



Combattre le Cancer à l'aide des Nanotechnologies : L'effort américain

Sommaire

Septembre 2007

Introduction

I - Les nanotechnologies pour le diagnostic précoce du cancer.

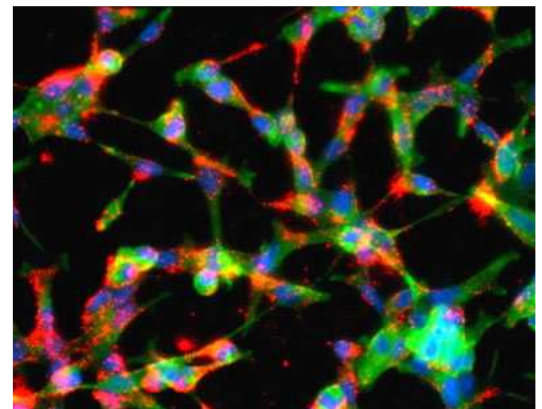
- I.1 - Les systèmes intégrés.
- I.2 - Des nano codes barre.
- I.3 - Des nanofils.
- I.4 - Les nanotubes de carbone.

II – L'imagerie *in vivo*.

- II.1 - Les Quantum Dots.
- II.2 - Les nanoparticules de silice.
- II.3 - Les nanoparticules magnétiques.
- II.4 - Les sondes SERS.
- II.5 - Autres marqueurs.

III - Les nanoparticules pour le traitement ciblé du cancer.

- III.1 - Un ciblage passif ou actif.
- III.2 - Des cargos nanométriques pour une thérapie ciblée.
 - III.2.1 - Transporteurs organiques.
 - III.2.2 - Nanoparticules minérales



*Image de cellules cancéreuses de la prostate marquées par des nanoparticules fluorescentes.
Crédits : Benjamin A. Teply.*

IV - Le plan Nanotechnologie et Cancer du National Cancer Institute.

- IV.1 - The Centers of Cancer Nanotechnology Excellence CCNE.
- IV.2 - The Cancer Nanotechnology Platform Partnerships.
- IV.3 - Le développement de nouvelles équipes.
- IV.4 - Un laboratoire national sur les nanotechnologies.

Conclusion

Editorial

L'infiniment petit au secours de l'être humain

Le dossier de ce trimestre se démarque notablement des sujets que nous abordons habituellement dans Sciences Physiques Etats-Unis, puisqu'il y est beaucoup plus question de médecine et de biologie que de matériaux ou de dispositifs électroniques. La santé constitue en effet un des domaines importants dans lequel l'apport des nanotechnologies semble très prometteur. On observe depuis plusieurs années une augmentation permanente du nombre de publications et de brevets qui relèvent de ce qu'on appelle désormais la nanomédecine. Au cœur de cette activité scientifique se trouve la lutte contre le cancer, maladie qui reste la seconde cause de mortalité aux Etats-Unis, juste après les maladies cardiovasculaires, et qui est responsable d'un décès sur quatre.

Les moyens dédiés à la recherche sur le cancer aux Etats-Unis sont impressionnants, le budget du National Cancer Institute approchant les 5 milliards de dollars pour l'année 2007. En Europe, le 6^{ème} Programme Cadre pour la Recherche et le Développement (6^{ème} PCRD 2002-2006) a mis en place un volet *Combattre le Cancer* et fait de la lutte contre le cancer l'une des priorités du domaine *Génomique et biotechnologies pour la santé*, et le 7^{ème} Programme Cadre adopté pour la période 2007-2013 réaffirme la priorité de la thématique Santé, avec un budget alloué pour la durée du 7^{ème} PCRD de 6,1 milliards d'Euros. En France, le Plan Cancer mis en place en 2003 a permis de développer une politique coordonnée de lutte contre le cancer et de structurer la recherche, avec la création de l'Institut National du Cancer dont la mission est d'impulser et de coordonner l'effort national de recherche, et le développement de 7 cancéropôles associant unités d'organismes de recherche et services hospitaliers dont le but est de mieux structurer les compétences et les infrastructures au niveau régional et interrégional.

Malgré les importants moyens mis en oeuvre et en dépit des avancées importantes de ces dernières années sur la compréhension des mécanismes biologiques du cancer et sur les nouvelles méthodes de détection et de traitement qui en découlent, le taux de mortalité du au cancer demeure très élevé. La maladie est encore trop souvent diagnostiquée tardivement, quand des métastases se sont développées qui compromettent l'efficacité du traitement. Par ailleurs, les agents thérapeutiques administrés au malade sont peu ou mal ciblés, de sorte qu'une très faible proportion seulement agit sur la tumeur, et que les doses importantes utilisées ont des effets collatéraux sur les tissus sains qui affaiblissent le malade.

Des progrès sont nécessaires à la fois dans les techniques de diagnostic précoce et dans les procédés de ciblage thérapeutique, deux domaines dans lesquels l'introduction des nanotechnologies possède un énorme potentiel. Nous avons cherché dans ce dossier à donner un aperçu aussi complet que possible des différentes voies qui sont abordées pour exploiter les possibilités offertes par les nanotechnologies dans la lutte contre le cancer, en identifiant les principaux acteurs de ces recherches aux Etats-Unis. Notre approche reste cependant principalement celle de spécialistes des nanotechnologies, et nos lecteurs biologistes ou médecins auront intérêt à exploiter les nombreuses références bibliographiques pour en savoir plus sur les mécanismes biochimiques mis en jeu.

Roland Hérino

*Attaché pour la Science et la Technologie
Consulat Général de France à Houston.*

Introduction

Le cancer est aujourd'hui une des principales causes de décès dans les pays développés : plus de 150 000 par an en France et plus de 550 000 aux Etats-Unis¹. Il s'agit d'une maladie particulièrement complexe provoquée par une instabilité génétique et l'accumulation de modifications moléculaires multiples. Les traitements les plus couramment utilisés se limitent à la chimiothérapie, l'irradiation des tumeurs ou la chirurgie. La chirurgie permet d'enlever les tumeurs les plus importantes, mais ne permet pas d'éliminer toutes les cellules cancéreuses qui peuvent ensuite induire de nouvelles tumeurs. La chirurgie doit donc être complétée par d'autres formes de traitement comme la radiothérapie. Les rayonnements ionisants détruisent le matériel génétique de la cellule cancéreuse, l'empêchant ainsi de se multiplier. Mais il s'agit d'un traitement localisé qui présente des effets secondaires car son action ne se limite pas aux seules cellules cancéreuses. La chimiothérapie présente l'intérêt d'agir dans le corps entier, et permet de traiter simultanément la tumeur et les sites secondaires. Elle agit en tuant les cellules qui présentent un taux de multiplication élevé, donc les cellules cancéreuses, mais aussi d'autres types de cellules saines, d'où une certaine toxicité et des effets secondaires indésirables et nocifs pour le patient. De plus, le cancer est très souvent diagnostiqué tardivement, lorsque des cellules cancéreuses ont déjà envahi d'autres parties du corps et provoqué des métastases, rendant encore plus complexes les stratégies de traitement.

Pour surmonter ces difficultés dans le traitement du cancer, il faut pouvoir progresser dans plusieurs domaines, et développer des techniques élaborées d'imagerie et de détection précoce, de nouvelles méthodes de diagnostic et de pronostic, mettre au point des stratégies permettant d'éviter les effets secondaires de la chimiothérapie, et bien sûr, avancer dans notre connaissance de la biologie du cancer. Les nanotechnologies présentent de fortes potentialités pour des avancées significatives dans ces domaines, principalement parce qu'elles permettent de produire et manipuler des objets de taille nanométrique dont le rapport surface sur volume est exceptionnellement élevé, qui peuvent s'auto assembler, être stables, biocompatibles et permettre l'encapsulation et la vectorisation de médicaments (Figure 1). Aux Etats-Unis, le National Cancer Institute (NCI) a mis en place à l'automne 2004 l'Alliance for Nanotechnology in Cancer, programme dont l'objectif est de renforcer et d'accélérer l'introduction des nanotechnologies dans la recherche sur le cancer et dans la recherche clinique.

Dans le cadre de ce programme, un plan de 5 ans doté de 144,3 millions de dollars a été lancé en 2005, dont la stratégie est de développer des centres d'excellence et de soutenir la recherche pluridisciplinaire en aidant à la création de nouvelles équipes de recherche et la mise en place de plateformes technologiques. L'objectif de ce dossier est de faire le point sur les possibilités offertes par les nanotechnologies dans le diagnostic précoce, l'imagerie et le traitement du cancer, et sur les progrès réalisés récemment dans les laboratoires américains, et de détailler les axes principaux du plan d'action mis en place par le NCI pour favoriser l'utilisation des nanotechnologies dans la lutte contre le cancer.

I - Les nanotechnologies pour le diagnostic précoce du cancer

Il est très important de pouvoir détecter un cancer dès ses tous premiers stades, et les nanotechnologies peuvent aider à développer des dispositifs extrêmement sensibles capables de détecter les signaux moléculaires les plus subtils associés au développement d'un cancer. De nouveaux systèmes sont à l'étude pour permettre d'isoler sélectivement des molécules associées au cancer comme des protéines ou des peptides présents en très faibles concentrations circulant dans le sang ou dans le système lymphatique. Les nanotechnologies peuvent permettre des mesures *in vitro* en parallèle de plusieurs biomarqueurs différents en même temps, tout en rendant le test simple, sensible, fiable et peu coûteux. Elles peuvent aussi fournir de nouveaux outils pour découvrir de nouveaux biomarqueurs, renforçant ainsi la fiabilité et la précision des tests.

Actuellement, le diagnostic *in vitro* est relativement lourd : le sang ou les tissus doivent être prélevés puis envoyés à un laboratoire pour analyse, laquelle peut nécessiter des heures, des journées ou même des semaines, et les résultats peuvent ensuite être analysés par le médecin. Les techniques dérivées de l'industrie de la microélectronique ont rendu possible le développement de capteurs fortement miniaturisés, nécessitant de bien plus faibles prélèvements et faisant plusieurs analyses en parallèle. Une meilleure sensibilité et spécificité réduit l'invasivité des outils de diagnostic et simultanément augmente très sensiblement leur efficacité à fournir une information biologique comme les phénotypes, génotypes ou protéomes.

