plus, n'oublions pas que ce n'est pas une nouvelle molécule active qui est recherchée, mais un véhicule pour la transporter. L'axe de recherche déployé est distinct.

## 7. Conclusion

L'utilisation des nanoparticules dans le traitement du cancer des poumons en est encore à ses débuts. Nous avons pu voir que l'inhalation de principes actifs encapsulés dans des vecteurs nanoparticulaires font déjà l'objet de spécialités pharmaceutiques, mais que les pathologies visées n'ont rien en commun avec les différents cancers bronchiques. Cette pathologie étant complexe et reposant sur de multiples gènes différents, il est impossible qu'un seul type de traitement en vienne à bout, en grande partie à cause des résistances que les cellules cancéreuses développent à tout traitement.

La prise de traitement « à la maison » contenant des nanovecteurs est pour le moment totalement inexistante avec ces composés. Aucune de ces formes pharmaceutiques n'a été mise sur le marché avec pour indication le traitement du cancer du poumon. Aucune donnée clinique ne dispose de comparatif avec les traitements standards. La prise en charge du cancer du poumon par le biais des nanovecteurs est encore un mirage. Il n'est pas à exclure que dans un futur plus ou moins proche, un médicament peut être développé sur ce principe et arrivera à répondre aux attentes du corps médical pour traiter cette pathologie.

## 8. Démarche méthodologique

Ce mémoire est essentiellement réalisé sur bases de recherches en ligne en ciblant les points spécifiques de chaque partie et les mots clés appropriés. Par exemple, la première recherche sur le sujet était sur Google Scholar et reprenait les termes « lung cancer nanoparticle ». Ces termes permettent de trouver l'article très complet de (W.-H. Lee et al. 2015) s'intitulant « Inhalation of nanoparticle-based drug for lung cancer treatment ». La bibliographie étant très complète, c'est un très bon point de départ dans la mise en place des bases de ce mémoire. Lorsque des informations spécifiques sur un point précis étaient nécessaires, PubMed était généralement le moteur de recherche privilégié, en veillant toujours à évaluer la pertinence d'un article. Pour cela, plusieurs critères tels que le nombre de citations, la date de parution, le passif des auteurs, et évidemment le contenu étaient pris en compte. Il est important de relativiser ces critères en fonction du point abordé. Pour une technologie déjà connue telle que les liposomes, un article plus ancien est préféré puisqu'il est très cité. Néanmoins, si le nombre de citations est moindre avec une technologie plus récente comme les véhicules protéiques, la sélection des autres critères prend le dessus.

