

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud MAMMERI
FACULTE DE MEDECINE
TIZI-OUZOU

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X·0·A·:·E·X C::/:·^ ·X C·A·C·O

Département de pharmacie

N°D'ORDRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 27 Juillet 2021

En Vue De L'obtention Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Thème :

Nanomédecine appliquée aux plantes

Réalisé par :

M^{me} DOUMANE Fatima

M^{me} HOUNAS Thinhinane

M^{me} HOCINE Avzim

M^{me} MERADI Daya

Encadré par :

Dr. IGUEBLAENE Sarah

Composition de jury :

Dr KESSAL Fetta	MAHU	Faculté de médecine UMMTO	Présidente du jury
Dr MOKRANI Belaid	MAHU	Faculté de médecine UMMTO	Examineur
Dr BEN SI SAID Hassan	MAHU	Faculté de médecine UMMTO	Examineur

2020/2021

REMERCIEMENTS

*Nous avons envie d'adresser nos sincères remerciements à ceux qui ont contribué à l'élaboration de notre mémoire. En premier lieu, On remercie **DIEU** tout puissant de nous avoir permis de mener à bien ce modeste travail.*

*Nous tenons tout particulièrement à remercier notre promotrice **Dr S. IGUEBLAËNE**, qui nous a encadrées, guidées, encouragées, conseillées et avec qui nous avons établi une relation de confiance.*

*Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux membres du jury, **Dr F. KESSAL**, vous nous faites l'honneur d'avoir bien voulu présider ce jury, cette occasion nous permet de vous présenter nos plus sincères remerciements pour la bienveillance que vous nous avez manifesté.*

*Un grand merci s'adresse à **Dr B. MOKRANI** et **Dr H. BEN SI SAID**, pour avoir accepté d'être nos examinateurs.*

*Nous désirons remercier chaleureusement le chef de département **Pr M.MAMOU** et la chef de département-adjoint de pharmacie **Dr N.BELKAID**, ainsi que toutes les personnes qui se sont rendues disponibles au cours de notre cursus.*

*Notre plus grand merci s'adresse à tous nos enseignants du département de pharmacie de **TIZI-OUZOU**, pour votre don naturel à transmettre vos connaissances et la simplicité avec laquelle vous le faites nous a marqué.*

Enfin, Nos remerciements vont aussi à nos amis et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

À mes parents, grâce à qui je suis devenue la personne que je suis actuellement et envers qui je ne me suis pas toujours montré assez reconnaissante. Aucun mot ne serait assez puissant pour exprimer l'amour que je vous porte.

À mon frère sur qui j'ai pu et pourrai compter dans le futur, puissions-nous rester unis et solidaires.

À mes grands-parents qui ont toujours fait de l'éducation de leurs enfants une priorité et dont les principes, la droiture et l'honneur ont toujours inspiré le respect, particulièrement à ma grand-mère maternel « AYI » qui a su inculquer en moi l'envie de réussir, de me battre pour devenir la femme que je suis.

À Avzim, amie et camarade qui est devenue un pilier pour nous et qui a su être là et faire tout ce qu'elle pouvait malgré les douloureuses épreuves auxquelles elle a fait face, Je t'admire profondément et je te souhaite toute la réussite que tu mérites.

À mes nouvelles découvertes 2021, mes 3assafir merci de me faire rire aux éclats et de raviver à nouveau la flamme du logo vert.

À ma Twin, merci d'être celle que tu es, de me soutenir, m'encourager et surtout d'être aussi folle.

À Madame A.Chabane, je suis fière, honorée et heureuse de partager avec toi cette année magnifique, de me tenir à tes côtés et d'avoir une place dans ton cœur.

À ma sœur d'une autre mère, cette personne exceptionnelle, inspirante et pleines de bonnes qualités je te remercie d'être à mes côtés depuis maintenant 5 ans, de me soutenir malgré cette année difficile et pas de tout repos pour nous deux,

À TOI, ma moitié MERCI !!

Enfin, à celle qui m'a tant appris, qui a toujours été ma seconde famille, qui m'a montré que l'Université était faite pour bien plus de choses qu'étudier, les 5 années que je lui aurai consacré ne suffiront jamais à lui rendre tout ce qu'elle m'a donné, à celle qui m'a fait vivre les plus belles aventures de mon cursus, qui m'a fait rencontrer de nombreuses personnes que je respecte le plus, qui m'a appris que le plus grand des honneurs était de servir sans se servir. À celle qui m'a formée à la vie quand je n'étais destinée qu'à la pharmacie.

Longue vie à l'Association ASEPT Pharmavenir

Daya Meradi

Dédicaces

A mes chers parents, Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de vos sacrifices, de votre soutien et de votre amour. Sans vous je ne suis rien.