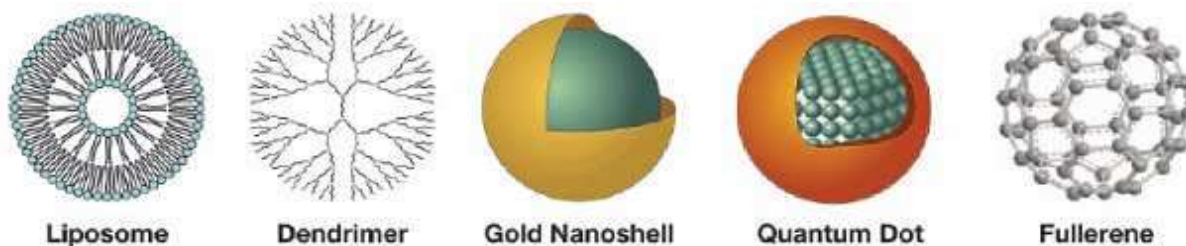


Figure 1 : Schéma de plusieurs types de nano objets utilisés en nanomédecine par ordre de taille décroissante de la centaine de nanomètres à quelques nanomètres.

I.1 - Les systèmes intégrés

Il s'agit des systèmes bien connus "lab-on-a-chip", laboratoires sur puce, qui intègrent au sein d'un dispositif miniaturisé unique les différentes étapes d'un protocole d'analyse. Ils offrent des performances accrues, sont faciles d'utilisation, portables, et relativement économiques. Les fonctions implantées peuvent être diverses : pour la biologie du cancer, il s'agit principalement de reconnaissance moléculaire par des réactions spécifiques avec des acides nucléiques (puces à ADN), des protéines ou des anticorps. Toutes les étapes d'un protocole d'analyse biologique se font en milieu liquide, et ces laboratoires sur puce ont suscité beaucoup d'efforts de recherche dans le domaine de la nano et micro fluidique, afin de pouvoir contrôler la manipulation, le stockage et la distribution de très petites quantités de liquides. Une autre voie consiste à travailler sur des micro gouttes, dont on peut contrôler le déplacement sur une puce en jouant sur les forces capillaires exercées par la surface par voie électrostatique ou mécanique. Le tableau 1 répertorie un certain nombre de groupes particulièrement actifs dans ce domaine aux Etats-Unis.

Les technologies développées pour la réalisation des MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) sont aussi utilisées pour réaliser des dispositifs destinés à l'analyse *in vitro* pour la détection du cancer². Les MEMS s'appuient par exemple sur des structures "cantilever", formées d'un réseau en forme de peigne de nano poutres suspendues en silicium dont la surface a été recouverte d'anticorps spécifiques de certaines protéines du cancer³ (Figure 2). L'accrochage des protéines sécrétées par les cellules cancéreuses par les anticorps provoque une flexion des nano poutres, qui modifie la conductivité du système, permettant ainsi leur détection.

| Groupe | Université | Site Web |
|------------------------------------|------------------------------------|--|
| MicroSystems and BioMEMS Lab | University of Cincinnati | www.biomems.uc.edu |
| McDevitt Research Group | University of Texas at Austin | www.tastechip.com |
| Center for Analytical | University of Berkeley | www.cchem.berkeley.edu/cab |
| BioSensors Lab | University of Arizona | http://biosensors.abe.arizona.edu |
| Bio MEMS & Microsystems | University of South Florida | http://mems.eng.usf.edu |
| Huang Research Group | Penn State University | http://mems.eng.usf.edu |
| Heath Group | California Institute of Technology | www.its.caltech.edu/~heathgrp |
| Center for Cell Decision Processes | Massachusetts Institute of | http://cdp.mit.edu/research_scientists/microsystems/ |
| Whitesides Research Group | Harvard University, Cambridge | http://gmwgroup.harvard.edu/ |
| Craighead Research Group | Cornell University | www.hgc.cornell.edu |

Tableau 1 : Principaux groupes actifs dans le domaine des bio-MEMS et laboratoires sur puce.

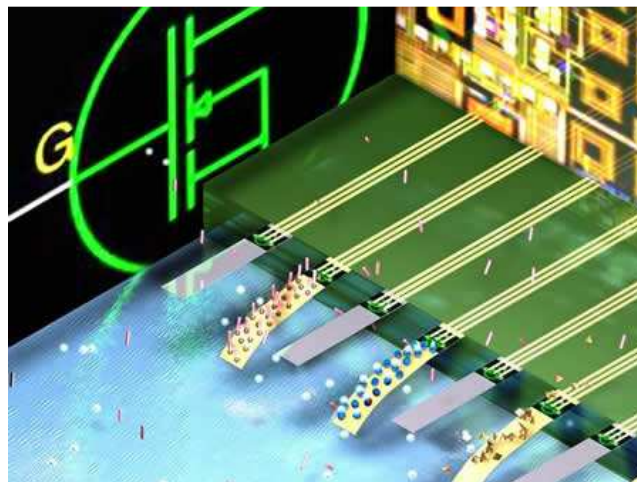


Figure 2 : Schéma représentant un ensemble de « cantilevers » fonctionnalisés intégrés dans des transistors qui permettent la détection électrique de biomarqueurs.

I.2 - Des nano codes barre

Une méthode ultra sensible pour la détection des protéines a été développée par un groupe de Northwestern University (Illinois)⁴. Elle utilise des microparticules magnétiques associées à des anticorps qui se lient spécifiquement à la cible recherchée, et des nanoparticules d'or encodées par l'ADN spécifique de la protéine cible, et qui permettent de la complexer. Après séparation magnétique et traitement des complexes formés, on peut déterminer la présence de la protéine cible en analysant la séquence des oligonucléotides relâchée par la nanoparticule. Un fort effet d'amplification est obtenu en raison du très grand nombre d'oligonucléotides par capture de protéine, permettant de détecter des concentrations de quelques attomoles.

I.3 - Des nanofils

Les nanofils sont des objets que l'on peut assimiler à des cylindres dont la section est de dimension nanométrique et qui présentent donc un facteur de forme qui peut dépasser largement 1000. On est capable de fabriquer des nanofils de différents types, notamment conducteur (Ni, Pt, Au) ou semiconducteur (Si, Ge, InP, GaN, ZnO, CdSe). La conductivité des nanofils est très sensible aux effets de surface et plus généralement à leur environnement chimique, de sorte qu'ils sont très attractifs pour le développement de capteurs chimiques et biochimiques. Les réalisations portent sur la fonctionnalisation de leur surface avec des anticorps ou des oligonucléotides, qui permettent de capturer des molécules cibles spécifiques, induisant ainsi un changement immédiat de conductivité. Le groupe de Lieber à Harvard (Massachusetts) est l'un des plus actifs dans le domaine, et a proposé des structures pour la détection sélective d'ADN à des concentrations femtomolaires⁵ et développé des réseaux de nanofils multiplexés pour détecter simultanément différents biomarqueurs⁶ du cancer.

I.4 - Les nanotubes de carbone

Plus encore que les nanofils, ces objets présentent un facteur de forme très important, ainsi qu'une conductivité électrique très élevée, propriétés qui en font d'excellents candidats pour la réalisation de capteurs. Là encore, la fonctionnalisation de la surface des nanotubes est utilisée pour obtenir une mesure sélective. Un groupe de Frostburg State University a ainsi développé un dispositif permettant de détecter des récepteurs moléculaires caractéristiques du cancer du sein par interaction avec des anticorps spécifiques greffés à la surface du nanotube⁷. Une autre approche consiste à fonctionnaliser seulement une extrémité : le groupe de James Rusling, à l'University of Connecticut, utilise une forêt de nanotubes monoparoï implantés sur un substrat conducteur où l'extrémité libre de chaque nanotube est fonctionnalisée avec un anticorps spécifique de l'antigène spécifique de la prostate⁸. Après mise en contact avec le sérum qui permet de fixer la protéine, une caractérisation électrochimique permet de mesurer sa concentration avec une précision de quatre pico grammes par millilitre. Par ailleurs, une équipe d'Urbana Champaign a réalisé récemment la détection optique de l'hybridation de l'ADN à partir de l'analyse de la fluorescence proche infra rouge de nanotubes de carbone monoparoï⁹.

II – L'imagerie *in vivo*

L'imagerie joue un rôle crucial pour la localisation d'une tumeur. Les techniques utilisées sont nombreuses et variées: observation optique, luminescence, spectroscopie, imagerie nucléaire avec des traceurs radio actifs, résonance magnétique, ultra sons, rayons X¹⁰. La plupart nécessitent que des agents de contraste soient injectés dans le corps, et une large gamme de molécules ou de particules est utilisée actuellement pour l'imagerie médicale. Cependant, un des besoins les plus pressants de l'oncologie clinique est de disposer de méthodes d'imagerie qui permettent d'identifier des tumeurs les plus petites possibles, à l'échelle de la centaine de milliers de cellules plutôt que du milliard. Les recherches actuelles se portent vers l'utilisation de nanoparticules qui permettent d'espérer atteindre ce niveau de sensibilité. Il y a en effet plusieurs facteurs très favorables à leur utilisation. Tout d'abord, il est souvent possible d'ajuster les propriétés optiques et électroniques des nanoparticules en modifiant leur taille, ce qui permet de disposer d'une gamme étendue d'objets pour la détection simultanée de plusieurs biomarqueurs. De plus, leur très importante surface spécifique peut être facilement fonctionnalisée pour se lier avec divers types de composés, notamment des molécules de médicaments, permettant ainsi de développer des stratégies qui associent avec la même particule des fonctions d'imagerie et de traitement. Enfin, de nombreuses études ont montré que les nanoparticules dont les tailles sont dans la gamme des 10-100 nanomètres ont tendance à s'accumuler au niveau des tumeurs. On pense que cet effet est dû à la plus forte vascularisation des sites cancéreux et à une déficience du système de drainage lymphatique, qui permettent l'accumulation de

macromolécules ou nanoparticules au niveau des cellules malades.

II.1 - Les "Quantum dots"

Baucoup de travaux concernent l'utilisation de "Quantum Dots" (QD, Points Quantiques) principalement comme marqueurs optiques dans des applications *in vitro* et *in vivo*. Ce sont des cristaux semi-conducteurs de taille nanométrique qui se comportent comme des fluorophores, mais qui présentent un certain nombre d'avantages sur leurs homologues organiques traditionnels. Tout d'abord, leur longueur d'onde d'émission est fonction de leur taille, et on dispose ainsi d'un bien plus large spectre de couleur qu'avec les fluorophores conventionnels. On peut obtenir une raie d'émission très fine à partir de QD dont on a sélectionné une taille donnée ce qui permet de marquer simultanément un plus grand nombre de molécules en solution et de les détecter séparément (Figure 3). Par ailleurs, le rendement quantique de l'émission est très bon, d'où un bien meilleur rapport signal sur bruit. Enfin, les QD sont peu sujets au phénomène de blanchiment (dégradation sous l'effet de l'illumination), cette photo stabilité ouvrant la possibilité d'étudier la dynamique des processus cellulaires au cours du temps, comme la migration cellulaire, la différenciation et la métastase. Les QD sont synthétisés dans une phase organique et sont naturellement hydrophobes. Leur stabilisation dans un tampon aqueux ainsi que leur fonctionnalisation biologique ont été des problèmes difficiles à résoudre, mais qui sont aujourd'hui maîtrisés. On assiste à une explosion des travaux les mettant en œuvre.