## 9. Bibliographie

- Amos, Christopher I., Susan M. Pinney, Yafang Li, Elena Kupert, Juwon Lee, Mariza A. de Andrade, Ping Yang, et al. 2010. « A Susceptibility Locus on Chromosome 6q Greatly Increases Lung Cancer Risk among Light and Never Smokers ». *Cancer Research* 70 (6): 2359-67. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3096>.
- Astruc, Didier, Elodie Boisselier, et Cátia Ornelas. 2010. « Dendrimers Designed for Functions: From Physical, Photophysical, and Supramolecular Properties to Applications in Sensing, Catalysis, Molecular Electronics, Photonics, and Nanomedicine ». *Chemical Reviews* 110 (4): 1857-1959. <https://doi.org/10.1021/cr900327d>.
- Bakhtiary, Zahra, Jaleh Barar, Ayuob Aghanejad, Amir Ata Saei, Elhameh Nemati, Jafar Ezzati Nazhad Dolatabadi, et Yadollah Omid. 2017. « Microparticles Containing Erlotinib-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer ». *Drug Development and Industrial Pharmacy* 43 (8): 1244-53. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1310223>.
- Beckles, Michael A., Stephen G. Spiro, Gene L. Colice, et Robin M. Rudd. 2003. « Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer\* ». *Chest* 123 (1): 97S-104S. [https://doi.org/10.1378/chest.123.1\\_suppl.97S](https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.97S).
- Berghmans, T. 2020. « Revue des Maladies Respiratoires Actualités » 12 (2): 2S53-60.
- Bernhardt, Erica B., et Shadia I. Jalal. 2016. « Small Cell Lung Cancer ». In *Lung Cancer*, édité par Karen L. Reckamp, 170:301-22. Cancer Treatment and Research. Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-40389-2\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-40389-2_14).
- Bober, Zuzanna, Dorota Bartusik-Aebisher, et David Aebisher. 2022. « Application of Dendrimers in Anticancer Diagnostics and Therapy ». *Molecules* 27 (10): 3237. <https://doi.org/10.3390/molecules27103237>.
- Boer, Anne Haaije de, et Kyrre Thalberg. 2021. « Dry Powder Inhalers (DPIs) ». In *Inhaled Medicines*, 99-146. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814974-4.00005-5>.
- Bunn, P. A. 1994. « The Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Current Perspectives and Controversies, Future Directions ». *Seminars in Oncology* 21 (3 Suppl 6): 49-59.
- Chan, Bryan A., et Brett G. M. Hughes. 2015. « Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Standards and the Promise of the Future ». *Translational Lung Cancer Research* 4 (1): 36-54. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01>.
- Charbe, Nitin Bharat, Nikhil D. Amnerkar, B. Ramesh, Murtaza M. Tambuwala, Hamid A. Bakshi, Alaa A.A. Aljabali, Saurabh C. Khadse, et al. 2020. « Small Interfering RNA for Cancer Treatment: Overcoming Hurdles in Delivery ». *Acta Pharmaceutica Sinica B* 10 (11): 2075-2109. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.005>.
- Chen, Yu-Hung, Chiau-Yuang Tsai, Pon-Yu Huang, Meng-Ya Chang, Pai-Chiao Cheng, Chen-Hsi Chou, Dong-Hwang Chen, Chrong-Reen Wang, Ai-Li Shiau, et Chao-Liang Wu. 2007. « Methotrexate Conjugated to Gold Nanoparticles Inhibits Tumor Growth in a Syngeneic Lung Tumor Model ». *Molecular Pharmaceutics* 4 (5): 713-22. <https://doi.org/10.1021/mp060132k>.
- Chithrani, B. Devika, Arezou A. Ghazani, et Warren C. W. Chan. 2006. « Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticle Uptake into Mammalian Cells ». *Nano Letters* 6 (4): 662-68. <https://doi.org/10.1021/nl052396o>.
- Choi, Seong Ho, Hyeong Jun Byeon, Ji Su Choi, Lequang Thao, Insoo Kim, Eun Seong Lee, Beom Soo Shin, Kang Choon Lee, et Yu Seok Youn. 2015. « Inhalable Self-Assembled Albumin Nanoparticles for Treating Drug-Resistant Lung Cancer ». *Journal of Controlled Release* 197 (janvier): 199-207. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.008>.
- Cipolla, David, Igor Gonda, et Hak-Kim Chan. 2013. « Liposomal Formulations for Inhalation ». *Therapeutic Delivery* 4 (8): 1047-72. <https://doi.org/10.4155/tde.13.71>.

