

■ Le dossier – Les thérapies du futur

Nanoparticules : de nouveaux outils thérapeutiques déjà éprouvés. Danger ou formidable espoir pour la société ?

RÉSUMÉ : L'utilisation des nanoparticules en santé connaît un essor particulièrement exceptionnel ces dernières années. Des nanograins sont associés à des molécules organiques pour "vectoriser" des médicaments (chimiothérapie, anti-inflammatoire...). L'objectif est alors de concentrer ces traitements sur le site pathologique en limitant les effets secondaires. Des nanoparticules sont également utilisées comme agents de contraste en imagerie médicale, notamment en IRM ou intrinsèquement comme agents thérapeutiques. Dans ce dernier cas, les nanoparticules, *via* des phénomènes physiques émanant de leur composition et/ou de leur taille, vont, par exemple, conduire à la destruction de cellules cancéreuses par des phénomènes d'hyperthermie ou de radiosensibilisation.

Un bref état de l'art est présenté dans cet article, étayé de résultats obtenus en interne. La notion de "risque nano" est également abordée, ceci afin que tout un chacun dispose d'éléments antinomiques afin de se faire une opinion concernant l'éternel dilemme associé à chaque nouvelle technologie : Risques ou bénéfices, de quel côté penchera la balance ?



N. MILLOT

Département Nanosciences du laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne, DIJON.

■ Qu'est-ce qu'une nanoparticule ?

Les nanoparticules ont depuis quelques décennies envahi notre quotidien [1] : constituants de base des composants pour l'électronique grand public (assurant ainsi notamment la fonction condensateur), crèmes solaires (et autres produits cosmétiques), colorants dont colorants alimentaires (E171 à base de dioxyde de titane en particulier), peintures, charges de nombreux matériaux composites (dont pneus), matériaux de construction *etc.* Ces particules sont caractérisées par le fait qu'au moins une de leurs trois dimensions est inférieure à 100 nm, condui-

sant ainsi à des nano-objets de formes diverses : nanopoudres plus ou moins sphériques, nanotubes, nanorubans *etc.* (*fig. 1*).

■ Nanotechnologies : boîte de Pandore ou apport bénéfique pour la société ?

L'exposition aux nanoparticules a toujours existé. L'air que nous respirons contient des quantités élevées de particules ultrafines naturelles : de l'ordre de 10 000 nanoparticules par cm³ d'air, avec de fortes variations selon le degré de pollution. Cependant, les nanoparticules produites par l'homme

Le dossier – Les thérapies du futur

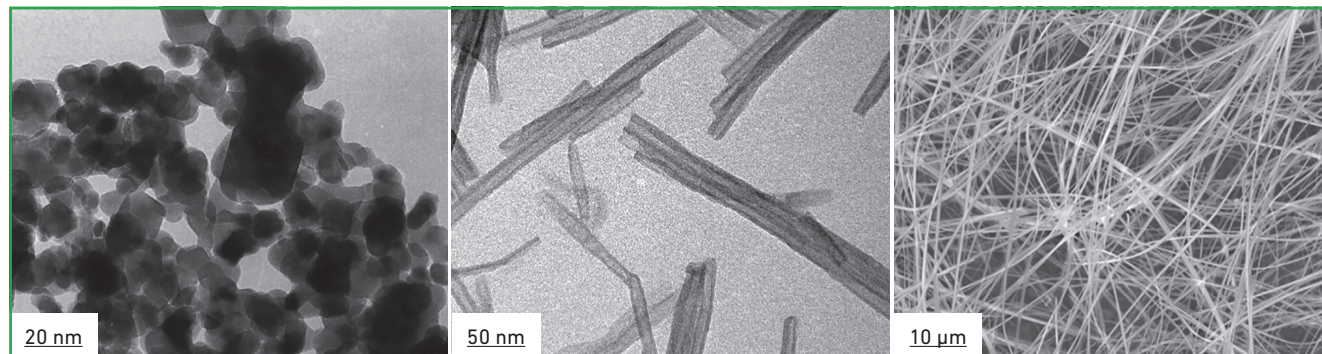


Fig. 1 : De gauche à droite : nanopoudre de ferrite de titane, nanotubes de titanate, nanorubans de titanate (objets synthétisés au sein de l'UMR 6303 à Dijon).