A ma petite sœur qui a fait de son mieux pour me faciliter la vie et être restée patiente avec moi malgré mon sal caractère « Pour toujours et à jamais ».

*A **Setti Tamhedjatt** paix à son âme pour nous avoir toujours encourager à aller de l'avant, pour nous avoir inculqué des valeurs que l'on n'apprend nul part ailleurs*

*A **Jeddi Hmana** pour son soutien et pour l'intérêt qu'il a toujours porté à mes études et mon avenir*

A la mémoire de mes grands-parents paternels paix à leurs âmes qui sont et qui resteront à jamais dans mon cœur et mon esprit

A toute ma famille, tantes et oncles qui m'encouragent et me poussent toujours a donné le meilleur de moi-même et qui sont toujours là pour moi.

A mon oncle et sa femme pour m'avoir accueillie chez eux et m'avoir traitée comme leur fille

A toi qui a toujours cru en moi, à toi qui es resté à mes côtés même dans les moments les plus sombres, merci de faire partie de ma vie.

*A ma seule et unique véritable amie **Daya** qui m'a montré que l'amitié existait réellement*

*A **Avzim** ma camarade et amie qui malgré les épreuves a tenu bon jusqu'au bout et a fait passer l'intérêt du groupe avant le sien.*

*A **Ania** et à l'association **Pharmavenir** pour nous avoir accueillis et permis de travailler dans les meilleures conditions qui soit.*

*Ce travail n'aurait certainement jamais vu le jour sans vous tous **MERCI***

Thinhinane Hounas

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère Fazia,

A mon très cher père Mouloud,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Puisse Dieu, le très Haut, vous accorde santé, bonté, longue vie Inshallah et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je puisse vous combler de bonheur.

A mes chers frères,

En témoignage de mon affection fraternelle, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma chère grand-mère maternelle,

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

A toi,

Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur en me procurant confiance et stabilité. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins

A Mes chers oncles, tantes que ce soit paternels ou maternels.

A mes chers cousins et cousines.

A mes ami(e)s et camarades qu'ils soient ici en Algérie ou ailleurs.

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

FATIMA DOUMANE

Dédicaces

A mes chers parents

*qui m'ont doté d'une éducation digne et m'ont toujours encouragée à
poursuivre mes rêves*

*A mon père, j'aurais tellement voulu que tu sois présent pour partager ces
moments avec moi, ton absence nous est tous insupportable mais tu m'as
appris à être courageuse et à surmonter les obstacles de la vie, j'espère
te rendre fière là où tu es*

A ma mère que dieu te procure bonne santé et longue vie

*A mes chères sœurs, source d'affection et d'amour, puissions-nous rester
unies*

*A mes cousines et cousins, à mes tantes et oncles, à toute ma famille du plus
petit au plus grand*

*A Daya, Fatima, Tina, merci d'avoir été patientes avec moi, de m'avoir
supportée durant tous ces mois de travail et surtout de m'avoir
soutenue dans les moments les plus difficiles de ma vie*

*A toi mon ami, merci pour tes conseils et ton soutien. Je te souhaite la
réussite dans tes études et ta vie professionnelle*

*A mes copines de chambre avec qui j'ai passé six merveilleuses années pleines
de fous rires, de bêtises et de galère*

A toutes les personnes qui me sont chères

A l'association Pharmavenir

Merci

HOCINE AVZIM

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	i
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
GLOSSAIRE	x
INTRODUCTION	1
 CHAPITRE I DE LA NANOTECHNOLOGIE À LA NANOMEDECINE	
1 LA NANOTECHNOLOGIE : GENERALITES	4
1.1 HISTORIQUE ET DEFINITIONS	4
1.2 PROPRIETES DE LA MATIERE A L'ECHELLE NANOMETRIQUE	6
1.3 DOMAINES D'APPLICATIONS DE LA NANOTECHNOLOGIE	6
2 LA NANOMEDECINE	8
2.1 DEFINITION DE LA NANOMEDECINE.....	8
2.2 LES NANOPARTICULES	8
2.2.1 Définition des nanoparticules	8
2.2.2 Classification des nanoparticules	9
2.2.3 Approche de production des nanoparticules	10
2.2.3.1 Approche top down	10
2.2.3.2 Approche bottom up	10
2.3 APPLICATIONS DE LA NANOMEDECINE	11
2.3.1 Diagnostic et prédiction	11
2.3.1.1 L'imagerie.....	11
2.3.1.2 Les biocapteurs.....	11
2.3.1.3 Les laboratoires d'analyse miniaturisés.....	12
2.3.1.4 Nano biopsie	12
2.3.2 Clinique et thérapie	13
2.3.2.1 Les nanomédicaments	13
2.3.2.2 Thérapies et innovations	14
2.3.2.2.1 Thérapie ciblée.....	14
2.3.2.2.2 Thérapie génique.....	15
2.3.2.2.3 La vaccination.....	15