- Coste, Grégory. 2019. « Les techniques d'aérosolthérapie par nébulisation ». *Actualités Pharmaceutiques* 58 (583): 49-53. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.12.012>.
- Fiorentino, Francesco Paolo, Elvan Tokgün, Sònia Solé-Sánchez, Sabrina Giampaolo, Onur Tokgün, Toni Jauset, Takashi Kohno, Manuel Perucho, Laura Soucek, et Jun Yokota. 2016. « Growth Suppression by MYC Inhibition in Small Cell Lung Cancer Cells with TP53 and RB1 Inactivation ». *Oncotarget* 7 (21): 31014-28. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8826>.
- Ghuman, Jamie, Patricia A. Zunszain, Isabelle Petitpas, Ananyo A. Bhattacharya, Masaki Otagiri, et Stephen Curry. 2005. « Structural Basis of the Drug-Binding Specificity of Human Serum Albumin ». *Journal of Molecular Biology* 353 (1): 38-52. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.07.075>.
- Gu, Yan-Juan, Jinping Cheng, Cornelia Wing-Yin Man, Wing-Tak Wong, et Shuk Han Cheng. 2012. « Gold-Doxorubicin Nanoconjugates for Overcoming Multidrug Resistance ». *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 8 (2): 204-11. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.06.005>.
- Hong, Seyoung, Dong Wook Choi, Hong Nam Kim, Chun Gwon Park, Wonhwa Lee, et Hee Ho Park. 2020. « Protein-Based Nanoparticles as Drug Delivery Systems ». *Pharmaceutics* 12 (7): 604. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070604>.
- Hon-Yeung, Cheung. 2015. « Hong Kong Pharmaceutical Journal » 22 (3).
- Itani, Rasha, et Achraf Al Faraj. 2019. « SiRNA Conjugated Nanoparticles-A Next Generation Strategy to Treat Lung Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (23): E6088. <https://doi.org/10.3390/ijms20236088>.
- Iwasaki, Y. 2000. « [Large cell carcinoma] ». *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine* 58 (5): 1127-31.
- Iyer, Arun K., Greish Khaled, Jun Fang, et Hiroshi Maeda. 2006. « Exploiting the Enhanced Permeability and Retention Effect for Tumor Targeting ». *Drug Discovery Today* 11 (17-18): 812-18. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.07.005>.
- Jiang, Wen, Betty Y. S. Kim, James T. Rutka, et Warren C. W. Chan. 2008. « Nanoparticle-Mediated Cellular Response Is Size-Dependent ». *Nature Nanotechnology* 3 (3): 145-50. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.30>.
- John, Theresa A., Stephen M. Vogel, Richard D. Minshall, Karen Ridge, Chinnaswamy Tiruppathi, et Asrar B. Malik. 2001. « Evidence for the Role of Alveolar Epithelial Gp60 in Active Transalveolar Albumin Transport in the Rat Lung ». *The Journal of Physiology* 533 (2): 547-59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0547a.x>.
- Junker, K., Th. Wiethage, et K.-M. Müller. 2000. « Pathology of Small-Cell Lung Cancer ». *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 126 (7): 361-68. <https://doi.org/10.1007/PL00008483>.
- Kamazani, Fatemeh Mohammadhosseini, Fattah Sotoodehnejad nematalahi, Seyed Davar Siadat, Majid Pornour, et Mojgan Sheikhpour. 2021. « A Success Targeted Nano Delivery to Lung Cancer Cells with Multi-Walled Carbon Nanotubes Conjugated to Bromocriptine ». *Scientific Reports* 11 (1): 24419. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03031-2>.
- Khan, Omar F., Edmond W. Zaia, Siddharth Jhunjhunwala, Wen Xue, Wenxin Cai, Dong Soo Yun, Carmen M. Barnes, et al. 2015. « Dendrimer-Inspired Nanomaterials for the *in Vivo* Delivery of SiRNA to Lung Vasculature ». *Nano Letters* 15 (5): 3008-16. <https://doi.org/10.1021/nl5048972>.
- Koshkina, N. V., J. C. Waldrep, L. E. Roberts, E. Golunski, S. Melton, et V. Knight. 2001. « Paclitaxel Liposome Aerosol Treatment Induces Inhibition of Pulmonary Metastases in Murine Renal Carcinoma Model ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 7 (10): 3258-62.
- Koshkina, Nadezhda V., Eva Golunski, Luz E. Roberts, Brian E. Gilbert, et Vernon Knight. 2004. « Cyclosporin A Aerosol Improves the Anticancer Effect of Paclitaxel Aerosol in Mice ». *Journal of Aerosol Medicine* 17 (1): 7-14. <https://doi.org/10.1089/089426804322994415>.
- Kulhari, Hitesh, Deep Pooja, Shweta Shrivastava, Madhusudana Kuncha, V. G. M. Naidu, Vipul Bansal, Ramakrishna Sistla, et David J. Adams. 2016. « Trastuzumab-Grafted PAMAM Dendrimers

for the Selective Delivery of Anticancer Drugs to HER2-Positive Breast Cancer ». *Scientific Reports* 6 (1): 23179. <https://doi.org/10.1038/srep23179>.