représentent seulement 10 % des nanoparticules présentes dans l'atmosphère. Les 90 % restants proviennent de l'érosion, de la biomasse, des sels marins, des poussières volcaniques et cosmiques *etc.* Par ailleurs, la majorité des nanoparticules produites par l'homme le sont intentionnellement : émissions de moteurs, suies de procédés thermiques, abrasion mécanique... Les nanotechnologies pourraient cependant changer la donne puisque de plus en plus de produits sur le marché contiennent de tels nano objets [1]. Il faut cependant être conscients du fait que le risque est toujours le produit du danger par l'exposition. Or, le risque de dissémination est réduit si les nanoparticules sont incluses dans une matrice solide (ce qui est le cas pour la majorité des produits sur le marché : composites, céramiques pour l'électronique, matériaux de construction *etc.*) ou si elles sont dispersées dans un liquide (ce qui est le cas des peintures, des crèmes solaires *etc.*). Le risque majoritaire concerne donc les nanopoudres, c'est-à-dire lorsque les nanoparticules sont "libres". Ce sont donc finalement surtout les personnels dans les entreprises de production ou dans les laboratoires de recherche qui sont les plus exposés.

1. Modes de contamination

Quatre modes de contamination sont à prendre en considération : le principal est l'**inhalation**, qui conduit par conséquent à une exposition des poumons. Selon la taille des nanoparticules, ces

dernières vont se distribuer dans les différentes régions de l'arbre respiratoire et être plus ou moins exhalées [1]. Le principal problème qui survient dans le cas des nanoparticules accumulées dans les alvéoles pulmonaires est le phénomène de **translocation**. En raison de leur très faible taille, ces nanoparticules peuvent passer dans le sang et se retrouvent ensuite stockées dans divers organes, tels le cerveau, la peau, le foie, les reins [1]. Le second mode de contamination, d'intérêt dans le cas des produits cosmétiques et des crèmes solaires, est l'**exposition cutanée**. Dans ce cas, les rapports sont contradictoires et même si des études tendent à montrer que les différentes couches cutanées jouent très bien leur rôle de barrière et que les nanoparticules sont éliminées au plus tard lors du renouvellement de ces couches, d'autres études montrent que les nanoparticules pourraient pénétrer dans l'organisme *via* les follicules pileux et dans le cas de lésions de la peau. L'exposition par **ingestion** est surtout à prendre en considération dans le cas des nanoparticules présentes dans l'alimentation (colorant alimentaire notamment) ou provenant des emballages alimentaires. La remontée muco-ciliaire est aussi à l'origine du passage d'une proportion non négligeable de nanoparticules inhalées dans le système digestif. Dans ce cas, il semblerait que la totalité des nanoparticules soit éliminée. Le quatrième mode de contamination aux nanoparticules est l'**injection médicamenteuse** (voir paragraphe Applications des nanoparticules en santé) avec notamment les

vaccins, sujet d'intérêt en pédiatrie. En effet, 60 % des vaccins contiennent des sels d'aluminium (en particulier le vaccin DTP, Diphtérie-Tétanos-Polio, obligatoire en France et les vaccins contre les hépatites A et B et le papillomavirus) conduisant à la présence de nanoparticules d'oxyhydroxyde d'aluminium après injection intramusculaire. De telles nanoparticules ont été retrouvées, non seulement sur le site d'injection mais également dans le cerveau de souris. La toxicité engendrée pourrait alors être de trois types : neurotoxicité des ions Al^{3+} , toxicité particulière des agrégats de nanoparticules et enfin toxicité liée à l'adsorption forte de protéines en surface des nanoparticules, alors véhiculées à des endroits où ces protéines ne se seraient pas accumulées naturellement. C'est l'hypothèse de l'équipe du Prof. Romain Gherardi (Unité INSERM U955, Hôpital Henri Mondor à Créteil) qui travaille sur les liens qui pourraient exister entre ces vaccins et une maladie rare, la Myofasciite à Macrophages (MFM) [2]. Cependant, la MFM ne répond jusqu'à présent à aucune définition précise internationalement reconnue et aucune étude épidémiologique démonstrative n'a été publiée sur ce sujet [3].