2.3.2.2.4 Ingénierie médicale et dispositifs médicaux.....	15
2.3.3 La théranostique, techniques combinées	16
2.3.4 Médecine régénérative.....	17

CHAPITRE II LA NANOMEDECINE APPLIQUEE AUX PLANTES

PARTIE 1 RAPPEL SUR LA PHYTOTHERAPIE

1	DEFINITION DE LA PHYTOTHERAPIE.....	19
2	HISTORIQUE	19
3	DEFINITION D'UNE PLANTE MEDICINALE	21
4	INTERET ET PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE EN MEDECINE MODERNE.....	21
5	LIMITES DE LA PHYTOTHERAPIE.....	21

PARTIE 2 EMERGENCE DE LA NANOPHYTOMEDECINE

1	NOUVEAUX SYSTEMES DE DELIVRANCE POUR LES PHYTOCONSTITUANTS	24
	
1.1	TECHNIQUES DE PRODUCTION ET DE FORMULATION DES SYSTEMES DE DELIVRANCE	24
1.1.1	Méthode d'homogénéisation à haute pression	24
1.1.2	Méthode de sonication.....	25
1.1.3	Méthode d'émulsification-évaporation de solvant.....	25
1.1.4	Méthode double émulsion et évaporation.....	26
1.1.5	Méthode de déplacement de solvant	26
1.1.6	Méthode de relargage	26
1.1.7	Méthode de coacervation ou gélification ionique	27
1.1.8	Méthode d'hydratation d'un film mince.....	28
1.1.9	Méthode supercritique	28
1.1.10	Polymérisation	29
1.1.11	Méthode d'auto assemblage	29
1.2	CARACTERISATION DES NOUVEAUX SYSTEMES DE DELIVRANCE	29
1.2.1	La taille	29
1.2.2	Le potentiel zêta	30
1.2.3	L'efficacité d'encapsulation.....	30

1.2.4	Capacité de relargage	30
1.3	INTERET DES NOUVEAUX SYSTEMES DE DELIVRANCE	31
1.3.1	Augmentation de la solubilité	31
1.3.2	Protection de la dégradation.....	31
1.3.3	Amélioration de la perméabilité des barrières biologiques	32
1.3.4	Réduction de la toxicité par extravasation.....	32
1.3.5	La vectorisation	32
1.3.5.1	Le ciblage passif.....	32
1.3.5.1.1	Effet EPR.....	32
1.3.5.1.2	La pégylation	33
1.3.5.2	Le ciblage actif.....	33
1.4	PHARMACOCINETIQUE DES NANOPHYTOMEDICAMENTS	34
1.4.1	Absorption et résorption	34
1.4.1.1	Voie injectable	34
1.4.1.2	Voie topique.....	34
1.4.1.3	Voie orale.....	35
1.4.1.4	Voie de l'inhalation.....	35
1.4.1.5	Voie nasale.....	36
1.4.2	Distribution	36
1.4.3	Métabolisation.....	36
1.4.4	Excrétion.....	37
1.5	TYPES DE NOUVEAUX SYSTEMES DE DELIVRANCE UTILISES EN NANOPHYTOMEDECINE	38
1.5.1	Nanoparticules organiques.....	38
1.5.1.1	Nanoparticules lipidiques	38
1.5.1.1.1	Liposomes.....	38
1.5.1.1.2	Transférosome.....	41
1.5.1.1.3	Ethosomes.....	43
1.5.1.1.4	Niosomes	46
1.5.1.1.5	Phytosomes	50
1.5.1.1.6	Cubosomes.....	53
1.5.1.1.7	Micelles	56
1.5.1.1.8	Nanoémulsion	59
1.5.1.1.9	Nanoparticules lipidiques solides.....	62
1.5.1.1.10	Supports lipidiques nanostructurés.....	66