Kuzmov, Andriy, et Tamara Minko. 2015. « Nanotechnology Approaches for Inhalation Treatment of Lung Diseases ». *Journal of Controlled Release* 219 (décembre): 500-518. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.07.024>.

Landesman-Milo, Dalit, Srinivas Ramishetti, et Dan Peer. 2015. « Nanomedicine as an Emerging Platform for Metastatic Lung Cancer Therapy ». *Cancer and Metastasis Reviews* 34 (2): 291-301. <https://doi.org/10.1007/s10555-015-9554-4>.

Lee, Hung-Yen, Kamal A. Mohammed, et Najmunnisa Nasreen. 2016. « Nanoparticle-Based Targeted Gene Therapy for Lung Cancer ». *American Journal of Cancer Research* 6 (5): 1118-34.

Lee, Wing-Hin, Ching-Yee Loo, Daniela Traini, et Paul M. Young. 2015. « Inhalation of Nanoparticle-Based Drug for Lung Cancer Treatment: Advantages and Challenges ». *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 10 (6): 481-89. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.08.009>.

Li, Rui, Ke Zheng, Cai Yuan, Zhuo Chen, et Mingdong Huang. 2017. « Be Active or Not: The Relative Contribution of Active and Passive Tumor Targeting of Nanomaterials ». *Nanotheranostics* 1 (4): 346-57. <https://doi.org/10.7150/ntno.19380>.

Li, Shilin, Shanshan Xu, Xiaoyu Liang, Yueguang Xue, Jie Mei, Yongfu Ma, Yang Liu, et Ying Liu. 2021. « Nanotechnology: Breaking the Current Treatment Limits of Lung Cancer ». *Advanced Healthcare Materials* 10 (12): 2100078. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100078>.

Li, Yang, Xin Chen, et Ning Gu. 2008. « Computational Investigation of Interaction between Nanoparticles and Membranes: Hydrophobic/Hydrophilic Effect ». *The Journal of Physical Chemistry B* 112 (51): 16647-53. <https://doi.org/10.1021/jp8051906>.

Madni, Asadullah, Amna Batool, Sobia Noreen, Irsah Maqbool, Faizza Rehman, Prince Muhammad Kashif, Nayab Tahir, et Ahmad Raza. 2017. « Novel Nanoparticulate Systems for Lung Cancer Therapy: An Updated Review ». *Journal of Drug Targeting* 25 (6): 499-512. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2017.1289540>.

Majumder, Joydeb, Oleh Taratula, et Tamara Minko. 2019. « Nanocarrier-Based Systems for Targeted and Site Specific Therapeutic Delivery ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 144 (avril): 57-77. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.07.010>.

Malhotra, Jyoti, Matteo Malvezzi, Eva Negri, Carlo La Vecchia, et Paolo Boffetta. 2016. « Risk Factors for Lung Cancer Worldwide ». *European Respiratory Journal* 48 (3): 889-902. <https://doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>.

Mieszawska, Aneta J., Willem J. M. Mulder, Zahi A. Fayad, et David P. Cormode. 2013. « Multifunctional Gold Nanoparticles for Diagnosis and Therapy of Disease ». *Molecular Pharmaceutics* 10 (3): 831-47. <https://doi.org/10.1021/mp3005885>.

Musu, Tony. 2009. « Cancer et travail. Comprendre et agir pour éliminer les cancers professionnels ». *Le coût des cancers professionnels dans l'Union européenne*, 265-71.

National Cancer Institute. 2021. « Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ». Stat Database: Incidence - SEER Research Data. avril 2021. [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov).

Newman, S P, A W Weisz, N Talae, et S W Clarke. 1991. « Improvement of Drug Delivery with a Breath Actuated Pressurised Aerosol for Patients with Poor Inhaler Technique. » *Thorax* 46 (10): 712-16. <https://doi.org/10.1136/thx.46.10.712>.

Newman, Stephen P. 1984. « Therapeutic Inhalation Agents and Devices: Effectiveness in Asthma and Bronchitis ». *Postgraduate Medicine* 76 (5): 194-207. <https://doi.org/10.1080/00325481.1984.11698763>.