D'une manière générale, les études publiées sur l'évaluation toxicologique de nanoparticules relient les effets toxiques observés à différents paramètres intrinsèques : la composition chimique des nanoparticules, leur surface développée (appelée surface spécifique et exprimée en m^2/g), le nombre

de particules mises en jeu, leur taille et leur distribution granulométrique, leur degré d'agglomération, leur charge de surface, leur forme, la présence ou non de porosité à leur surface, leur structure cristalline, leur caractère hydrophile ou hydrophobe et encore leur chimie de surface (greffage ou non de diverses entités chimiques) [4].

2. Qu'en est-il de la réglementation ?

En France, les lois Grenelle ont tout d'abord mis en place un grand débat public qui s'est tenu en 2009-2010 et fut l'occasion pour tous d'échanger sur les bénéfices apportés par les nanotechnologies et les risques associés (**fig. 2**). La loi Grenelle 2 a quant à elle instauré l'obligation de déclarer les nanomatériaux, depuis le 1^{er} janvier 2013, dans le cas d'une utilisation supérieure à 100 g annuels. L'obligation européenne d'étiquetage qui devait entrer en vigueur à partir de décembre 2014 est quant à elle en suspens car remise en cause dans le cas d'additifs utilisés "depuis des décennies".

Fort de ces éléments, la suite de cette publication permettra de mettre en avant l'intérêt des nanoparticules en santé. Tout un chacun aura alors un éclairage sommaire mais diversifié et le plus factuel possible sur les risques et les bénéfices associés aux nanotechnologies (**fig. 2**).

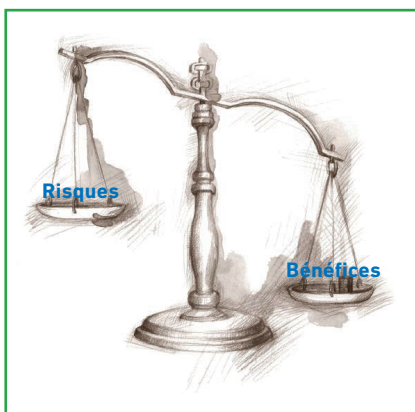


Fig. 2 : Risques ou bénéfices : de quel côté penchera la balance concernant les nanotechnologies ?

Applications des nanoparticules en santé

De nombreuses équipes de recherche et sociétés de biotechnologies ont développé, depuis plus de deux décennies, des nanoparticules à des fins médicales [5]. Bon nombre concernent une utilisation à des fins thérapeutiques mais certains développements sont dévolus à l'imagerie médicale. Ces nanoparticules se présentent généralement sous forme de nanosphères. Parmi celles-ci, certaines ont l'AMM comme le Myocet ou Caelyx (transportant de la doxorubicine) ou encore l'Abraxane (transportant du taxol). Au niveau pré-clinique, plusieurs équipes associent la radiothérapie à des nanoparticules d'or ou d'oxyde d'hafnium ou encore à des nanocapsules lipidiques de ferrociphénol [5]. Les résultats de ces études, *in vivo*, sont prometteurs. Chaque nanoparticule présentant ses propres particularités (biodisponibilité, capacité de greffage plus ou moins importante, internalisation *etc.*) il est essentiel d'en développer de nouveaux types. L'élimination des nanoparticules par les différentes voies naturelles dépendra alors de nombreux facteurs dont la taille des agglomérats de nanoparticules, leur charge de surface, leur couronne protéique *etc.* [4].