1.5.1.1.11	Nanoparticules conjugués lipide-médicament	68
1.5.1.1.12	Système d'administration de médicaments auto-nano émulsifiant	70
1.5.1.1.13	Système d'administration de médicaments auto microémulsifiants.....	74
1.5.1.2	Nanoparticules polymériques.....	77
1.5.1.2.1	Dendrimères.....	77
1.5.1.2.2	Nanosphère	79
1.5.1.2.3	Nanocapsule.....	81
1.5.1.2.4	Polymèresomes.....	83
1.5.1.2.5	Nanogels	84
1.5.1.2.6	Nanofibre	87
1.5.1.2.7	Nanoparticules à base de biopolymère	89
1.5.2	Nanoparticules inorganiques.....	94
1.5.2.1	Nanoparticules métalliques.....	94
1.5.2.2	Nanoparticules magnétiques	97
1.5.2.3	Nanoparticules de silice mésoporeuse.....	99
1.5.2.4	Nanotubes de carbone.....	101
2	PROFIL TOXICOLOGIQUE DES NANOPHYTOMEDICAMENTS	103
2.1	LES CARACTERISTIQUES DES NANOPARTICULES A L'ORIGINE DE LEUR TOXICITE	103
2.2	LES MECANISMES DE TOXICITE	104
2.2.1	Induction du stress oxydatif	104
2.2.2	Interaction nanoparticules- biomolécules	104
2.2.3	Induction d'un processus inflammatoire	105
2.2.4	Génotoxicité	105
3	QUESTIONS ETHIQUES, IMPACT SOCIAL ET ASPECTS REGLEMENTAIRES	
	DES NANOPHYTOMEDICAMENTS	105
3.1	QUESTIONS ETHIQUES RELATIVES A LA NANOMEDECINE.....	105
3.2	RISQUES ET INCERTITUDES ASSOCIES AUX NANOPARTICULES.....	106
3.3	LE RISQUE DE CECITE MORALE	107
3.4	L'ETHIQUE SOCIALE DANS LES SYSTEMES DE SANTE PUBLIQUE.....	107
3.5	ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	107
	CONCLUSION.....	111
	BIBLIOGRAPHIE	
	RESUME	

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU: 5- fluoro-uracil

ABTS: (2,2-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acide)

ADN : Acide désoxyribonucléique

AE: Aloe emodine

AFM : Atomique force microscopy

Ag: Argent

AgNP-MWCNT : Ag nanoparticle- Multiple wellcarbon nanotube

APC: Akebia saponin D-phospholipid complex

ARN: Acide ribonucléique

AUC: Area Under the Curve

AXT: Axitinib

BBH: Biopolymer-based hydrogels

BBN: Biopolymer-based nanocarrier

BDC: Biopolymer drug conjugate

BDNF: Brain derived neutrophic factor

BHE: Barrier hématoencéphalique

BRB : Berberine

CA : Carboplatine

CD: cellule dendritique

CL : Chromatographie liquide

CMB: Concentration maximale bactéricide

c-Met : Facteur de transition mésenchymateuse-épithéliale

CMI: Concentration minimale inhibitrice

Co : Cobalt

CO2:Dioxyde de carbone

CQ: Chitosane-Quercitine

CREB : C-AMP responsive element binding protein

CST: Celastrol

CT : Comité technique

CTAB: Le bromure de cétyltriméthylammonium

CTD: Chlorthalidone

CUR: Curcumine
CVD: Chemical vapordeposition
CYP3A: Cytochrome P450 3A4
DADS: Diallyldisulfide
DDPH: 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle
DSC: Differentialscnningcolorimetry
EE: Efficacité d'encapsulation
EFSA: European Food Safety Authority
EGCG: Epigallocatecine-3-gallate
ELP: Elastin-likepeptide
ENM: Electrospunnanofiber membrane
EPR: Enhanced permeability and retention
ERSS : Expansion rapide des solutions supercritiques
Ex: Exemple
FDA: Food and Drug Administration
Fe: Fer
FFF: Field Flow Fractionation
FTIR: Fourier transform infrared spectroscopy
GLUT4: Insulin- sensitive glucose transpoter
GUV: Giant UnilamellarVesicles
H2O2: Peroxyde d'hydrogène
HHP: Homogénéisation Haute Pression
HLB: Hydrophilic-lipophilic Balance
HPLC: High performance liquid chromatography
HSP70: Heat shock proteins
ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1
IMAO : Inhibiteurs des monoamines oxydases
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ISO: International Organization for Standardization
J-C: Jésus christ
KAV: Kavaine
KHz: kilohertz
LDC: Lipid drug conjugate
LDE: Laser doppler electrophoresis