Les recherches se développent sur la fonctionnalisation de leur surface pour améliorer l'efficacité du ciblage de ces marqueurs et augmenter leur biocompatibilité¹¹. On peut aussi les rendre "intelligents" en les fonctionnalisant de façon particulière de telle sorte que leur émission se modifie (activation, extinction, changement de longueur d'onde) suite à un événement biologique ou chimique donné¹². Ces marqueurs ont par exemple permis d'étudier le flot lymphatique dans des ganglions¹³. Les QD ont été utilisés pour marquer des cellules du sang humain, et ont permis de

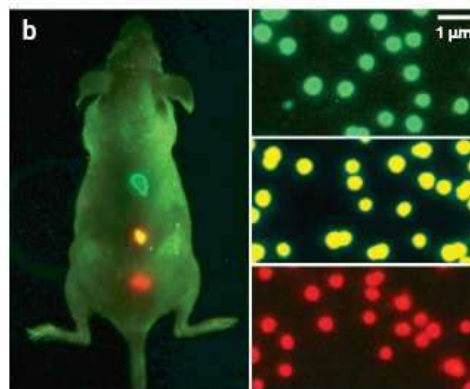


Figure 3: Utilisation de nanocristaux en imagerie *in vivo* chez la souris : les couleurs verte, jaune et rouge, sont émises par des nanocristaux de tailles différentes localisés sur différents organes de la souris.

Crédits : X.Gao et S.Nie, Emory University School of Medicine.

distinguer des cellules saines et leucémiques et de les suivre dans leur déplacement dans le corps¹⁴. D'autres types de nano marqueurs ont été développés à partir des QD conventionnels. Il s'agit par exemple de structures de type coquille ("shell"), constituées de l'association de deux semiconducteurs différents dans lesquelles le matériau de plus grand gap recouvre comme une coquille le matériau de plus petit gap (par exemple, nanoparticules de CdSe enveloppées dans ZnS). Ce type de structure présente une émission à des longueurs d'onde plus élevées, dans le proche infra-rouge dans une fenêtre où l'absorption des tissus est très faible¹⁵. Ces QD de type II ouvrent la voie à une imagerie en temps réel pendant la chirurgie, en permettant au chirurgien de localiser rapidement et précisément de petites lésions métastatiques qui seraient difficiles à identifier sans cette aide. Des QD de forme allongée ont également été fabriqués (QR, pour "Quantum Rods") pour être utilisés comme marqueurs optiques pour l'imagerie de fluorescence à 2 photons de cellules cancéreuses¹⁶. Il reste cependant à établir clairement la toxicité éventuelle de ces composés qui comportent des éléments comme le cadmium pour pouvoir les utiliser dans le domaine de la santé.¹⁷⁻¹⁸

II.2 - Les nanoparticules de silice

Les nanoparticules de silice ne devraient pas à priori poser de problèmes de toxicité. Elles peuvent être utilisées comme marqueurs fluorescents pour l'imagerie dans la mesure où il est relativement facile de les doper avec des colorants¹⁹ (Figure 4). En utilisant des conditions de synthèse appropriées, il est possible d'incorporer jusqu'à des dizaines de milliers de molécules de colorant dans une seule nanoparticule de silice : on obtient ainsi un signal optique bien plus intense qui permet une forte amélioration de la sensibilité de l'analyse biologique par rapport aux fluorophores traditionnels. Dans la mesure où les molécules de colorant sont incorporées dans la matrice de silice, elles sont protégées de l'environnement des nanoparticules, et on observe ainsi une réduction notable des phénomènes de blanchiment et de photodégradation. On peut ainsi utiliser les nanoparticules de silice pour des observations qui requièrent de fortes intensités d'excitation et des durées d'exposition prolongées. L'intérêt de la silice est d'être chimiquement très stable et inerte, et de permettre de multiples possibilités de modification de sa surface grâce à la chimie des silanes. Les nanoparticules de silice dopées dont la surface a été modifiée pour se lier à des anticorps spécifiques ont ainsi été utilisées pour détecter des cellules leucémiques²⁰.

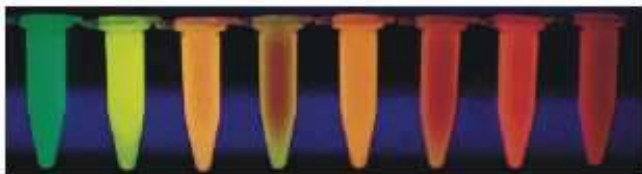


Figure 4 : Spectre d'émission de fluorescence de nanoparticules de silice contenant divers colorants.

Crédits : American Chemical Society. Wang, L., and Tan, W., *Nano Lett*, 6, (2006) 84.

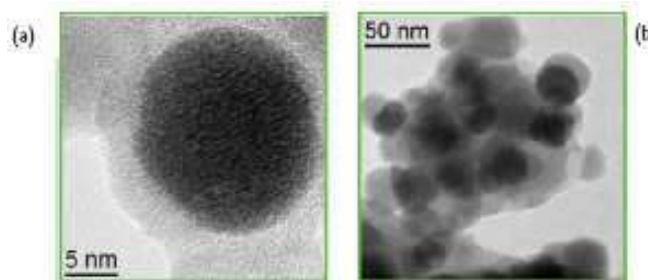


Figure 5 : Images obtenues en microscopie électronique à transmission : a) de nanoparticules d'oxyde de fer encapsulées dans de la silice b) de nanoparticules d'oxyde de fer incorporées dans une matrice zéolite.

Crédit: Jesús Santamaría.

II.3 - Les nanoparticules magnétiques

Les nanoparticules magnétiques sont également potentiellement intéressantes pour être utilisées comme agents de contraste en imagerie de résonance magnétique. Elles présentent l'intérêt d'être peu toxiques, biocompatibles, et de pouvoir s'accumuler fortement dans les tissus²¹. Des particules de cobalt et de nickel ont été testées, mais ce sont les nanoparticules d'oxyde de fer qui sont les plus couramment utilisées. Des nanoparticules superparamagnétiques (dont les tailles sont entre 3 et 10 nm) ont été exploitées en imagerie de résonance magnétique pour le diagnostic clinique²² (Figure 5).

II.4 - Les sondes SERS

La diffusion Raman exaltée de surface (SERS, Surface Enhanced Raman Scattering) constitue aussi une méthode spectroscopique de détection ultra sensible de plusieurs types de cibles. Les sondes typiques utilisées sont constituées d'un cœur en argent ou en or, pour le renforcement optique, de la molécule témoin et d'une coquille de silice fonctionnalisée avec une protéine. Sous irradiation laser, la molécule induit un déplacement du spectre électromagnétique, ce qui se traduit par l'émission d'une série de pics fins qui sont la signature de la présence de la molécule. Des nanoparticules colloïdales d'or de taille 50-60 nm sont utilisées pour une excitation laser à 632-647 nm. Des anticorps spécifiques du biomarqueur recherché sont absorbés à la surface de la particule, de sorte qu'après capture de la cible, le signal de diffusion Raman peut être détecté et visualisé en microscopie de fluorescence. Le signal n'est pas émis directement par les molécules cibles, mais par la molécule témoin (un colorant organique avec un groupe isothiocyanate) enrobée dans la structure de la nanoparticule. Par rapport aux autres marqueurs comme les colorants fluorescents ou les QD, ces sondes SERS permettent un renforcement du signal et fournissent de riches informations spectroscopiques²³.

II.5 - Autres marqueurs

D'autres types de marqueurs pour l'imagerie sont basés sur les liposomes, les émulsions, les dendrimères ou d'autres assemblages macromoléculaires²⁴⁻²⁵. Ainsi, l'accrochage d'un dendrimère (polymère de forme sphérique et de taille nanométrique) à un agent de contraste utilisé en imagerie de résonance magnétique, comme le gadolinium, a pour effet de renforcer le signal d'un facteur 50²⁶. La fonctionnalisation biochimique du polymère peut permettre aussi d'augmenter la sélectivité de l'ancrage de l'agent sur une cellule cible.

III - Les nanoparticules pour le traitement ciblé du cancer

La chimiothérapie qui est appliquée systématiquement dans le traitement du cancer domme également des cellules et des tissus sains et provoque de sévères effets secondaires chez les patients, ce qui limite sérieusement les doses maximales administrables de médicament. Par ailleurs, la dissémination rapide des molécules dans l'organisme entier, et donc dans des organes et tissus sains, oblige à administrer des quantités importantes du traitement, ce qui renforce les problèmes de toxicité. Avec l'utilisation des nanotechnologies, des stratégies de vectorisation peuvent être mises en œuvre pour cibler les agents thérapeutiques pour qu'ils s'accumulent essentiellement sur les cellules malades. Des nano transporteurs peuvent ainsi emporter des agents traitants au niveau des cellules atteintes où la libération du médicament peut être réalisée de manière passive, en fonction du temps, ou bien être provoquée par une action extérieure, comme par exemple des ondes ultra sonores pulsées²⁷, ou par chauffage radio fréquence²⁸. La surface des nanoparticules peut être fonctionnalisée avec une large gamme de composés chimiques qui permettent de transporter à la fois la molécule du médicament et un agent de contraste pour l'imagerie, ce qui peut permettre un meilleur contrôle du dosage et une amélioration de l'appréciation de l'efficacité du traitement. L'imagerie moléculaire devrait permettre une plus rapide et meilleure évaluation de la réponse du patient au traitement, rendant possible une modification précoce de la stratégie thérapeutique, et évitant stress et douleur au patient.

