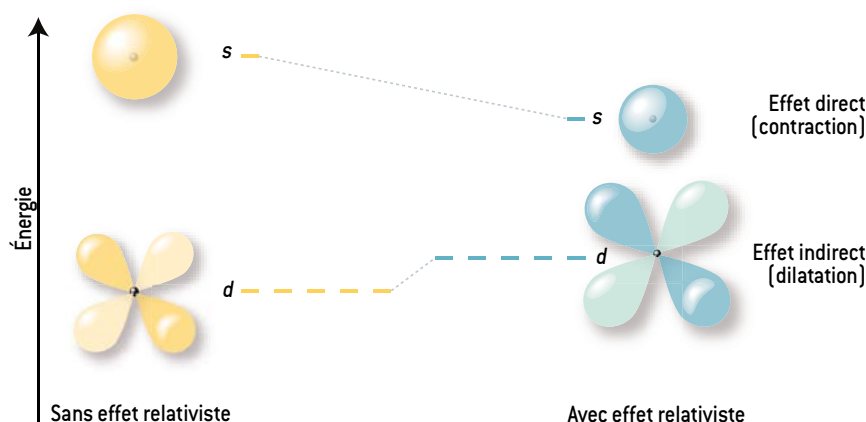




2. DANS UN ATOME LOURD, LES ÉLECTRONS en orbite près du noyau atteignent des vitesses proches de celles de la lumière. Les effets prévus par la théorie de la relativité ne sont alors plus négligeables. Selon la valeur du moment cinétique associé à l'orbite, cet effet relativiste contracte ou dilate les orbitales électroniques (*ci-dessus visualisées par des lobes*), c'est-à-dire la répartition spatiale de la probabilité de présence de l'électron. La contraction des orbitales notées s, c'est-à-dire de moment cinétique orbital nul, est particulièrement forte. Les orbitales d sont moins contractées, ce qui est perçu comme une dilatation dite indirecte. Ainsi l'écart entre les orbitales s et d passe de 4 électronvolts à 2,4 électronvolts quand on tient compte des effets relativistes.

Pourquoi les nanoparticules ont-elles cet effet ? Lorsqu'ils subissent un rayonnement ionisant, les atomes d'or (ou de platine) émettent certains de leurs électrons internes : c'est l'effet Auger. Or les électrons Auger, eux-mêmes des particules chargées, arrachent à leur tour d'autres électrons appartenant aux atomes voisins dans la nanoparticule. De proche en proche, toute une cascade électronique se forme. Cela entraîne une décomposition de molécules de l'eau environnante en radicaux oxydants OH, qui amplifient les effets du rayonnement ionisant incident.

Il est ainsi possible d'obtenir les effets destructeurs recherchés sur les tissus cancéreux tout en diminuant l'énergie du rayonnement incident, afin de moins toucher les tissus sains voisins. Cette technique conduit donc à une meilleure précision spatiale de l'irradiation destructrice ainsi qu'à un meilleur taux de destruction des cellules cancéreuses.

Toujours dans le domaine de la thérapie anticancéreuse, les nanoparticules d'or pourraient aussi servir à détruire les tumeurs par photothermie. Les cellules humaines ont en effet la propriété de s'auto-détruire spontanément quand elles sont soumises à des températures dépassant de six à huit degrés les 37°C. Les cellules cancéreuses sont encore plus sensibles à une telle hausse de la température. En 2008, Mostapha El-Sayed, de l'Institut Geor-

gia Tech, et Naomi Halas, de l'Université Rice, aux États-Unis, ont positionné près de cellules tumorales des nanoparticules d'or, avant de les faire chauffer à l'aide d'un laser. Ces recherches ont établi qu'un réglage approprié de l'intensité du laser permet de chauffer (et détruire) seulement les cellules tumorales, sans endommager les cellules saines environnantes.

Comment s'opère ce chauffage ? Le laser est choisi pour que l'onde lumineuse absorbée par les nanoparticules d'or ait la fréquence de plasmon. Forcés à osciller par le champ électrique de l'onde lumineuse, les électrons de surface de la particule d'or dissipent, *via* leurs collisions avec les atomes, l'énergie qu'ils reçoivent (effet Joule). La température des nanoparticules augmente et, par conduction, les cellules voisines s'échauffent aussi, ce qui conduit à leur destruction.

Pour que ce principe thérapeutique fonctionne, il est nécessaire que la longueur d'onde d'irradiation se situe à la fois dans la fenêtre spectrale de transparence des tissus biologiques (650 à 900 nanomètres) et dans le domaine des longueurs d'onde de résonance plasmon des nanoparticules utilisées. Avec des nanoparticules d'or de taille et de forme adéquates, on peut obtenir une longueur d'onde de résonance plasmon supérieure à 650 nanomètres, c'est-à-dire dans la fenêtre de transparence. Cette technique de photothermie a été testée sur des souris, où elle s'est révélée efficace (*voir la figure 3*).

■ LES AUTEURS

Delphine SCHAMING est chimiste et travaille au Laboratoire ITODYS de l'Université Paris-Diderot.

Olivier PLUCHERY est physicien à l'Institut des nanosciences de Paris.