1. Le point sur les études cliniques en cours

254 études cliniques mettant en œuvre des nanoparticules ont été à ce jour menées (ce qui représente, depuis 2014, une augmentation de 19 % chaque année). 59 d'entre elles recrutent actuellement [6]. Quelques études seulement recrutent des enfants, ceci pour des raisons d'éthique et de consentement éclairé. Parmi celles-ci, nous pouvons citer une étude relevant du domaine des soins dentaires : des nanoparticules d'argent sont dans ce cas ajoutées pour leurs propriétés antibactériennes. Deux recrutements concernent le développement de nanoparticules à base d'oxydes de fer comme agents de contraste en IRM (sarcomes des tissus mous de l'adulte et chez l'enfant et imagerie des rejets dans le cas de transplantation de rein). Une étude enfin concerne l'impact de la présence de nanoparticules dans l'air sur l'asthme de l'enfant [6].

2. Des nanoparticules comme agents de contraste en imagerie médicale

L'une des applications les plus anciennes des nanoparticules en santé concerne le développement de nanoparticules d'oxyde de fer (de structure spinelle) comme agents de contraste

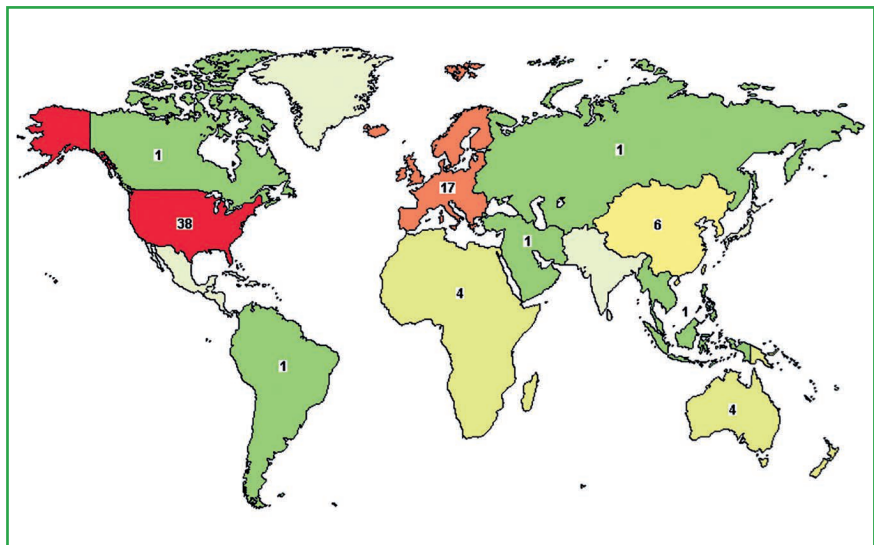


Fig. 3 : Études cliniques recrutant actuellement et mettant en œuvre des nanoparticules [6].

Le dossier – Les thérapies du futur

en IRM [4, 5]. Dans ce cas, les nanoparticules font moins d'une vingtaine de nanomètres et sont superparamagnétiques. Divers produits ont ainsi été commercialisés par des sociétés comme Guerbet (Lumirem administré par voie orale pour l'imagerie du tube digestif dès 1993; Feridex/Endorem administré par voie intraveineuse pour l'imagerie du foie dès 1994) ou Bayer-Schering (Resovist/Cliavist administré par voie intraveineuse pour l'imagerie du foie également). Cette composition à base d'oxyde de fer a été choisie en raison de la présence naturelle de fer dans l'organisme (les nanoparticules dissoutes se retrouvent ainsi notamment dans l'hémoglobine).

De nos jours, le challenge concerne le développement de **nanoparticules bimodales** (fig. 4) [5], *i. e.* actives sur au moins deux techniques d'imagerie telles que IRM/TEP (Tomographie par Émission de Positons, imagerie nucléaire, fig. 5). L'université de Bourgogne, avec ses partenaires (hôpitaux, sociétés privées *etc.*), a ainsi obtenu un Equipex dans le cadre du programme "Investissements d'avenir", l'Equipex IMAPI, pour développer à Dijon un imageur hybride IRM/TEP afin de cumuler les avantages de ces techniques d'imagerie (notamment la résolution spatiale de l'IRM et la sensibilité de la TEP). En **figure 5**, la biodistribution de nanoparticules d'oxyde de fer actives en TEP est présentée. Au-delà de

cet aspect de diagnostic, les recherches actuelles s'attachent à développer des **nanoparticules théranostiques**, *i. e.* permettant simultanément une approche thérapeutique et de diagnostic. Ainsi les nanoparticules d'oxyde de fer seront actives en IRM et généreront de l'hyperthermie et/ou permettront de nanovectoriser un anti-cancéreux ou un anti-inflammatoire (paragraphe 4.).