III.1 - Un ciblage passif ou actif

Les stratégies pour amener des nanoparticules au contact de tissus cancéreux peuvent être aussi bien passives qu'actives. Le ciblage passif exploite les propriétés particulières du micro environnement de la tumeur, que nous avons déjà mentionnées, et qui se traduisent par une rétention renforcée des fluides dans l'espace interstitiel de la tumeur, ce qui permet d'observer une concentration de nanoparticules environ cent fois plus élevée qu'à proximité de tissus sains (Figure 6). L'importance du phénomène est liée à la taille des nanoparticules, et on observe que ce sont les particules de diamètre bien inférieur à 200 nm qui sont les plus efficaces pour se concentrer sur les cellules cancéreuses. Il

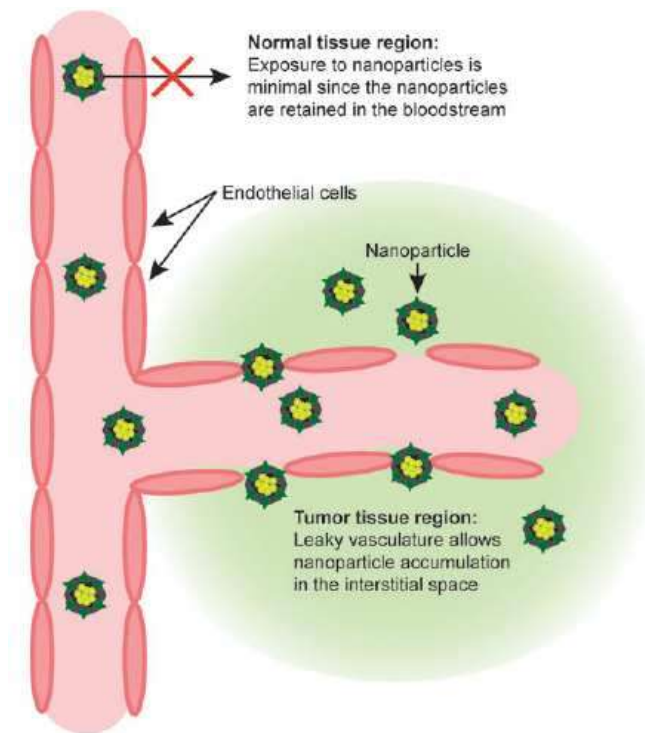


Figure 6 : Schéma illustrant le principe du ciblage passif : les vaisseaux sains sont formés de cellules endothéliales rapprochées et alignées qui préviennent toute pénétration ou extravasation dans les tissus, alors que les zones proches des tumeurs sont hyperméables ce qui permet une accumulation de nanoparticules dans l'interstice situé entre deux cellules endothéliales.

Crédit: Shuming Nie, Yun Xing, Gloria J. Kim Jonathan W. Simons.

faut également que la surface de la particule soit hydrophile pour éviter son élimination par les macrophages. Les limitations de ce ciblage passif résident dans le fait qu'il est très difficile de contrôler les concentrations d'agent thérapeutique ainsi apportées, et qu'elles ne permettent pas d'éliminer totalement les effets secondaires indésirables.

Le ciblage actif est réalisé en associant à la nanoparticule une composante qui favorise l'accumulation des nanoparticules dans l'organe atteint par la tumeur, ou dans la tumeur elle-même ou encore dans les cellules cancéreuses individuelles. Cette approche s'appuie sur des interactions spécifiques lectine-hydrates de carbone, ligand-récepteur ou anticorps-antigène²⁹. Les interactions de la lectine avec certains hydrates de carbone sont très spécifiques, mais ce procédé a été essentiellement utilisé pour cibler l'organe malade dans son ensemble, ce qui peut nuire aux cellules saines. De bons résultats ont été obtenus pour le couplage ligands-agent thérapeutique, et on cherche à développer ces systèmes en encapsulant le médicament dans la nanoparticule.

III.2 - Des "cargos" nanométriques pour une thérapie ciblée

Divers types de matériaux ont été utilisés pour fabriquer des nanoparticules pour le ciblage thérapeutique, tels que des polymères biodégradables, des dendrimères, des métaux et semiconducteurs, et des liposomes.

III.2.1 - Transporteurs organiques

Les nanoparticules polymères (PNP, pour Polymeric NanoParticles) ont été beaucoup étudiées pour le traitement du cancer. Leur synthèse est peu coûteuse et relativement aisée, et elles présentent l'intérêt d'être biocompatibles et d'augmenter la stabilité des agents pharmaceutiques avec lesquels elles sont couplées³⁰. Les PNP permettent d'encapsuler aussi bien de petites molécules pharmaceutiques, hydrophiles ou hydrophobes, que des macromolécules comme les protéines et les acides nucléiques. Elles peuvent relâcher l'agent actif encapsulé de manière contrôlée par dissolution, ou par diffusion, en fonction du temps ou des conditions du milieu environnant. Une équipe de Georgia Tech (Virginie) a par exemple développé des PNP qui se décomposent rapidement par hydrolyse dans un environnement acide qui correspond à celui des tumeurs³¹. La vitesse de décomposition des PNP peut également être modifiée en jouant sur la nature des chaînes latérales du polymère, ou en introduisant des copolymères. En général, ces systèmes à polymère biodégradable permettent de délivrer des médicaments à une concentration optimale sur des durées plus importantes que d'autres méthodes, augmentant ainsi l'efficacité du traitement, tout en permettant d'utiliser des agents fortement toxiques, peu solubles, ou relativement instables. Un groupe de Northwestern University a récemment utilisé des polymères qui incluent dans leur propre structure chimique les agents bioactifs : les molécules polymères se replient sur elles mêmes pour former une nanoparticule avec un cœur qui contient les segments actifs alors que la surface porte des groupements chimiques réactifs qui servent à accrocher les molécules pour le ciblage³².

Les liposomes sont de petites vésicules sphériques dont la membrane est constituée d'une double couche lipidique. On peut introduire à l'intérieur des molécules hydrophobes ou hydrophiles, et traiter leur surface pour y associer des ligands qui permettent de s'accrocher préférentiellement sur les sites cancéreux. Des médicaments anti cancer tels que la Doxorubicine et la Daunorubicine sont actuellement vendus sous forme liposomale (Doxil et Dauxonome) après avoir été approuvés par la Food and Drug Administration dès 1995, et sont utilisés ainsi dans le traitement de plusieurs cancers dont le sarcome de Kaposi et le cancer des ovaires. Toutefois, malgré leur succès clinique relatif à la réduction des effets secondaires, l'utilisation des liposomes reste limitée en raison d'une stabilité insuffisante.

Les dendrimères constituent une autre classe importante de nanoparticules qui peuvent transporter des agents traitants encapsulés. Un dendrimère est une macromolécule, constituée de monomères qui s'associent selon un processus

arborescent autour d'un cœur central plurifonctionnel. La construction arborescente s'effectue par la répétition d'une même séquence de réactions jusqu'à l'obtention à la fin de chaque cycle réactionnel d'une nouvelle génération et d'un nombre croissant de branches identiques. Après quelques générations, le dendrimère prend une forme sphérique, hautement ramifiée et pluri-fonctionnalisée grâce aux nombreuses fonctions terminales présentes en périphérie. Les diverses ramifications ménagent entre elles des cavités internes, proches du cœur, qui permettent d'encapsuler des agents actifs. Les différentes voies de synthèse permettent un très bon contrôle de la taille et de la forme des dendrimères, et des fonctions terminales en surface. Des dendrimères biodégradables ont été développés récemment par un groupe de l'université du Michigan pour délivrer de façon ciblée un agent anti cancer lui-même non spécifique³³. Une autre équipe, de l'université de Boston, a mis au point des dendrimères biocompatibles permettant l'encapsulation de camptothécines, agents traitants insolubles dans l'eau, et étudié *in vitro* leur accumulation dans les cellules cancéreuses³⁴.

Avec les nanoparticules à base d'acides nucléiques, ce sont des macromolécules d'ADN et d'ARN qui peuvent être utilisées pour transporter des agents traitants et des produits pour l'imagerie. La synthèse d'assemblages moléculaires en forme de dendrimères à partir d'ADN a été réalisée récemment par un groupe de Cornell University³⁵: le contrôle de leur taille (environ 100 nm) et les nombreuses possibilités de fonctionnalisation en font de bons candidats pour le ciblage de médicaments, l'imagerie et la thérapie génique. Des nanoparticules multifonctionnelles de taille comprise entre 25 et 40 nm ont aussi été développées à partir de molécules d'ARN par des groupes de Purdue University, University of Central Florida (Orlando) et University of California (Riverside)³⁶.

III.2.2 - Nanoparticules minérales

L'intérêt se porte maintenant sur des matériaux comme le silicium et la silice pour réaliser des nanotransporteurs injectables³⁷. On a ainsi montré que le silicium rendu poreux par un processus électrochimique est biodégradable, avec des cinétiques bien plus rapides que celles des polymères biodégradables (avec des temps de dégradation de l'ordre de l'heure plutôt que de la semaine ou plus pour les polymères), et pouvait donc être utilisé pour délivrer des agents traitants dans des échelles de temps jusque là difficiles à atteindre³⁸. Des surfaces de silicium nanostructurées ont également été étudiées par un groupe de Ohio State University pour réaliser des micro réseaux de détection de protéines³⁹. Une équipe du Pacific Northwest National Laboratory vient de montrer que la silice mésoporeuse (pores de quelques dizaines de nanomètres) pouvait permettre de confiner des protéines⁴⁰, et que cette technique permettait de renforcer l'activité enzymatique.

Les nanoparticules d'or sont également très prometteuses pour les applications dans le traitement du cancer. L'or est un métal inerte, qui peut aussi être encapsulé dans une

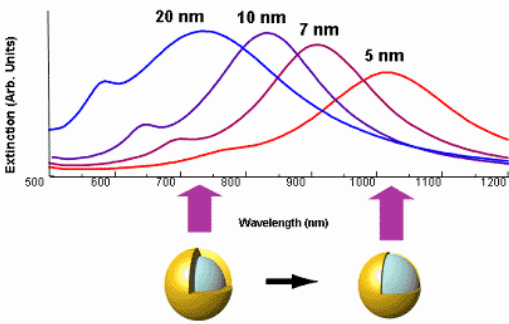


Figure 7: Evolution des spectres optiques de nanoshells d'or avec l'épaisseur de la couche métallique – Source : Nanospectra Biosciences.

coquille de silice ("gold nanoshells", Figure 7) qui peut ensuite être fonctionnalisée pour un ciblage actif. Les nanoparticules d'or sont aussi utilisables en ciblage passif car il a été observé que, même sans traitement de surface, elles ont tendance à s'accumuler préférentiellement sur les cellules cancéreuses (au moins six fois plus que sur des cellules saines). Les nanoparticules d'or sont intéressantes pour leur propriétés plasmoniques, c'est-à-dire leur capacité à absorber fortement la lumière pour la convertir en énergie thermique. En jouant sur leur taille et/ou leur forme, on peut ajuster leur spectre d'absorption de façon à ce qu'il corresponde à une fenêtre spectrale intéressante (comme le proche infra rouge, par exemple, domaine dans lequel les tissus vivants absorbent peu) et les utiliser ainsi pour le traitement photo thermique des tumeurs : l'excitation optique des nanoparticules provoque un échauffement important très localisé qui détruit les cellules cancéreuses de leur environnement immédiat. L'équipe du Professeur El-Sayed, au Georgia Tech Institute (Atlanta, Géorgie) a ainsi démontré *in vitro* l'efficacité et la sélectivité de destruction de cellules cancéreuses ciblées par des nanoparticules d'or, et excitées dans le visible avec un laser Argon (514 nm de longueur d'onde)⁴¹. A l'université de Rice (Houston, Texas), l'équipe de Naomi Halas a développé des "nanoshells" d'or de tailles et formes différentes⁴² qui sont utilisées à la fois pour l'imagerie et le traitement photo thermique⁴³, et qui ont montré leur efficacité *in vivo* dans le traitement de cancers de souris⁴⁴.