LDL: Low density lipoprotein
L-SMEDDS: Liquide-Self micro-emulsifying Drug Delivery System
LUV : Large Unilamellar vesicles
LYP-1: Lymphomatoïd papulosis 1
M : Mètre
MC : Micelle
MDR : Multidrug resistance protein
MEB : Microscopie électronique à balayage
Min : Minute
MLV : Multi-LamellarVesicles
MMP-2 : Matrix metallo-protéïnases
MSN : Mesoporous Silica Nanoparticle
MTT: 3-(4,5dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide
MWCNT: Multiple wellcarbon nanotube
MWCNT-CA: Multiple wellcarbon nanotube-Carboplatine
Ni: Nickel
NLC: Nanostructured Lipid Carriers
Nm: Nanomètre
NNI: National Nanotechnology Initiative
NPs : Nanoparticules
NPM : Nanoparticules magnétiques
NS : Nanosphère
NTA : Nanoparticles Tracking Analysis
NTC : Nanotube de carbone
NTT : Novel Therapeutic Technologies
ORI: Oridoinine
PAF : Facteur d'activation plaquettaire
PAMAM : Polyamidoamine
PBN : Pure biopolymer nanoparticules
PC : Phosphatidylcholine
PCL : Polycaprolactone
PCM : Polarizable continuum model
PCS : Photon CorrelationSpectroscopy
PDT : photodynamictherapy

PE : Phosphatidyléthanolamine
PEG : Polyéthylène glycol
PEI : Polyéthylèneimine
PEO : Peroxyde d'éthylène
PGA : Polyglycolic acid
PH : Potentiel hydrogène
PL : Plumbagine
PLA: Polylactic acid
PLGA: Polylactic-*co*-glycolic acid
PLLA: Poly (l-lacticacid)
PPI: polypropylèneimine
Ppm : parties par million
PPM : Pegylépericymarine
PPO : Peroxyde de propylène
PS : Photosensibilisateur
PTT : photo thery therapy
PTX : Paclitaxel
PVP: Polyvinylpyrrolidone
REFs : Références
ROS: Reactive oxygen species
SEM: Scanning Electron Microscopy
SIRT1: silent information regulator 1
SLN: Solid Lipid Nanoparticles
SMEDDS: Self Micro-emulsifying Drug Delivery System
SNC: Système nerveux central
SNEDDS: Self Nanoemulsifying Drug Delivery System
SPION: Superparamagneticironoxidenanoparticles
S-SMEDDS: Solid-Self micro-emulsifying Drug Delivery System
STM: Scanning Tunneling Microscope
SUV: Small UnilamellarVesicles
SWCNT: Singelwellcarbon nanotube
TDM: Tomodensitométrie
THQ : Thymoquinone
TRP-2 : Tyrosinase-relatedprotein

UPLC/SM : Chromatographie liquide ultraperformante/ Spectroscopie de masse

UV : Ultra-violet

VCAM- 1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

WTEC: world technology evaluation center

XRD: X-ray diffractometry

Zn : Zinc

µm : Micromètre

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Visualisation de l'échelle nanométrique.....	5
Figure 2 : Schématisation des approches de fabrication « bottom-up et Top down ».....	10
Figure 3 : Nanomédicaments disponibles sur le marché.....	14
Figure 4 : Illustration schématique du diagnostic du cancer et de la thérapie avec des nanoparticules.....	16
Figure 5 : Représentation schématique de la méthode émulsification-évaporation de solvant.....	26
Figure 6 : Représentation schématique de la méthode de relargage.....	27
Figure 7 : Représentation schématique de la méthode de coacervation.....	28
Figure 8 : Représentation de la structure des différents types de liposomes.....	38
Figure 9 : Différences entre un transférosomes et un liposome.....	41
Figure 10 : Schéma comparatif d'un éthosome et d'un liposome.....	43
Figure 11 : Représentation schématique d'un niosome.....	46
Figure 12 : Différence entre un phytosome et un liposome.....	51
Figure 13 : Représentation schématique de la structure des cubosomes.....	53
Figure 14 : Illustration d'une micelle à noyau hydrophobe.....	56
Figure 15 : Structure de la nanoémulsion [A] émulsion de type huile dans eau (h / e), [B] émulsion de type eau dans huile (w / h).....	59
Figure 16 : Représentation schématique d'une SLN.....	62
Figure 17 : Comparaison entre la structure des SLN et des NLC.....	66
Figure 18 : Représentation schématique de nanoparticules LDC.....	68
Figure 19 : Illustration schématique d'APC-SNEDDS dissous dans de l'eau distillée. APC: Complexe Akebia saponine D-phospholipide.....	70
Figure 20 : Méthode de préparation des SMEDDS.....	74
Figure 21 : Représentation schématique de la structure des dendrimères.....	77
Figure 22 : Illustration représentant une nanosphère chargées de composés actifs.....	79