3. Des nanoparticules comme nouveaux nanomédicaments (propriétés intrinsèques)

À l'échelle nanométrique, les propriétés des nanoparticules changent, ceci en raison d'effet de surface et de confinement. Ces propriétés particulières, souvent exacerbées par rapport à celles des matériaux dits "à gros grains", sont utilisées dans de nombreux domaines, dont l'électronique grand public, les outils de coupe, les colorants *etc.* Ces phénomènes sont également mis à profit en nanomédecine, avec tout particulièrement l'hyperthermie.

• Des nanoparticules pour créer de l'hyperthermie

Il est bien connu qu'une fièvre élevée est dommageable pour l'organisme. D'où l'idée qu'ont eue des chercheurs, il y a plus de 20 ans, de localiser et de maîtriser cette fièvre grâce à des nanoparticules. Une fois de plus, et toujours en raison de leur composition et

de leurs propriétés magnétiques, ce sont les nanoparticules d'oxyde de fer qui sont les plus développées comme agents d'hyperthermie. L'une des équipes pionnières dans ce domaine est celle du Professeur Andreas Jordan de l'Hôpital de la Charité à Berlin [7]. Les nanoparticules, soumises à un champ magnétique alternatif, s'échauffent. Aussi, si ces nano objets sont injectés ou ciblés dans la tumeur, la température s'élève localement à 42-43 °C et conduit à la destruction des cellules cancéreuses (en association ou non avec de la chimiothérapie) [7]. Des essais cliniques ont été réalisés et ont conduit à des résultats très prometteurs dans le cas des cancers de la prostate et du glioblastome. Comme évoqué précédemment, l'intérêt de ces nanoparticules théranostiques multifonctionnelles est de pouvoir conjointement vérifier la localisation intratumorale des nanoparticules (par IRM), réaliser le traitement (*via* l'hyperthermie), évaluer l'effet du traitement (par IRM) et nanovectoriser un chimiothérapeutique (voir paragraphe 4.).

• Des nanoparticules pour radiosensibiliser

La société Nanobiotix a été la première société de nanomédecine à lancer des essais cliniques en France, dans le cas de sarcomes des tissus mous, basés sur l'utilisation de nanoparticules (dans leur cas un oxyde d'hafnium) [5]. Les objectifs de leur approche consistent à maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses, d'où l'utilisation de nanoparticules, ces dernières étant fortement internalisées. La radiothérapie conventionnelle conduit, par l'interaction du rayonnement avec les molécules d'eau (de faible densité électronique) à la génération d'un nombre limité d'électrons, créant par la suite des radicaux libres conduisant à des dégâts de l'ADN. En utilisant des nanoparticules d'un élément lourd, ce dernier, par des phénomènes physico-chimiques liés aux interactions rayonnement/matière, va émettre des

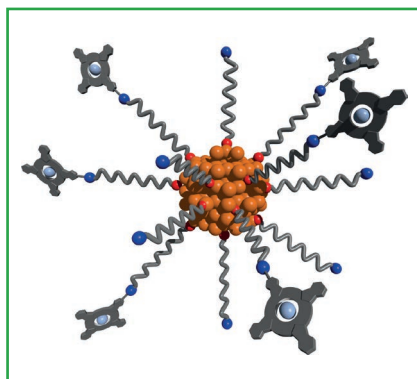


Fig. 4 : Des nanoparticules à base d'oxyde de fer développées comme agent de contraste bimodal en imagerie médicale : IRM/imagerie nucléaire.