Hynd REMITA, physico-chimiste au CNRS, travaille au Laboratoire de chimie physique de l'Université Paris-Sud, à Orsay.

■ À ÉCOUTER

Le jeudi 16 octobre 2014, de 14h à 15h, Olivier Pluchery parlera de la recherche sur les nanoparticules d'or dans la partie *Actualités* de l'émission *La marche des sciences* sur France Culture. www.franceculture.com

Promesses anticancéreuses

L'association possible de nanoparticules d'or aux traitements anticancéreux fait l'objet aujourd'hui de nombreux travaux, avec des résultats toujours plus prometteurs. Des recherches récentes ont notamment porté sur la forme et la taille optimales des nanoparticules, ou sur la possibilité d'améliorer leurs effets thérapeutiques et le ciblage des tumeurs en leur associant des co-agents, par exemple un second métal afin d'obtenir des particules bimétalliques ou en adsorbant des molécules actives à la surface des particules.

Les nanoparticules d'or ou d'un autre élément n'ont pas encore fait leur entrée dans les traitements anticancéreux dispensés à l'hôpital, mais ce moment est proche. Ainsi, l'entreprise française *Nanobiotix* teste chez l'homme une technique à base de nanoparticules d'oxyde d'hafnium,

une substance très peu réactive. Métal de transition sans toxicité connue, l'hafnium, comme l'or, peut servir à déclencher des cascades d'électrons Auger à proximité des cellules cancéreuses. Lorsque la tumeur est retirée par chirurgie, l'emplacement est rempli d'un gel contenant les nanoparticules d'oxyde d'hafnium. Ce gel devrait aider à éliminer les dernières cellules cancéreuses, après l'excision chirurgicale de la tumeur.

Comment guider les nanoparticules

Toutes les méthodes que nous avons évoquées exigent de cibler les cellules cancéreuses, c'est-à-dire de parvenir à placer à leur proximité immédiate des nanoparticules d'or. Pour résoudre ce problème crucial, on habille les nanoparticules de molécules fonctionnelles, par exemple à l'aide de ligands (molécules se liant de façon réversible) soufrés, ayant une bonne affinité pour l'or.

En guise de molécules fonctionnelles, on peut utiliser des récepteurs de l'une des

protéines que surexpriment, par rapport aux cellules saines, les cellules tumorales. La molécule fonctionnelle, attachée à la nanoparticule *via* le ligand, fixera alors la nanoparticule à la surface de la cellule. Nommée vectorisation, cette procédure permet de diriger les nanoparticules spécifiquement vers les cellules malades. Après injection, les nanoparticules s'accumulent à la surface des cellules tumorales, ce qui permet d'y amplifier l'effet de la radiothérapie.

La vectorisation de nanoparticules d'or a également fait l'objet d'essais en chimiothérapie. Faciles à fonctionnaliser, les nanoparticules d'or peuvent en effet être utilisées pour véhiculer des molécules anticancéreuses jusqu'aux tumeurs. En 2009, la société américaine *CytImmune* a ainsi mené un premier essai clinique de l'utilisation de nanoparticules d'or chez des patients souffrant de cancers avancés. Et en 2013, le groupe pharmaceutique britannique *AstraZeneca* s'est allié avec *CytImmune* pour mettre au point une chimiothérapie anticancéreuse utilisant des nanoparticules d'or.

BIBLIOGRAPHIE

D. Schaming et H. Remita, *Nanotechnology : From the ancient time to nowadays, Foundations of Chemistry*, à paraître, 2014.

O. Pluchery et M. Carrière, *Nanoparticules d'or, Techniques de l'Ingénieur*, NM 900, 2011.

D. Thompson, *Michael Faraday's recognition of ruby gold: the birth of modern nanotechnology, Gold Bulletin*, vol. 40, pp. 267-269, 2007.

E. Boisselier et D. Astruc, *Gold nanoparticles in nanomedicine : Preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity, Chemical Society Reviews*, vol. 38, pp. 1759-1782, 2009.

france culture

LA MARCHE DES SCIENCES

Découvertes, inventions, aventures savantes au fil de l'Histoire

Aurélien Luneau
14h-15h / chaque jeudi

franceculture.fr

SCIENCE

En 2012, une méthode de curiethérapie à base de nanoparticules d'or a aussi été testée. Imaginée en 1901 par Pierre Curie, la curiethérapie consiste à placer directement une source radioactive à proximité de la tumeur, afin de réaliser une sorte de radiothérapie interne. L'emploi à cet effet de nanoparticules d'or radioactif a été testé par Kattesh Katti, de la Faculté de médecine de l'Université Missouri-Columbia aux États-Unis, et par Marc-André Fortin, du Centre hospitalier universitaire de Québec, pour soigner des cancers de la prostate. L'isotope radioactif de l'or utilisé, ^{198}Au , a une période de demi-vie (durée de réduction par moitié du nombre d'atomes radioactifs) de 2,7 jours, de sorte qu'au bout de quelques semaines, toute la radioactivité a disparu du corps. Déjà testée sur des souris, la méthode va bientôt l'être sur des chiens, le cancer de la prostate des canins étant similaire à celui des humains.