Figure 23 : Schéma comparatif entre une nanocapsule et une nanosphère	81
Figure 24 : Structure des polymèresomes	83
Figure 25 : Schéma d'un nanogel	84
Figure 26 : Méthodes de libération des constituants des nanogels	85
Figure 27 : Schéma illustrant le principe du dispositif d'électrofilage pour la production de nanofibres	87
Figure 28 : Illustration schématique d'une nanoparticule à base de chitosane	90
Figure 29 : Illustration schématique d'un hydrogel à base de biopolymère	91
Figure 30 : Illustration schématique de la structure d'une nanoparticule de silice mésoporeuse	99
Figure 31 : Schéma des différentes formes de nanotube de carbone	101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Quelques exemples d'applications des nanomatériaux et nanotechnologies dans différents domaines	7
Tableau II : Classification des nanoparticules les plus utilisées en nanomédecine.....	9
Tableau III : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des liposomes.....	40
Tableau IV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des transférosomes. ...	42
Tableau V : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des systèmes d'administration éthosomiques.....	45
Tableau VI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des niosomes.....	48
Tableau VII : Applications thérapeutiques des différents phytosomes	52
Tableau VIII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des cubosomes.	55
Tableau IX : Formulations à base de plantes chargées dans des micelles.	58
Tableau X : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanoémulsions.....	61
Tableau XI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des SLN.	64
Tableau XII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des NLC.	67
Tableau XIII : Formulations à bases d'extraits de plantes chargées dans des LDC.	69
Tableau XIV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des SNEDDS.	72
Tableau XV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des SMEDDS.	76
Tableau XVI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des dendrimères.	78
Tableau XVII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanosphères. ...	80
Tableau XVIII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanocapsules. ...	82
Tableau XIX : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des systèmes de nanogel.	86
Tableau XX : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanofibres.	88
Tableau XXI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des BBN.....	92
Tableau XXII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des NPs métalliques.	95

Tableau XXIII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des NPM.	98
Tableau XXIV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des MSN.	100
Tableau XXV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanotubes de carbone.	102

GLOSSAIRE

Alcaloïde : substance organique d'origine végétale, contenant au moins un atome d'azote dans la molécule.

Allopathique : relatif à l'allopathie, médecine classique.

Amorphe : substance dans laquelle les atomes ne respectent aucun ordre à moyenne et grande distance, ce qui la distingue des composés cristallisés.

Amphiphile : molécule en général organique portant à la fois un groupement hydrophile et un groupement hydrophobe.

Angiogenèse : processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.

Anti-apoptotique : substance qui inhibe l'apoptose.

Antimitotique : substance qui inhibe certaines phases de la mitose et empêche ainsi la multiplication des cellules.

Antiprolifératif : substance qui inhibe la prolifération cellulaire.

Apoptose : processus physiologique de mort cellulaire programmée.

Aptamère : oligonucléotide synthétique, le plus souvent un ARN qui est capable de fixer un ligand spécifique et parfois de catalyser une réaction chimique sur ce ligand.

Bio adhésivité : ensemble des phénomènes physico-chimiques qui se produisent lorsque l'on met en contact intime deux matériaux.

Biocompatibilité : capacité d'un biomatériau à remplir une fonction spécifique avec une réponse appropriée de l'hôte.

Biodisponibilité : proportion d'une substance qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

Cellule de kupffer : macrophages propres au foie notamment au lobule hépatique où elles sont très nombreuses, jusqu'à environ 30 %.

Cellules dendritiques : cellules du système immunitaire qui présentent des prolongements cytoplasmiques dont le rôle est la présentation des antigènes.

Chitosane : substance dérivée de la chitine, un polysaccharide composé de la distribution aléatoire du D-glucosamine et du N-acétyl-D-glucosamine.

Clairance : volume de solution totalement épuré par unité de temps.

Coacervation : phénomène de séparation en deux phases de certaines solutions macromoléculaires.

Cochléaire : relatif à la cochlée, partie de l'oreille interne enroulée en spirale, contenant les terminaisons du nerf auditif.

Colloïdale : solution qui a les propriétés d'un colloïde.

Colloïde : substance constituée de fines particules qui ont chacune une charge électrique de même signe.

Concentration minimale bactéricide (CBM) : concentration antibactérienne minimale entraînant la mort bactérienne.

Concentration minimale inhibitrice (CMI) : plus faible concentration d'un médicament qui empêche la croissance visible de bactéries.

Encapsulation : action d'enfermer une substance dans une capsule.

Extravasation : épanchement d'un liquide organique (sang, urine) dans les tissus.

Fibroblaste : cellule jeune, peu différenciée, du tissu conjonctif.

Flavonoïde : pigment végétal de la famille des polyphénols qui sont responsables de la coloration des fleurs et des fruits.

Hétéroside : molécule née de la condensation d'un sucre et d'une substance non glucidique.

Hydrophile : composé ayant une affinité pour l'eau et a tendance à s'y dissoudre.

Hydrophobe : substance souvent lipophile insoluble dans l'eau.

Immunogénicité : capacité à induire une réaction immunitaire.

Index thérapeutique : rapport entre la dose létale 50 et la dose efficace 50.