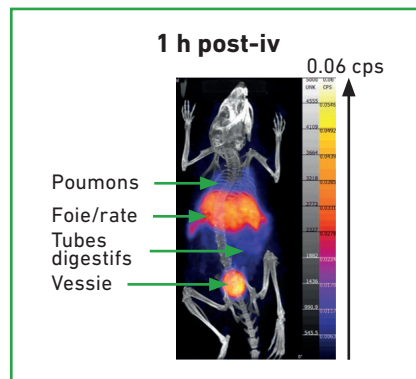


Fig. 5 : Biodistribution en imagerie nucléaire (TEP) de nanoparticules d'oxyde de fer, 1 heure après injection intraveineuse.

électrons en grand nombre créant alors bien plus de radicaux libres et donc de dégâts sur le site d'accumulation des nanoparticules, en l'occurrence la tumeur. En raison de l'injection intratumorale de ces nanoparticules, les études autour du produit NBTXR3 de la société Nanobiotix bénéficient de la réglementation liée aux dispositifs médicaux.

Notre équipe de recherche s'est quant à elle tout d'abord intéressée au glioblastome, le 2^e cancer le plus courant chez l'enfant. Le glioblastome multiforme, la forme la plus sévère, a une occurrence de 2 à 3 cas pour 100 000 personnes. Dans ce cas, la survie médiane est d'environ 14 mois. Les traitements actuels mettent en œuvre de la chirurgie, quand la tumeur est opérable, associée ou non à de la radiothérapie voire à de la chimiothérapie (Temodal). Dans le cas de la radiothérapie, une escalade de doses est impossible, elle conduirait en effet à une toxicité aiguë conduisant à de l'hypertension intracrânienne, des céphalées, nausées, vomissements, somnolence mais également à une toxicité tardive pouvant générer des troubles neurocognitifs, voire à une nécrose cérébrale si la dose est supérieure à 60 Gy. Il est par conséquent nécessaire de radiosensibiliser.

Dans ce contexte, mon équipe de recherche fut la première au monde à s'intéresser à des nanotubes de titanate comme nouveaux nanomédicaments (**fig. 1**). Ces nanotubes consistent en un enroulement de feuillets de titanate, de diamètre externe 10 nm et dont la longueur avoisine les 150 nm, leurs extrémités ouvertes offrent accès à une cavité interne. Cette morphologie, associée à de grandes surfaces spécifiques (> 150 m²/g) **augmente les opportunités d'interaction entre les nanotubes et les tissus environnants**. Ainsi, en comparaison avec les nanoparticules sphériques, leur morphologie en aiguille leur confère de meilleures capacités d'internalisation (**fig. 6**) [8, 9]. Nous avons par ailleurs démontré que ces nanotubes ne sont pas cytotoxiques et qu'ils possèdent

intrinsèquement un effet radiosensibilisant sur des lignées cancéreuses [8, 9] et ce, même si le titane n'est pas un élément des plus lourds. La biodistribution de ces nanotubes a été évaluée chez la souris par imagerie nucléaire, suite à leur radiomarquage à l'indium 111, *via* le greffage d'un agent chélatant à leur surface, le DOTA (**fig. 7**). Une élimination complète de ces tubes, par les urines, a été observée au bout de 24 heures après

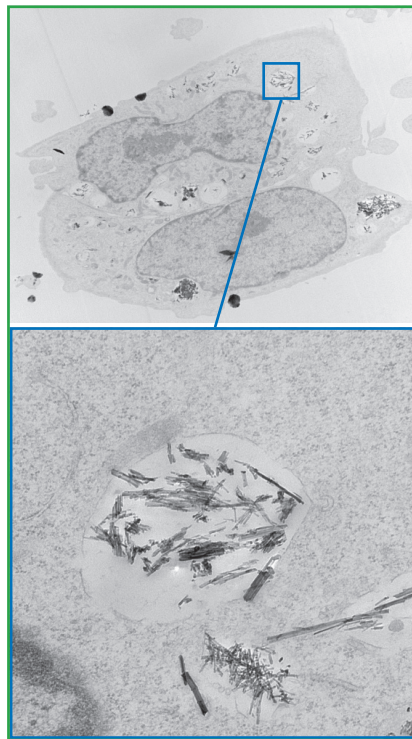


Fig. 6 : Internalisation dans des cellules de nanotubes de titanate.