Les nanoparticules magnétiques tout d'abord développées pour l'imagerie peuvent être utilisées en thérapie, soit comme agents permettant d'éliminer les cellules cancéreuses par hyperthermie, soit comme vecteurs pouvant être dirigés de l'extérieur par un champ magnétique vers une localisation spécifique pour y délivrer un traitement. Dans ce cas, l'agent traitant est lié à la nanoparticule magnétique (souvent en fer ou oxyde de fer), et doit être libéré au niveau de la tumeur. Différents processus de libération sont possibles, comme la simple diffusion, ou des mécanismes nécessitant une activité enzymatique ou un changement des conditions physiologiques comme le pH ou la température⁴⁵. Ainsi, une équipe de l'Université de Washington (Seattle) a mené des expériences *in vitro* de traitement ciblé à partir de nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques liées au méthotextrate, agent utilisé en chimiothérapie de différents

types de cancer⁴⁶. Une équipe de l'université du Nouveau Mexique à Albuquerque a par ailleurs récemment proposé des aiguilles magnétiques pour manipuler et diriger, aussi bien que d'extraire comme lors d'une biopsie, des cellules malades rendues superparamagnétiques grâce à l'accrochage de nanoparticules magnétiques par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques⁴⁷. A Princeton, des chercheurs s'intéressent à la distribution cellulaire de nanoparticules d'oxyde de fer associées à une hormone dont les récepteurs sont exprimés dans de nombreux cancers du sein⁴⁸. Le ciblage d'agents traitants au moyen de particules magnétiques semble ainsi une voie très prometteuse, et plusieurs produits sont déjà sur le marché. Les limitations inhérentes à l'utilisation de champ magnétiques extérieurs peuvent être contournées dans certains cas par l'implantation de petits aimants à proximité de la cible moyennant une légère intervention chirurgicale. Le ciblage des nanoparticules magnétiques permet aussi d'améliorer l'efficacité de traitement du cancer par hyperthermie. En concentrant les nanoparticules sur les sites cancéreux, le traitement thermique obtenu par application d'un champ magnétique haute fréquence permet de limiter son action aux cellules malades.

Les nanotubes de carbone, déjà prometteurs pour l'imagerie, sont aussi potentiellement intéressants pour la thérapie du cancer. Le groupe de Hongjie Dai à Stanford University est certainement l'un des plus productifs dans ce domaine. Les travaux portent sur l'utilisation de nanotubes pour le transport d'agents traitants⁴⁹, ou sur l'étude de l'efficacité du ciblage *in vivo* des nanotubes de carbone⁵⁰. Différentes biomolécules comme des protéines ont été absorbées à la surface de nanotubes⁵¹, avec toutefois l'inconvénient de réduire l'activité de la protéine. Les nanotubes peuvent aussi être exploités comme agents thérapeutiques eux-mêmes, par exemple pour le traitement thermique : en les fonctionnalisant pour qu'ils s'accrochent spécifiquement aux cellules cancéreuses, puis en chauffant les nanotubes à l'aide d'un laser infra rouge dont le rayonnement n'est pas absorbé par les tissus⁵² (Figure 8).

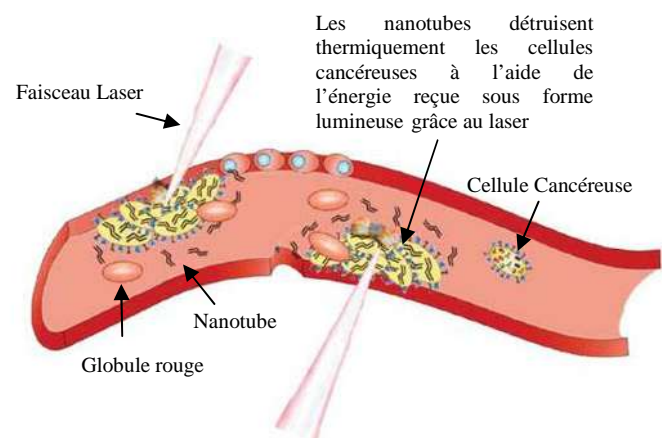


Figure 8: Schéma illustrant le processus de destruction thermique des tumeurs cancéreuses par excitation infra-rouge de nanotubes de carbone.

Crédits : Balaji Panchapakesan.

IV – Le plan Nanotechnologie et Cancer du National Cancer Institute

L'Institut National du Cancer américain (National Cancer Institute : NCI) a mis formellement en place à l'automne 2004 l'Alliance for Nanotechnology in Cancer, accompagnée d'un plan de cinq ans (le Cancer Nanotechnology Plan, CNPlan) doté de 144,3 millions de dollars destiné à développer l'intégration des nanotechnologies dans la recherche biomédicale pour la lutte contre le cancer. L'accent est mis sur le soutien d'efforts de recherche pluridisciplinaires pour développer de nouvelles techniques de détection et de localisation des signatures moléculaires du cancer à un stade très précoce et qui permettent aux médecins de savoir très tôt si une thérapie anti-cancer est opérante. Il s'agit aussi de développer des dispositifs qui soient capables de simultanément détecter et soigner des tumeurs. Par ailleurs, le NCI finance un programme de recherche en nanomédecine, qui est lui très orienté sur les aspects fondamentaux et sur le plus long terme, alors que le CNPlan a pour vocation d'exploiter le plus vite possible les avancées permises par les nanotechnologies dans le traitement des cancers.

La stratégie du plan du NCI est de financer prioritairement des projets avec des objectifs bien ciblés et bien cadrés en durée, qui conduisent à l'élaboration d'un produit clairement défini, et qui s'intègrent dans les autres activités du NCI. Le programme met l'accent sur quatre axes principaux : le développement de centres d'excellences (Centers of Cancer Nanotechnology Excellence : CCNEs), la création de plateformes technologiques, la mise en place de nouvelles équipes de recherche et le développement d'un laboratoire national de caractérisation (le Nanotechnology Characterization Laboratory : NCL). Les appels à projets ont été lancés dans le premier trimestre de l'année 2005, mais la phase d'analyse des propositions a été relativement longue, et le démarrage effectif de ce plan doit plutôt être situé à l'automne 2005. On trouvera en fin de ce dossier une carte montrant la répartition géographique des sites labellisés par l'Alliance for Nanotechnology in Cancer (Figure 9).

IV.1 - Les Centers of Cancer Nanotechnology Excellence CCNE

Un des points forts du plan du NCI a été la labellisation de quelques centres d'excellence répartis sur le territoire des États-Unis, choisis pour permettre le développement rapide d'une recherche pluridisciplinaire associant biologie, médecine et nanotechnologies et ainsi accélérer le passage à la recherche clinique. Pour pouvoir répondre à ces objectifs, chacun des centres retenus est couplé à l'un des Comprehensive Cancer Centers financés par le NCI et associés en réseau (le National Comprehensive Cancer Network⁵³) qui sont des centres de soins et de recherche spécialisés sur le cancer. Les CCNE sont également associés à une université ou un centre de recherche qui développe

une activité de recherche fondamentale en sciences physiques et qui compte plusieurs groupes travaillant dans le domaine des nanotechnologies, et qui ont accès à des moyens d'élaboration et de caractérisation, soit au sein même de l'université, soit dans le cadre de partenariats avec des opérateurs en technologie. Chacun des centres possède également une expertise et des moyens en bio-informatique.

Le développement de ces CCNE va mobiliser plus de 60% du budget du Cancer Nanotechnology Plan (soit plus de 90 millions de dollars sur cinq ans). Le projet prévoyait initialement la création de trois à cinq centres, mais face au nombre et à la qualité des propositions qui ont été soumises au NCI, c'est un ensemble de huit centres qui a été retenu, et qui a reçu un soutien de 26,3 millions de dollars au cours de la première année. Chacun de ces centres développe plus spécifiquement un des aspects de la recherche en nanotechnologie et un comité du NCI, le Cancer Nanotechnology Working Group (CNWG) a pour mission de coordonner les activités de ces centres et de faciliter les échanges de données et de techniques entre eux.

Nous décrivons brièvement ci-dessous chacun des huit CCNE, mais plus d'informations peuvent être obtenues à partir de leur site Web dont nous donnons l'adresse en référence.

1 - *Carolina Center of Cancer Nanotechnology Excellence, University of North Carolina, Chapel Hill, N.C.*⁵⁴. L'activité de ce centre qui associe le Lineberger Comprehensive Cancer Center à l'University of North Carolina est focalisée sur la conception et la fabrication de nano-dispositifs innovants, multifonctionnels testés *in vivo* sur des souris traitées comme modèles de cancer humain. Il vise également à développer des outils à l'échelle nanométrique destinés à l'imagerie des tumeurs. Le centre s'intéresse plus particulièrement aux leucémies, lymphomes, myélomes, et aux cancers du cerveau, du sein, du colon et du poumon. Le responsable du centre est le Professeur Rudolf Juliano.

2 - *Center for Cancer Nanotechnology Excellence Focused on Therapy Response, Stanford University, Californie*⁵⁵. Il regroupe plusieurs centres répartis dans différents états: le Molecular Imaging Program à Stanford University, le Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles, le Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle (Washington State), l'University of California at Los Angeles, et l'University of Texas at Austin. Il est aussi associé à deux partenaires industriels : Intel et General Electric. Les objectifs de recherche sont focalisés sur l'association de nouvelles méthodes de diagnostic *ex vivo* et *in vivo* pour le suivi thérapeutique de patients. Le directeur du centre est le professeur Sanjiv Sam Gambhir.