Inflammasome : complexe protéique oligomérique impliqué dans l'immunité innée.

Isotrope : présente les mêmes propriétés dans toutes les directions.

Lyophilisation : dessiccation d'un produit préalablement congelé, par sublimation. Le solvant sublimé est généralement de l'eau, mais ce peut être également un alcool. (anciennement cryodessiccation)

Mono oléine : ester de l'acide oléique et du glycérol.

Mucine : substance semi-fluide élaborée par le tissu muqueux et qui se trouve dans le mucus.

Mucoadhésion : adhésion entre deux matériaux dont l'un au moins est une surface muqueuse.

Nutraceutique : produit fabriqué à partir de substances alimentaires, mais rendu disponible sous différentes formes galéniques (comprimé, gélule, etc.).

Observance : respect des prescriptions d'un médecin.

Opsonine : protéine soluble du sang qui se fixe sur les bactéries et en facilite la phagocytose par les globules blancs.

Oponisation : processus biochimique par lequel une molécule recouvre la membrane d'une cellule cible pour favoriser sa phagocytose.

Pégylation : technique de modification de composés ou supports par des chaînes polymériques d'EthyleneGlycol (PEG).

Périneurale : qui est situé autour d'un nerf.

Pharmacochimie : version moderne de la chimie thérapeutique qui a pour objet la conception et la synthèse de molécules à visées thérapeutiques.

Pharmacographe : spécialiste en pharmacognosie.

Phytantriol : alcool aliphatique utilisé dans les produits cosmétiques et comme additif alimentaire.

Phytomédicament : médicament dont le principe actif provient d'une plante entière ou d'une partie de cette plante.

Poloxamère : copolymère non-ionique à trois blocs de polyéthylène glycol et polypropylène glycol.

Polymère : grosse molécule formée par l'enchaînement de monomères.

Principe actif : substance qui possède des propriétés thérapeutiques.

Promédicament : substance médicamenteuse dont le principe actif a besoin d'être transformé par les enzymes situées dans les cellules (du foie, essentiellement) pour avoir une action thérapeutique efficace.

Tensioactif : composé qui modifie la tension superficielle entre deux surfaces.

Vectorisation : contrôler la distribution d'un principe actif vers une cible en l'associant à un vecteur.

INTRODUCTION

La nanotechnologie a trouvé de nombreuses applications en santé désignées sous le terme général de nanomédecine. Le champ d'application en matière de santé est aussi diversifié que prometteur, que ce soit dans la perspective de mieux exploiter des principes actifs connus ou pour mettre au point des façons radicalement nouvelles d'aborder le traitement et le diagnostic des pathologies. Les défis qui s'imposent aux scientifiques, médecins, et pharmaciens avec l'avènement de cette nouvelle discipline sont innombrables. Des nouveautés à la fois techniques et conceptuelles s'offrent à la réalisation dans le but de rendre la pratique médicale plus sûre, plus personnalisée et moins invasive. Cela passe par un diagnostic précoce pour une médecine personnalisée, à la fois précise, efficace et à moindre coût mais aussi par des nanoparticules permettant une imagerie d'extrême précision, ou guidant les principes actifs directement jusqu'à leur cible. L'évitement, par toutes ces techniques, des effets secondaires et indésirables est aussi l'un des buts recherchés. Dans le cadre de la thérapie, le recours aux nouveaux systèmes de délivrance développés en nanomédecine pour la vectorisation d'extraits de plantes ou de principes actifs naturels représente une solution potentielle pour résoudre les problématiques qui auparavant entravaient la mise en forme galénique des phytoconstituants et leur utilisation en clinique. L'engouement suscité par ces nouveaux systèmes et le fait qu'ils s'insèrent dans un champ de recherche encore en construction nous ont poussées à approfondir le sujet. A ce titre, nous avons jugé nécessaire de répondre à la problématique suivante : Où en est donc l'état de la recherche quant à l'utilisation des nouveaux systèmes de délivrance pour véhiculer des extraits de plantes ?

Notre revue s'inscrit dans la lignée d'études recensant les travaux théoriques ou empiriques dans le domaine de la nanomédecine et plus particulièrement celui des nouveaux systèmes de délivrance pour la vectorisation des extraits de plantes. Nous nous appuyons sur une revue de littérature des articles parus dans les principales revues internationales à comité de lecture ayant publié sur le sujet comme le « International journal of nanomédecine », le « International journal of pharmaceuticals », le « Journal of drug delivery science and technology » ainsi que des livres comme « Nanopharmaceutics, concept to clinic », « Functional bionanomaterials », « Natural polymer drug delivery systems ».