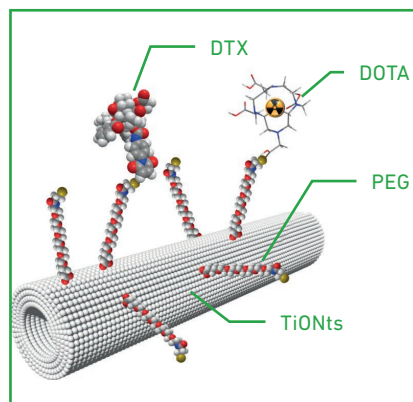


Fig. 7 : Un nouveau nanomédicament à base de nanotubes de titanate.

injection intraveineuse, ouvrant la voie à des possibilités de traitement par voie intraveineuse [8].

4. Des nanoparticules comme vecteurs de médicaments

L'objectif de la nanovectorisation est de concentrer l'agent thérapeutique sur la zone à traiter, ceci afin d'améliorer son efficacité tout en évitant les effets secondaires engendrés par une injection systémique. Les premières nanoparticules développées, appelées **vecteurs de 1^{re} génération** n'étaient pas modifiées en surface (nanoparticules à base de liposomes, de polymères ou d'oxyde de fer), elles se concentraient alors essentiellement au niveau des tissus du système réticulo-endothélial (principalement le foie par opsonisation) [10]. Dans le cas d'un cancer du foie, cette approche révèle tout son intérêt mais dans le cas d'un ciblage vers d'autres tissus, une nouvelle approche doit alors être envisagée. Pour cela, il est nécessaire de rendre ces nanoparticules furtives au foie et de modifier par conséquent leur surface pour limiter le phénomène d'opsonisation. Une solution consiste à greffer des polymères hydrophiles flexibles, comme le polyéthylène glycol, afin de repousser les opsonines notamment par gêne stérique. Ainsi, après injection intraveineuse, ces nanoparticules persistent plus longtemps dans le système sanguin. Les **vecteurs de 2^e génération** étaient nés. Ils permettent, de surcroît, un ciblage passif par effet EPR (*Enhanced Permeability and Retention effect*) des zones tumorales, ou de toute autre pathologie inflammatoire où la perméabilité membranaire est avérée et permet l'accumulation des nanoparticules en leur sein, contrairement aux tissus sains. L'une des équipes pionnières de ce domaine est celle du Professeur Patrick Couvreur de l'Université Paris Sud [10]. Afin d'améliorer encore cette spécificité et de passer la membrane cellulaire, des ligands, permettant une reconnaissance à l'échelle moléculaire *via* des récepteurs situés

■ Le dossier – Les thérapies du futur

sur les membranes tumorales, ont depuis été greffés à la surface des nanoparticules, les **vecteurs de 3^e génération** ainsi obtenus occupent maintenant le devant de la scène en mettant en œuvre un ciblage actif de la pathologie.

Dans le cas des travaux menés par mon équipe, en collaboration avec le Centre Régional de Lutte contre le Cancer (Centre Georges-François Leclerc à Dijon) et dans la continuité des travaux présentés à la fin du paragraphe 3, nous avons décidé de concentrer un radiosensibilisant, le Docetaxel, au sein même des tumeurs, grâce à son greffage en surface des nanotubes de titanate (**fig. 7**) [8, 11]. Pour faciliter la démarche et envisager des essais cliniques, notre choix s'est alors tourné vers le cancer de la prostate et une injection intratumorale. En effet, malgré des avancées technologiques permettant de délivrer des doses d'irradiation plus importantes sur la prostate, sans compromettre les tissus sains, des cellules radiorésistantes peuvent persister après ces traitements et ainsi provoquer une rechute locale. Afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients, il est indispensable de développer des dispositifs permettant la concentration des agents de chimiothérapie au niveau du site tumoral. Comme déjà énoncé, les nanotechnologies peuvent relever ce défi. Nous avons ainsi pu démontrer, *via* des études précliniques, que les nanotubes de titanate permettent de concentrer au niveau intratumoral des drogues du type des taxanes (**fig. 7**). Les résultats obtenus sont très prometteurs et montrent un retard significatif de la croissance tumorale dans le cas d'études chez la souris [11].