3 - *Center of Nanotechnology for Treatment, Understanding and Monitoring of Cancer (NANO-TUMOR), University of California, San Diego (UCSD), Californie*⁵⁶. NANO-TUMOR résulte de l'association de l'UCSD, du Moores UCSD Cancer Center, de UC-Riverside, du Burnham Institute, de Nanobionex et de cinq partenaires industriels

: General Electric Company, Honeywell, Nanogen, Irvine Sensors Corporation, et Enterprise Venture Capital. Ce centre s'intéresse au développement de nano-plateformes multifonctionnelles capables de cibler les tumeurs et de libérer dans leur environnement immédiat des traitements et des nanocapteurs. Le centre est plus orienté vers le cancer du sein et la leucémie. Son responsable est le Professeur Sadik Esener, du Department of Electrical & Computer Engineering de l'UCSD.

4 - *Emory - Georgia Tech Nanotechnology Center for Personalized and Predictive Oncology*, Atlanta, Georgie⁵⁷. Ce centre qui associe le Emory University's Winship Cancer Institute, Georgia Tech et Nanoplex Technologies se consacre au développement de nanoparticules bio-conjuguées (notamment quantum dots) pour l'imagerie moléculaire du cancer et les thérapies personnalisées. Ses spécialités sont les cancers du sein, de la prostate, du rein, du colon et des os. Le centre est dirigé par le Dr Shuming Nie et le Professeur Jonathan Simmons.

5 - *MIT - Harvard Center of Cancer Nanotechnology Excellence*, Cambridge, Massachusset⁵⁸. Administré par le MIT Center for Cancer Research, ce centre associe le MIT, l'Université de Harvard, La Harvard Medical School, le Massachusetts General Hospital et le Brigham and Women's Hospital. Son activité porte sur le développement de différents dispositifs nanométriques permettant la vectorisation de médicaments, le diagnostic, l'imagerie par méthode non invasive, et la détection à l'échelle moléculaire. Les recherches concernent principalement les cancers de la prostate, du cerveau, des poumons, des ovaires et du colon. Les professeurs Robert Langer du MIT et Ralph Weissleder de Harvard, partagent la direction de ce centre.

6 - *Nanomaterials for Cancer Diagnostics and Therapeutics*, Northwestern University, Evanston, Illinois⁵⁹. Ce centre résulte d'un partenariat très fort entre Northwestern University et le Robert Lurie Comprehensive Cancer Center, et regroupe des équipes fortement pluridisciplinaires de spécialistes en nanosciences, de biologistes du cancer et de cliniciens dont les objectifs sont de développer toute une gamme d'outils pour l'oncologie clinique à partir de nanomatériaux et de nanodispositifs. Les recherches sont plus spécifiquement focalisées sur les cancers des ovaires, du colon, du sein, de la prostate et le lymphome. Le centre est sous la responsabilité du Professeur Chad Mirkin, Directeur du International Institute for Nanotechnology de Northwestern University.

7 - *Nanosystems Biology Cancer Center, California Institute of Technology*, Pasadena, Californie⁶⁰. Ce centre est associé au Cal Tech Institute for System Biology, l'UCLA David Geffen School of Medicine, et le Jonsson Comprehensive Cancer Center. Les recherches sont orientées sur le développement et la validation d'outils pour la détection précoce du cancer qui permettent des mesures rapides et quantitatives de biomarqueurs du cancer, pour ensuite pouvoir utiliser ces outils pour l'évaluation précoce

de l'efficacité de différents traitements. Ce centre a une activité plus focalisée sur les cancers de la prostate et des ovaires, sur le glioblastome et le mélanome. Le Professeur James Heath, du Chemistry Department de Cal Tech, est le directeur du centre.

8 - *The Siteman Center of Cancer Nanotechnology Excellence at Washington University*, St Louis, Missouri⁶¹. Il résulte d'une collaboration entre la Washington University, l'University of Illinois (Urbana-Champaign), le Alvin Siteman Cancer Center, et plusieurs start-up du secteur privé comme Kereos et Stereotaxis, et quelques sociétés multinationales comme Philips Medical System. L'activité se concentre sur le développement de nanoparticules pour l'imagerie *in vivo* et l'administration contrôlée de médicaments, ainsi que sur la caractérisation des interactions entre les nanomatériaux et les cellules vivantes. Les spécialités du centre sont le cancer du sein et le mélanome. Le responsable du centre est le Professeur Samuel Wickline.

IV.2 - Les Cancer Nanotechnology Platform Partnerships.

Un autre axe important du plan de l'Alliance for Nanotechnology in Cancer consiste à soutenir le développement de plateformes technologiques qui répondent aux besoins spécifiques de la recherche sur le cancer. Ce sont 12 projets qui ont été labellisés par le NCI dès octobre 2005, et qui se sont vu attribuer près de 7 millions de dollars pour la première année, sachant que ce volet du Cancer Nanotechnology Plan recevra au total 35 millions de dollars sur cinq ans. Les projets retenus portent sur des thématiques bien focalisées, qui peuvent aussi bien concerner des techniques émergentes que des procédés proches des essais cliniques, mais dont l'ensemble représente un large spectre d'application des nanotechnologies pour le traitement du cancer : imagerie et détection précoce, imagerie *in vivo*, thérapies multifonctionnelles, prévention et contrôle des traitements, etc.... Chacun des projets est piloté par un responsable (Principal Investigator), mais tous regroupent plusieurs acteurs appartenant à différentes institutions, favorisant là encore une approche pluridisciplinaire.

Le tableau 2 de la page suivante dresse la liste des 12 projets retenus dans le cadre des Cancer Nanotechnology Platform Partnerships. Le détail des programmes de recherche proposés dans ces projets et des informations sur leurs responsables se trouvent sur le site du National Cancer Institute⁶².

| Titre du projet | Etablissement | Principal Investigator |
|--|--|------------------------|
| Detecting Cancer Early with Targeted Nano-probes for Vascular Signatures | University of California | Douglas Hanahan |
| DNA-linked Dendrimer Nanoparticle Systems for Cancer Diagnosis and | University of Michigan | James Baker Jr |
| Hybrid Nanoparticles in Imaging and Therapy of Prostate Cancer | University of Missouri | Kattesh Katti |
| Integrated System for Cancer Biomarker Detection | Massachusetts Institute of Technology | Scott Manalis |
| Metallofullerene Nanoplatfrom for Imaging and Treating Infiltrative Tumor | Virginia Commonwealth University | Panos Fatouros |
| Multifunctional Nanoparticles in Diagnosis and Therapy of Pancreatic | State University of New York | Paras Prasad |
| Nanotechnology Platform for Pediatric Brain Cancer Imaging and Therapy | University of Washington | Miqin Zhang |
| Nanotechnology Platform for Targeting Solid Tumors | The Sidney Kimmel Cancer Center | Jan Schnitzer |
| Nanotherapeutic Strategy for Multidrug Resistant Tumors | Northeastern University | Mansoor Amiji |
| Near-Infrared Fluorescence Nanoparticles for Targeted Optical Imaging | The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center | Chun Li |
| Novel Cancer Nanotechnology Platforms for Photodynamic Therapy and Imaging | Roswell Park Cancer Institute | Allan Oseroff |
| Photodestruction of Ovarian Cancer: ErbB3 Targeted Aptamer-Nanoparticle | Massachusetts General Hospital | Tayyaba Hasan |

Tableau 2 : Liste des douze projets retenus dans le cadre des Cancer Nanotechnology Platform Partnerships.

IV.3 - Le développement de nouvelles équipes

Un autre objectif du plan du NCI est d'aider à mettre en place de nouvelles équipes de recherche pluridisciplinaires, qui intègrent à la fois des médecins, des épidémiologistes et des ingénieurs formés en biologie du cancer et en nanotechnologies. Même si la création des CCNE et des Platform Partnerships oeuvrent déjà dans ce sens, le Cancer Nanotechnology Plan permet par ailleurs de soutenir financièrement certains stages de formation, des échanges de chercheurs et des séjours post-doctoraux qui s'inscrivent dans cet objectif. Le NCI a dans un premier temps utilisé des programmes de financement déjà existants, mais il a ensuite développé des actions plus spécifiques pour favoriser la naissance de nouvelles équipes⁶³. Les bourses déjà en place s'adressent notamment à des scientifiques expérimentés qui souhaitent faire un changement majeur d'orientation thématique, ou qui souhaitent élargir leur champ d'investigation par l'acquisition de nouveaux équipements. Ces bourses doivent permettre à des chercheurs spécialistes du cancer de travailler dans des laboratoires de pointe en nanotechnologies pour qu'ils puissent les intégrer à leur retour dans leur équipe d'origine, ou à l'inverse, peuvent financer des séjours d'un an de spécialistes en nanotechnologies dans des centres de recherche sur le cancer. D'autres programmes de soutien d'études postdoctorales sont utilisés pour permettre à de jeunes médecins cliniciens de séjourner dans des laboratoires focalisés sur l'utilisation des nanotechnologies.

Le programme vise également à développer des collaborations avec les autres agences fédérales, comme par exemple le Department of Defense, qui a ses propres

programmes de recherche sur le cancer, ou encore le Department of Energy, qui met beaucoup de moyens dans la recherche biomédicale, ainsi que le NIST (National Institute of Standards and Technology)⁶⁴ et la FDA (Food and Drug Administration)⁶⁵.

Il faut aussi mentionner l'accord entre le NCI et la NSF qui va permettre d'attribuer dans les 5 prochaines années 12,8 millions de dollars destinés à la formation de doctorants qui s'engagent dans une recherche pluridisciplinaire orientée sur l'exploitation des nanotechnologies pour le traitement du cancer. Cette action s'intègre dans le programme IGERT (Integrative Graduate Education and Research Traineeship)⁶⁶ mis en place par la NSF dans l'objectif de favoriser le décloisonnement des disciplines traditionnelles dans les formations supérieures, notamment au niveau doctoral. Quatre projets ont été retenus dans ce cadre, qui seront développés dans les centres de recherche sur le cancer de l'Université du Nouveau Mexique, du New Jersey Institute of Technology (en collaboration avec l'Université de Porto Rico), de Northwestern University et de l'Université de Washington.

IV.4 - Un laboratoire national sur les nanotechnologies

Le quatrième axe stratégique du plan du NCI est la mise en place d'un laboratoire dédié à l'étude des nanoparticules, dans le but de tester leur efficacité pré-clinique et leur toxicité, et donc d'accélérer la transition de la recherche de base en nano-biotechnologies vers les applications cliniques. Ce NCL (Nanotechnology Characterization Laboratory)⁶⁷, installé sur le campus du NCI à Frederick (Maryland) a été

développé en association avec le NIST (National Institute of Standards and Technology) et la FDA (Food and Drug Administration). Il joue un rôle clé dans le plan mis en place puisque situé entre la recherche fondamentale et les études cliniques. Dans les objectifs de ce laboratoire, il y a la standardisation des tests pré-cliniques et des systèmes nanométriques afin de faciliter et accélérer les procédures d'examen des nouvelles thérapies et stratégies de traitement. Les équipements sont largement ouverts à la communauté des scientifiques, de l'université, de l'industrie ou des institutions gouvernementales, sur la base de la soumission d'un projet d'étude.