Ni, Suhui, Yun Liu, Yue Tang, Jing Chen, Shuhan Li, Ji Pu, et Lidong Han. 2018. « GABAB Receptor Ligand-Directed Trimethyl Chitosan/Tripolyphosphate Nanoparticles and Their PMDI Formulation for Survivin siRNA Pulmonary Delivery ». *Carbohydrate Polymers* 179 (janvier): 135-44. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.075>.

Oleck, Jacob, Shahista Kassam, et Jennifer D. Goldman. 2016. « Commentary: Why Was Inhaled Insulin a Failure in the Market? » *Diabetes Spectrum* 29 (3): 180-84. <https://doi.org/10.2337/diaspect.29.3.180>.

Rivera, M. Patricia, Frank Detterbeck, et Atul C. Mehta. 2003. « Diagnosis of Lung Cancer\* ». *Chest* 123 (1): 129S-136S. [https://doi.org/10.1378/chest.123.1\\_suppl.129S](https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.129S).

Rizvi, Naiyer A., Gregory J. Riely, Christopher G. Azzoli, Vincent A. Miller, Kenneth K. Ng, John Fiore, Gloria Chia, et al. 2008. « Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-Nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer ». *Journal of Clinical Oncology* 26 (4): 639-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.8605>.

Robert, Jacques, et Ludovic Baene. 2002. « Le cancer bronchique ». *Dossiers de synthèse*, 2002.

Rodríguez, Francisco, Pablo Caruana, Noa De la Fuente, Pía Español, María Gámez, Josep Balart, Elisa Llurba, et al. 2022. « Nano-Based Approved Pharmaceuticals for Cancer Treatment: Present and Future Challenges ». *Biomolecules* 12 (6): 784. <https://doi.org/10.3390/biom12060784>.

Rudokas, Mindaugas, Mohammad Najlah, Mohamed Albed Alhnan, et Abdelbary Elhissi. 2016. « Liposome Delivery Systems for Inhalation: A Critical Review Highlighting Formulation Issues and Anticancer Applications ». *Medical Principles and Practice* 25 (Suppl. 2): 60-72. <https://doi.org/10.1159/000445116>.

Sachini Madushika. 2018. « Nano Technology for Medicine ». <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.32261.24808>.

Sardeli, Chrysanthi, Paul Zarogoulidis, Christoforos Kosmidis, Aikaterini Amaniti, Athanasios Katsaounis, Dimitrios Giannakidis, Charilaos Koulouris, et al. 2019. « Inhaled Chemotherapy Adverse Effects: Mechanisms and Protection Methods ». *Lung Cancer Management* 8 (4): LMT19. <https://doi.org/10.2217/lmt-2019-0007>.

Schwaiblmair, Martin. 2012. « Drug Induced Interstitial Lung Disease ». *The Open Respiratory Medicine Journal* 6 (1): 63-74. <https://doi.org/10.2174/1874306401206010063>.

Sheikhpour, Mojgan, Maryam Naghinejad, Alibakhsh Kasaeian, Armaghan Lohrasbi, Seyed Sadegh Shahraeini, et Shahab Zomorodbakhsh. 2020. « The Applications of Carbon Nanotubes in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: A Critical Review ». *International Journal of Nanomedicine* Volume 15 (septembre): 7063-78. <https://doi.org/10.2147/IJN.S263238>.

Shi, J.-G., H.-J. Shao, F.-E. Jiang, et Y.-D. Huang. 2016. « Role of Radiation Therapy in Lung Cancer Management - a Review ». *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 20 (15): 3217-22.

Tong, Alex. 2006. « Small RNAs and Non-Small Cell Lung Cancer ». *Current Molecular Medicine* 6 (3): 339-49. <https://doi.org/10.2174/156652406776894554>.