■ Conclusion

Les nanoparticules sont déjà partout autour de nous : protections solaires, vaccins, colorants d'alimentaires, pollution atmosphérique *etc.* Les nanoparticules sont aussi un formidable espoir thérapeutique. Elles ont déjà fait leurs preuves *via* une cinquantaine de médicaments nanoformulés ou contenant des nanoparticules, principalement en oncologie mais aussi dans divers autres domaines tels que les pathologies cardio-vasculaires, les maladies infectieuses, les soins dentaires, *etc.* [5]. Comme pour n'importe quel médicament, ou plus généralement comme pour toute avancée technologique, la société doit mesurer les risques engendrés face aux bénéfices créés. Notre rôle, en tant que chimistes, est justement de développer des nanomatériaux sources de progrès, pour lesquels les risques engendrés sont évités ou maîtrisés (**fig. 2**).

Remerciements :

Merci au Dr. Julien Boudon pour sa collaboration efficace au quotidien au sein de notre équipe de recherche, aux Dr. Anne-Laure Papa, Lionel Maurizi et Guillaume Thomas (anciens doctorants associés à ces études), à mes étudiants actuels Alexis, Fadoua, Sruthi et Romain, aux collègues dijonnais de l'ICMUB, du CHU de Dijon, du CGFL (département de radiothérapie et plateforme d'imagerie précliniques), de l'INSERM U866 et de la société de biotechnologie NVH Medicinal, partenaires sympathiques de nombreux projets autour des nanobiotechnologies. Un grand merci aussi à nos soutiens financiers : l'UB, le CNRS, le Conseil Régional de Bourgogne-Franche-Comté, la Ligue Contre le Cancer, le CGE Grand-Est, BPI France.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Évaluation des risques liés aux nanomatériaux. Enjeux et mise à jour des connaissances. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective, 2014.
2. GHERARDI R. K, AUTHIER F. J. La myofasciite à macrophages : caractérisation et physiopathologie. *Lupus*, 2012;21:184-189.
3. "Vaccinations, adjuvants et maladies auto-immunes : mythe ou réalité ?", E. GRIMPEL, *Réalités pédiatriques*, 2016.
4. MAURIZI L, PAPA A. L, DUMONT L *et al.* Influence of surface charge and polymer coating on internalization and biodistribution of PEG-modified iron oxide nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*, 2015;11:126-136.
5. Nanomédecine : Des médicaments miniatures qui font le maximum ! LEEM atelier presse, 2014.
6. Site web : ClinicalTrials.gov, consulté le 10 janvier 2017.
7. "Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles", A. JORDAN *et al.* *J. Magn. Magn. Mat.*, 1999;201:413-419.
8. BOUDON J, PAPA A. L, PARIS J *et al.* Titanate Nanotubes as a Versatile Platform for Nanomedicine. *Nanomedicine One Central Press*, 2014.
9. "The radiosensitization effect of titanate nanotubes as a new tool in radiation therapy for glioblastoma: a proof-of-concept", C. MIRJOLET, A. L. PAPA, G. CRÉHANGE, O. RAGUIN, G. TRUC, P. MAINGON, N. MILLOT, *Radioth. Oncol.*, 2013;108:136-142.
10. COUVREUR P. Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères, *La chimie et la santé*, 2010;105.
11. MIRJOLET C, BOUDON J, LOISEAU A *et al.* Docetaxel-titanate nanotubes to improve radiotherapy efficacy for a human prostate cancer model, *Journal of Radiol and Oncol*, soumise en 2017.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.