Conclusion

Avec le plan Nanotechnologie et Cancer du NCI, le gouvernement fédéral des Etats-Unis a mis en place un programme qui permet de structurer, coordonner et finaliser la recherche sur l'utilisation des nanotechnologies dans la lutte contre le cancer. Selon certaines analyses, l'efficacité de la stratégie de ce plan est déjà démontrée, moins de 3 ans après son lancement, au vu des avancées récentes dont font état les publications des équipes qui y sont associées⁶⁸. Nous avons tenté dans ce dossier de présenter les différentes directions de recherche abordées et de citer les principales équipes et leurs travaux les plus récents. Plusieurs axes de recherche semblent très prometteurs, même si d'importants efforts sont encore nécessaires avant qu'ils se traduisent par la mise en place de nouveaux moyens thérapeutiques. Il s'agit notamment de la conception et du développement de nanoparticules qui intègrent plusieurs fonctions pour permettre à la fois l'imagerie et l'action thérapeutique en délivrant localement et à la demande une concentration contrôlée d'un ou plusieurs agents traitants, tout en assurant le ciblage actif vers les cellules atteintes. Une autre voie importante est la mise au point de sondes moléculaires associées à des nanoparticules qui permettent de contrôler le comportement du cancer, et d'observer rapidement la réponse au traitement, facilitant ainsi le recours à une thérapie individualisée.

Ces objectifs nécessitent aussi que des progrès soient réalisés dans notre compréhension des mécanismes fondamentaux du cancer et dans la connaissance des marqueurs biomoléculaires associés aux différents types de tumeur. Des obstacles d'autre nature doivent aussi être surmontés, comme les problèmes de coût, ou encore de toxicité des nanoparticules elles mêmes. Pour l'instant, le coût de la recherche est principalement supporté par le gouvernement fédéral, et le développement est plutôt le fait de petites entreprises du type start-up dont les revenus propres sont insuffisants, alors que les grandes compagnies pharmaceutiques semblent encore attendre plus de progrès de la recherche fondamentale. Ces difficultés ont été prises en compte dans l'élaboration du plan du NCI, et le programme encourage la mise en place de partenariats forts entre partenaires académiques et industriels, et permet de soutenir par des financements spécifiques de petites entreprises, mais il est encore un peu tôt pour apprécier l'efficacité de ces mesures. Un autre frein vient d'éventuels problèmes de toxicité des nanoparticules. Tout nouveau traitement doit être approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), et répondre à des critères stricts de sécurité et de qualité. Cependant, il y a encore aujourd'hui un manque de travaux relatifs aussi bien à la cytotoxicité des nanoparticules qu'à leur impact sur l'environnement, de sorte que la FDA n'est pas encore en mesure d'exiger des tests particuliers qui soient spécifiques aux produits des nanotechnologies. Il ne serait pas surprenant que cette situation change dans un futur assez proche, d'autant plus que les questions relatives aux risques liés aux nanotechnologies sont de plus en plus débattues, et que la recherche visant à les évaluer se développe⁶⁹.

Dossier rédigé par :

Roland Hérino

Attaché pour la Science et la Technologie.
attache-phys.mst@consulfrance-houston.org

Documentation et mise en page :

Romarc Fayol

Attaché adjoint.

deputy-phys.mst@consulfrance-houston.org

Service Scientifique du Consulat Général de
France à Houston (Texas)



Figure 9 : Localisation géographique des sites associés au NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer : en jaune le Nanotechnology Characterization Laboratory, en vert les centres multidisciplinaires Research Training and Team Development Programs, en violet les Cancer Nanotechnology Platform Partnerships et en rouge les Centers of Cancer Nanotechnology Excellence. Carte extraite d'une brochure du NCI.

Références

- 1 - "Cancer Statistics, 2007" - Ahmedin Jemal, DVM, PhD; Rebecca Siegel, MPH; Elizabeth Ward, PhD; Taylor Murray; Jiaquan Xu; Michael J. Thun, MD, MS - CA Cancer J Clin 2007;57:43-66
- 2 - "Point-of-care biosensor systems for cancer diagnostics/prognostics" - Steven A. Soper, Kathlynn Brown", Andrew Ellington, Bruno Frazier, Guillermo Garcia-Manero, Vincent Gau, Steven I. Gutman, Daniel F. Hayes, Brenda Korte, James L. Landers, Dale Larson, Frances Ligler, Arun Majumdar, Marco Mascini, David Nolte, Zeev Rosenzweig, Joseph Wang, David Wilson - Biosensors and Bioelectronics 21 (2006) 1932
- 3 - "MOSFET-Embedded Microcantilevers for Measuring Deflection in Biomolecular Sensors" - Gajendra Shekhawat, Soo-Hyun Tark, Vinayak P. Dravid1,- Science 311 (2006)
- 4 - "Nanoparticle-Based Bio-Bar Codes for the Ultrasensitive Detection of Proteins", Nam JM, Thaxton CS, Mirkin CA, Science 301 (2003) 1884
- 5 - "Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors", Hahn J., Lieber CM, Nano Lett. 4 (2004) 51
- 6 - "Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays", Zheng GF, Patolski F., Cui Y., Wang WU, Lieber CM, Nat. Biotechnol.23 (2005) 1294
- 7 - "Detection of Live Breast Cancer Cells Using Carbon Nanotube Devices", K. Teker, G. Cesarone, E. Wickstrom and B. Panchapakesan, NSTI Nanotech 2007, Santa Clara, 20-23 mai 2007.
- 8 - "Carbon nanotube amplification strategies for highly sensitive immunodetection of cancer biomarkers", Yu X, Munge B, Patel V, Jensen G, Bhirde A, Gong JD, Kim SN, Gillespie J, Gutkind JS, Papadimitrakopoulos F, Rusling JF., J Am Chem Soc, 128 (2006) 11199
- 9 - "Detection of DNA Hybridization Using the Near-Infrared Band-Gap Fluorescence of Single-Walled Carbon Nanotubes", Esther S. Jeng, Anthonie E. Moll, Amanda C. Roy, Joseph B. Gastala, and Michael S. Strano, Nano Lett., 6 (2006), 371
- 10 - <http://imaging.cancer.gov/imaginginformation/cancerimaging>
- 11 - "Advances in fluorescence imaging with quantum dot bio-probes", Pinaud F, Michalet X, Tsay JM, Doose S, Li JJ, Iyer G, Weiss S, Biomaterials, 27 (2006) 1679
- 12 - "Direct Multicolor Fluorescence in situ Hybridization Analysis using Semiconductor Quantum Dot-DNA Conjugates", Bentolila LA, Weiss S, , Cell Biochemistry and Biophysics, 45 (2006) 59
- 13 - "Simultaneous two-color spectral fluorescence lymphangiography with near infrared quantum dots to map two lymphatic flows from the breast and the upper extremity", Hama Y, Koyama Y, Urano Y, Choyke PL, Kobayashi H., Breast Cancer Res Treat. 103(2007):23
- 14 - "Quantum dot labeling and tracking of human leukemic, bone marrow and cord blood cells" - Garon EB, Marcu L, Luong Q, Tcherniantchouk O, Crooks GM, Koeffler HP. Leuk Res. 31(2007):643
- 15 - "Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping" - Kim S., Lim YT, Soltstestz EG, De Grand AM, Lee J., Nat. Biotechnol. 22 (2004) 93
- 16 - "Quantum rod bioconjugates as targeted probes for confocal and two-photon fluorescence imaging of cancer cells" - Yong KT, Qian J, Roy I, Lee HH, Bergey EJ, Trampusch KM, He S, Swihart MT, Maitra A, Prasad PN. Nano Lett. 7 (2007) 761
- 17 - "Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death", Lovrić J, Cho SJ, Winnik FM, Maysinger D. Chem Biol. 12(2005):1227-34.
- 18 - "A Toxicologic Review of Quantum Dots: Toxicity Depends on Physicochemical and Environmental Factors", Hardman R., Environmental Health Perspectives 114 (2006) 165
- 19 - "Dye-doped nanoparticles for bioanalysis", Yan J., Estévez M.C., Smith J.E., Wang K., He X., Wang L., Tan W, Nanotoday, 2 (june 2007) 44
- 20 - "Conjugation of Biomolecules with Luminophore-Doped Silica Nanoparticles for Photostable Biomarkers", Santra S., Zhang P., Wang K., Tapeç R., Tan W., Anal. Chem. 73 (2001) 4988
- 21 - "Nanocrystal targeting in vivo", Akerman ME, Chan WC, Laakkonen P, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99 (2002) 12617
- 22 - "Medical application of functionalized magnetic nanoparticles", Ito A, Shinkai M, Honda H, Kobayashi T. , J Biosci Bioeng;100 (2005)1.
- 23 - "Spectroscopic tags using dye-embedded nanoparticles and surface-enhanced Raman scattering", Doering WE, Nie S., Anal Chem 75 (2003) 6171
- 24 - "Designing dendrimers for biological applications", Lee CC, MacKay JA, Frechet JM, Szoka FC, Nat Biotechnol 2005; 23 (2005)1517
- 25 - "Dendrimers in biomedical applications: reflections on the field", Svenson S, Tomalia DA, Adv Drug Deliv Rev 57 (2005) 2106
- 26 - "PAMAM dendrimer based macromolecules as improved contrast agents", Venditto VJ, Regino CA, Brechbiel MW, Mol Pharm. 2 (2005) 302
- 27 - "Multifunctional nanoparticles for combining ultrasonic tumor imaging and targeted chemotherapy", Rapoport N, Gao Z, Kennedy A., J Natl Cancer Inst. 2007 Jul 18;99(14):1095."
- 28 "Enhanced Systems and Methods for RF-Induced Hyperthermia", United States Patent 20060190063, Kanzius, John Erie
- 29 - "Nanotechnology for targeted cancer therapy", May D Wang, Dong M Shin, Jonathan W Simons, Shuming Nie, Expert Review of Anticancer Therapy, 7 (2007) 833
- 30 - "Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices" - Soppimath, K.; Aminabhavi, T.; Kulkarni, A.; Rudzinski, W. - J. Controlled Release, 2001, 70, 1
- 31 - "Polyketal nanoparticles: a new pH-sensitive biodegradable drug delivery vehicle", Heffernan MJ, Murthy N., Bioconjug Chem. 16(2005):1340
- 32 - "Multifunctional polymeric nanoparticles from diverse bioactive agents", Bertin PA, Gibbs JM, Shen CK, Thaxton CS, Russin WA, Mirkin CA, Nguyen ST., J Am Chem Soc.28(2006):4168
- 33 - "PAMAM dendrimer-based multifunctional conjugate for cancer therapy: synthesis, characterization, and functionality", Majoros IJ, Myc A, Thomas T, Mehta CB, Baker JR Jr, Biomacromolecules. 7(2006):572.