La vectorisation de nanoparticules fonctionnalisées est en outre envisagée dans le domaine du diagnostic médical, par exemple afin de détecter des cellules cancéreuses ou des agents infectieux. Ainsi, on pourrait faire appel à des nanoparticules d'or adéquatement fonctionnalisées pour détecter des bactéries, telles *Mycobacterium tuberculosis* responsable de la tuberculose, ou des virus, tels ceux du sida ou de l'hépatite B.

Un autre domaine d'application des nanoparticules d'or est celui des biocapteurs, pour détecter certaines molécules biologiques par exemple. Dans ce type d'applications, ce sont les propriétés plasmoniques que l'on exploite en général : l'onde plasmonique qui naît à la surface des nanoparticules d'or quand elles sont correctement éclairées dépend en effet de l'environnement. En particulier, l'adsorption de molécules organiques à leur surface modifie la fréquence de résonance plasmon. Le décalage de fréquence correspondant dépend de la nature et de la quantité des molécules adsorbées.

Cette propriété des ondes plasmoniques a été mise à profit de diverses façons. Ainsi, certains tests de grossesse actuellement en vente sont à base de nanoparticules d'or fonctionnalisées avec des anticorps de l'hormone β -hCG, caractéristique de la grossesse. Si cette hormone est présente dans l'urine testée, elle va se fixer aux anticorps greffés aux nanoparticules. Ces

dernières s'agrègent et sont retenues par un filtre qui se colore en rouge.

L'application des nanoparticules d'or en imagerie médicale est aussi à l'étude, car ces nano-objets font un bon agent de contraste en microscopie, en imagerie par rayons X ou encore en imagerie par résonance magnétique (IRM).

Signalons pour terminer que l'or n'est pas le seul élément métallique intéressant sous la forme de nanoparticules. Les particules d'argent font aussi l'objet de nombreuses recherches, notamment pour leurs propriétés antibactériennes.

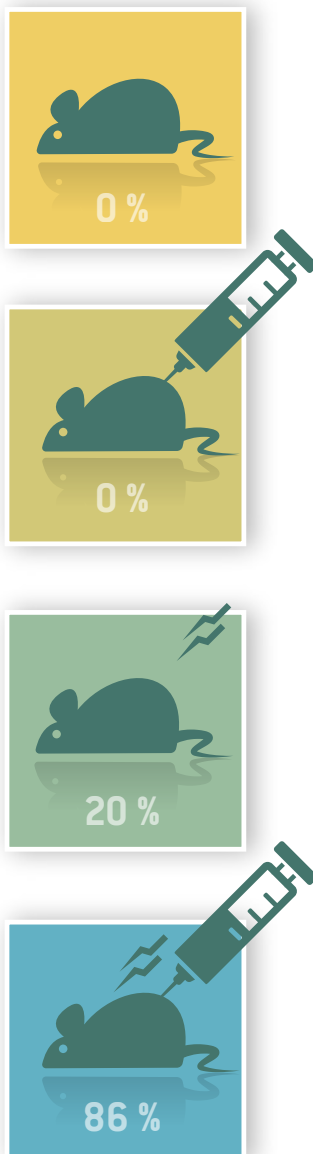
Un essor attendu

Il en est des nanoparticules d'or comme de tant de techniques prometteuses en laboratoire : une fois leur intérêt démontré, il reste à les introduire dans la pratique, qu'elle soit industrielle, médicale, légale, etc. Cela dépend de nombreux facteurs tels que les coûts, les avantages et inconvénients des techniques alternatives, les habitudes professionnelles, etc. C'est pourquoi les applications concrètes, parvenues au stade industriel, des nanoparticules d'or sont encore peu nombreuses.

S'agissant des applications biologiques, l'un des freins est que la toxicité des nanoparticules, tant pour l'environnement que pour l'homme, reste mal connue. On sait que l'or est un élément biocompatible, mais des études sont en cours pour évaluer les risques potentiels de ce métal sous forme de particules nanométriques et les moyens d'y parer.

Les résultats montrent que la toxicité dépend non seulement de la nature chimique des nanoparticules considérées, mais aussi de leur taille, de leur forme et de leur enrobage (les molécules présentes à leur surface), de sorte qu'elles varient d'une application à l'autre. De nouvelles analyses plus approfondies sont en cours, tandis que des progrès sont réalisés dans le contrôle de la forme et la taille des nanoparticules, et par conséquent de leurs propriétés.

Par ailleurs, l'or étant le troisième meilleur des conducteurs métalliques, l'utilisation de ses nanoparticules en microélectronique excite aussi les imaginations, tandis que ses propriétés optiques n'ont sûrement pas été exploitées sous toutes leurs facettes. La ruée vers le nano-or bat son plein dans les laboratoires, mais ne fait que commencer dans l'industrie. ■



3. DES SOURIS atteintes de cancer mammaire ont été traitées par radiothérapie, avec ou sans injection intraveineuse de nanoparticules d'or au préalable. Le taux de survie un an après le traitement des souris ayant bénéficié du double traitement était bien supérieur à celui des autres souris.