Verschraegen, Claire F., Brian E. Gilbert, Evelyne Loyer, Armando Huaranga, Garrett Walsh, Robert A. Newman, et Vernon Knight. 2004. « Clinical Evaluation of the Delivery and Safety of Aerosolized Liposomal 9-Nitro-20(S)-Camptothecin in Patients with Advanced Pulmonary Malignancies ». *Clinical Cancer Research* 10 (7): 2319-26. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-0929-3>.

Waghay, Deepali, et Qinghai Zhang. 2018. « Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-Glycoprotein in Cancer Treatment: Miniperspective ». *Journal of Medicinal Chemistry* 61 (12): 5108-21. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01457>.

Weber, Allan, Greg Morlin, Morty Cohen, Judy Williams-Warren, Bonnie Ramsey, et Arnold Smith. 1997. « Effect of Nebulizer Type and Antibiotic Concentration on Device Performance ». *Pediatric Pulmonology* 23 (4): 249-60. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199704\)23:4<249::AID-PPUL2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199704)23:4<249::AID-PPUL2>3.0.CO;2-H).

Weibel, Ewald R, Andre F Cournand, et Dickinson W Richards. 2013. *Morphometry of the Human Lung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg. <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5578346>.



Wheater, PR, GH Burkitt, et VG Daniels. 1987. « Histologie fonctionnelle, 2nd Edition ». In , Paris: Medsi/McGraw-Hill Editions, 351.

Zappa, Cecilia, et Shaker A. Mousa. 2016. « Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances ». *Translational Lung Cancer Research* 5 (3): 288-300.  
<https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.07>.

Zarogoulidis, Paul, Nikolaos Papanas, Georgios Kouliatsis, Dionysis Spyrtos, Kostas Zarogoulidis, et Efstratios Maltezos. 2011. « Inhaled Insulin: Too Soon To Be Forgotten? » *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 24 (5): 213-23. <https://doi.org/10.1089/jamp.2011.0876>.

Zhong, Qian, Bruno V. Humia, Alisha R. Punjabi, Francine F. Padilha, et Sandro R.P. da Rocha. 2017. « The Interaction of Dendrimer-Doxorubicin Conjugates with a Model Pulmonary Epithelium and Their Cosolvent-Free, Pseudo-Solution Formulations in Pressurized Metered-Dose Inhalers ». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 109 (novembre): 86-95.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.07.030>.



L'usage des nanoparticules en tant que vecteurs de transport de principe actif anticancéreux présente un intérêt croissant dans la recherche. Du fait de leurs propriétés, elles permettent de véhiculer des molécules qui sont normalement en grande partie métabolisées ou évacuées avant d'avoir atteint leur cible, diminuant leur effet. De plus, le ciblage des cellules cancéreuses s'en retrouve amélioré, réduisant la toxicité de ces médicaments envers les cellules saines. L'administration de médicaments antitumorales par voie inhalée apporte une manière innovante d'aborder le secteur du cancer pulmonaire, et bien que le nombre d'études en la matière soit faible, ces technologies ont un potentiel non négligeable dans l'avancement de la recherche. Ce mémoire détaille les différents types de pathologies, leurs causes, ainsi que les symptômes et traitements afin de discuter des véhicules de nanoparticules et de leurs dispositifs d'administration associés, et établit un point de comparaison entre les médicaments traditionnelles et inhalées. L'objectif est de réaliser un état de l'art de l'utilisation des nanoparticules comme vecteur d'agents anti cancéreux par inhalation dans le cadre du cancer du poumon.

The use of nanoparticles as carriers of anti-cancer drugs is of growing interest in research. Because of their properties, they can carry molecules that would normally be widely metabolized or cleared before reaching their target, diminishing their effect. In addition, the targeting of cancer cells is improved, reducing the toxicity of these drugs towards healthy cells. The delivery of inhaled anti-tumor drugs provides an innovative way of approaching the area of lung cancer, and although the number of studies in this area is small, we will see that these technologies have significant potential to advance research. This paper details the different types of pathologies, their causes, symptoms and treatments in order to discuss nanoparticle vehicles and their associated delivery devices, and to establish a point of comparison between traditional and inhaled medications. The objective is to carry out a state of the art of the use of nanoparticles as a vector of anti-cancer agents by inhalation in the context of lung cancer.