- ³⁴ - "Dendrimer-encapsulated camptothecins: increased solubility, cellular uptake, and cellular retention affords enhanced anticancer activity in vitro", Morgan MT, Nakanishi Y, Kroll DJ, Griset AP, Carnahan MA, Wathier M, Oberlies NH, Manikumar G, Wani MC, Grinstaff MW., *Cancer Res.* 2006 Dec 15;66(24):11913
- ³⁵ - "Controlled assembly of dendrimer-like DNA", Li Y., Tseng Y, Kwon S., D'Espaux L., Bunch JS, Mceuen P., Luo D., *Nat. Mater.* 3 (2004) 38
- ³⁶ - "Controllable Self-Assembly of Nanoparticles for Specific Delivery of Multiple Therapeutic Molecules to Cancer Cells Using RNA Nanotechnology", Khaled A., Guo S., Li F., Guo P., *Nano Letters* 5 (2005) 1797
- ³⁷ - "The embedding of metatetra(hydroxyphenyl)-chlorin into silica nanoparticle platforms for photodynamic therapy and their singlet oxygen production and pH-dependent optical properties", Yan F., Kopelman R., *Photochem. Photobiol.* 78 (2003) 587
- ³⁸ - "Microfabrication of silicon-based nanoporous particulates for medical applications", Cohen, M. H., Melnik K., Boiasrki A., Ferrari, M. & Martin, F. J., *Biomed. Microdevices* 5 (2003) 253
- ³⁹ - "Physicochemically modified silicon as a substrate for protein microarrays", Nijdam AJ, Ming-Cheng Cheng M, Geho DH, Fedele R, Herrmann P, Killian K, Espina V, Petricoin EF 3rd, Liotta LA, Ferrari M., *Biomaterials.* 28 (2007):550
- ⁴⁰ - "Characterization of functionalized nanoporous supports for protein confinement", Lei C., Shin Y., Magnuson JK, Fryxell G., Lasure L., Elliott D., Liu J., Ackerman E., *Nanotechnology* 17 (2006) 5531
- ⁴¹ - "Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticules", El-Sayed IH, Huang X., El-Sayed MA, *Cancer Letters* 28;239(2006) 129
- ⁴² - "Nanoshell-Enabled Photonics-Based Imaging and Therapy of Cancer", Loo C., Lin A., Hirsch L., Lee MH, Barton J., Halas NJ, West JL, Drezek RA, *Technology in Cancer Research and Treatment* 3 (2004) 33
- ⁴³ - "Near-Infrared Resonant Nanoshells for Combined Optical Imaging and Photothermal Cancer Therapy", Gobin AM, Lee MH, Halas NJ, James WD, Drezek RA, West JL, *Nano Letters.* 2007 (in press)
- ⁴⁴ - "Application of INAA to the build-up and clearance of gold nanoshells in clinical studies in mice", James WD, Hirsch LR, West JL, O'Neal PD, Payne JD, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 271 (2007) 455
- ⁴⁵ - "Magnetic and structural properties of nickel zinc ferrite nanoparticles synthesized at room temperature", Morrison SA, Cahill CL, Carpenter EE;Calvin S.; Swaminathan R.; Mchenry ME; Harris VG, *J. Appl. Phys.* 95 (2004) 6392
- ⁴⁶ - "Methotrexate-modified superparamagnetic nanoparticles and their intracellular uptake into human cancer cells", Kohler N, Sun C, Wang J, Zhang M., *Langmuir.* 21 (2005) 8858
- ⁴⁷ - "Magnetic needles and superparamagnetic cells", Bryant HC, Sergatskov DA, Lovato D., Adolph NL, Larson RS, Flynn ER, *Phys. Med. Biol.* 52 (2007) 4009
- ⁴⁸ - "Sub-cellular accumulation of magnetic nanoparticles in breast tumors and metastases", Zhou J, Leuschner C, Kumar C, Hormes JF, Soboyejo WO., *Biomaterials* 27 (2006) 2001
- ⁴⁹ - "Soluble Single-Walled Carbon Nanotubes as Longboat Delivery Systems for Platinum(IV) Anticancer Drug Design", Feazell RP, Nakayama-Ratchford N., Dai H., Lippard SJ, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 8438
- ⁵⁰ - "In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice", Liu Z., Cai W., He L., Nakayama N., Chen K., Sun X., Chen X., Dai H., *Nature Nanotechnology.* 2 (2007) 47
- ⁵¹ - "Carbon Nanotubes as Intracellular Transporters for Proteins and DNA: An Investigation of the Uptake Mechanism and Pathway", Wong N., Kam S., Liu Z., Dai H., *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 1
- ⁵² - "Single-Wall Carbon Nanotube Nanobomb Agents for Killing Breast Cancer Cells" - Panchapakesan, B. Lu, S. Sivakumar, K. Teker, K. Cesarone, G. Wickstrom, E. - *Nanobiotechnology* 1 (2005)
- ⁵³ - <http://www.nccn.org/about/default.asp>
- ⁵⁴ - <http://cancer.med.unc.edu/ccne/>
- ⁵⁵ - <http://mips.stanford.edu/public/grants/ccne/>
- ⁵⁶ - <http://www.ntc-ccne.org/>
- ⁵⁷ - <http://www.wcigtccne.org/>
- ⁵⁸ - <http://web.mit.edu/ccr/faculty/consortium.htm>
- ⁵⁹ - <http://www.ccne.northwestern.edu/about.htm>
- ⁶⁰ - <http://www.caltechcancer.org>
- ⁶¹ - <http://nano.cancer.gov/programs/siteman/>
- ⁶² - http://nano.cancer.gov/programs/nanotech_platforms.asp
- ⁶³ - <http://www.cancer.gov/researchandfunding/fellowships>
- ⁶⁴ - <http://www.training.nih.gov/postdoctoral/nist.asp>
- ⁶⁵ - <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/IOTFQandA>
- ⁶⁶ - <http://www.igert.org/>
- ⁶⁷ - <http://ncl.cancer.gov/>
- ⁶⁸ - "Application of Nanotechnology in Cancer Research : Review of Progress in the National Cancer Institute's Alliance for Nanotechnology", Ehdiaie B., *International Journal of Biosciences*, 3 (2007) 108
- ⁶⁹ - "Comment maîtriser les risques posés par les nanotechnologies : l'approche américaine", Hérino R., Delville R., *Sciences Physiques Etats-Unis*, Octobre 2006, http://www.bulletins-electroniques.com/rapports/smm06_081.htm

SCIENCES PHYSIQUES ETATS-UNIS

NANOSCIENCES, MICROELECTRONIQUE,
MATERIAUX
Septembre 2007

Pour vous abonner gratuitement à :

SCIENCES PHYSIQUES ETATS-UNIS
et être informé en priorité de la disponibilité
des prochains numéros, il suffit d'envoyer un
courrier électronique à l'adresse:
subscribe.be.etatsunis@adit.fr
Vous recevrez en retour une confirmation
d'abonnement.

Directeur de la publication :
Michel ISRAEL

Rédacteurs en chef :
Roland HERINO
Daniel OCHOA

Rédacteurs :
Raphaël ALLEGRE
Romaric FAYOL

SCIENCES PHYSIQUES ETATS-UNIS
est une publication trimestrielle de
la Mission pour la Science et la Technologie
de l'Ambassade de France aux Etats-Unis,
dont la diffusion est assurée par l'ADIT

Vous y trouverez un archivage des anciens numéros
et découvrirez aussi les autres publications de la Mission
pour la Science et la Technologie

-S&T Presse
-Flash TIC
-Revue santé Etats-Unis
-Revue de l'environnement
-Etats-Unis Espace
-Etats-Unis Microélectronique/ Matériaux
(archives précédant la fusion)

Retrouvez SCIENCES PHYSIQUES ETATS-UNIS ainsi
que toute l'actualité technologique aux Etats-Unis et dans
le reste du monde sur le site:

<http://www.bulletins-electroniques.com/>

DOSSIERS SCIENCES-PHYSIQUES ETATS-UNIS

- Juillet 2007 : L'électronique moléculaire aux Etats-Unis
- Février 2007 : La nanophotonique aux Etats-Unis.
- Octobre 2006 : Comment maîtriser les risques posés par les nanotechnologies ? L'approche Américaine.
- Juin 2006 : Recherche et Industrie Photovoltaïque (PV) aux Etats Unis
- Février 2006 : Recherche et production industrielle des nanotubes de carbone - Recherche américaine : vers un modèle ouvert basé sur la collaboration
- Octobre 2005 : Nanotechnologies et santé publique - A l'interface du nanomonde - De nouvelles cellules photovoltaïques - Du nouveau dans les semiconducteurs
- Août 2005 : La photolithographie
- Février 2005 : L'électronique grand public aux Etats-Unis

AUTRES RAPPORTS ETATS-UNIS

- Août 2007 : Les effets du changement climatique sur l'agriculture américaine
- Juin 2007 : La nanophotonique en Californie
- Janvier 2007 : Retour des Démocrates au Congrès : orientation des politiques dédiées à l'environnement, au développement durable et à la santé
- Novembre 2006 : Aperçus sur l'énergie aux Etats-Unis
- Mars 2006 : Forum Energie et Nanotechnologie : stockage et distribution
- Mars 2006 : Associations, accréditation, autorégulation : les règles du marché de l'enseignement supérieur américain
- Janv 2006 : Regards français sur la Silicon Valley
- Janv 2006 : Présence française dans le domaine High Tech dans la région de San Francisco
- Sept 2005 : Les efforts de Recherche et Développement en nanotechnologies aux USA
- Sept 2005 : La Politique Fédérale de R&D en Nanotechnologies aux Etats Unis
- Sept 2005 : Initiative jeunes entrepreneurs - Mobilité de jeunes chercheurs/entrepreneurs vers la France
- Sept 2005 : Enseignement universitaire et recherche : comparaison entre les USA, le Japon et la France
- Sept 2005 : Le développement technologique dans la région de San Francisco
- Sept 2005 : Le Devenir des Post-doctorants en Amérique du Nord
- Mars 2005 : La spintronique aux Etats-Unis - Un Aperçu des Recherches
- Jan 2005 : Nanoélectronique – USA
- Jan 2005 : Comment fonctionnent les universités américaines ?