Les principaux critères de sélection ont été : (1) avoir été publié entre 2000 et 2021 ; (2) être un texte théorique ou empirique réputé de qualité (par exemple, avoir été publié dans

une revue à comité de lecture) ; (3) être étroitement lié au thème d'étude. Pour cela, les articles ont été sélectionnés selon un processus méthodologique qui combinait une recherche électronique et une analyse manuelle. Tout d'abord, nous avons eu recours aux outils électroniques (bases de données comme « science direct », « scopus », « pubmed », « springerlink », et moteurs de recherche tels que « Google Scholar ») pour identifier les articles qui sont associés aux mots clés relatifs à notre sujet tels que : « nanomédecine », « nanoparticules », « nouveaux systèmes de délivrance », « nanophytomédecine », « herbal drug delivery system ». Puis, nous avons réalisé une analyse détaillée des références citées dans les articles, complété la bibliographie produite par les principaux auteurs sur le thème et révisé les numéros récents des principales revues qui avaient publié sur le sujet afin d'identifier les articles et chapitres de livres qui, malgré leur intérêt, n'avaient pas été identifiés électroniquement. Si nous pouvons difficilement prétendre à l'exhaustivité, nous pensons pouvoir affirmer que cette revue de littérature inclut une part significative de la production académique internationale sur notre thème d'étude.

Dans le premier chapitre de notre revue nous avons tenu à introduire la nanotechnologie et définir quelques notions la concernant, puis donner un aperçu sur la nanomédecine et de ces différentes applications qu'elles soient effectives où réalisables dans un avenir proche. Le deuxième chapitre quant à lui est divisé en deux parties. La première est un rappel sur la phytothérapie et la deuxième donne une vue d'ensemble sur l'émergence de la nanophytomédecine allant des nouveaux systèmes de délivrance mentionnés dans la littérature, aux différentes questions sur la toxicité et l'éthique soulevées par cette nouvelle discipline. Enfin, notre travail est clôturé par une conclusion.

Objectifs

L'objectif principal de cette revue est de rassembler les différentes études décrites dans la littérature sur l'utilisation des nanoparticules comme nouveaux systèmes de délivrance d'extraits de plantes et leur intérêt dans l'amélioration de leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques pour l'optimisation de leurs effets thérapeutiques.

L'objectif secondaire de notre revue est de donner un aperçu sur la nanomédecine et de décrire ses applications actuelles et futures.

PREMIER CHAPITRE
DE LA NANOTECHNOLOGIE À LA NANOMEDECINE

1 La nanotechnologie : généralités

1.1 Historique et définitions

Le XX^{ème} siècle, appelé aussi le siècle de la science et de la technologie, a apporté des avancées incroyables et des changements sans précédent dans toutes les disciplines et a vu la naissance du concept de la « Nanotechnologie ».

En 1959, Richard P. Feynman dans son discours « There's plenty of Room at the Bottom » [1] devant l'*American Physical Society*, incite les scientifiques à construire des dispositifs à l'échelle atomique et à manipuler des objets minuscules pour stocker les informations. Pour ce qui est du terme « nanotechnologie » il n'a été créé qu'en 1974 par l'universitaire japonais Norio Tanugachi et c'est Eric Drexler qui l'a popularisé en 1986 dans un essai célèbre récemment traduit en français sous le titre « Engins de création ». Cependant, la nanotechnologie ne connaît son véritable essor qu'après la découverte en 1981 du microscope à effet tunnel (STM : Scanning Tunneling Microscope) par Gerd Binnig et Heinrich Rohrer [2]. Cette invention ouvre dès lors un très vaste champ d'investigation scientifique au niveau atomique et a permis l'évolution rapide de la recherche dans cette discipline.

La nanotechnologie, dont le préfixe «nano» provient du grec *νανος*/nanos «nain» et qui fait référence à une taille de particules de l'ordre du nanomètre (nm), soit un milliardième de mètre (10^{-9} m), est une discipline pratique, qui permet le design, la production et l'application des systèmes et objets par contrôle de la forme et de la taille à l'échelle nanométrique. Pour mieux situer cette échelle, le comité technique (CT) 229 de l'ISO l'a défini comme s'étendant approximativement de 1 nm à 100 nm. La limite inférieure de 1 nm a été ajoutée pour éviter l'inclusion d'atomes et de petits objets dans la définition. Toutefois, il a fallu ajouter le terme approximativement car sans, la définition aurait exclu les fullerènes, composés de carbone (C60) en forme de ballon de football, dont la taille est inférieure à 1 nm et qui sont considérés comme le point de départ de tous les nanomatériaux carbonés mais aussi de tous les programmes nano. Ces limites restent approximatives et il est difficile d'en déterminer les bornes [3] (figure 1).

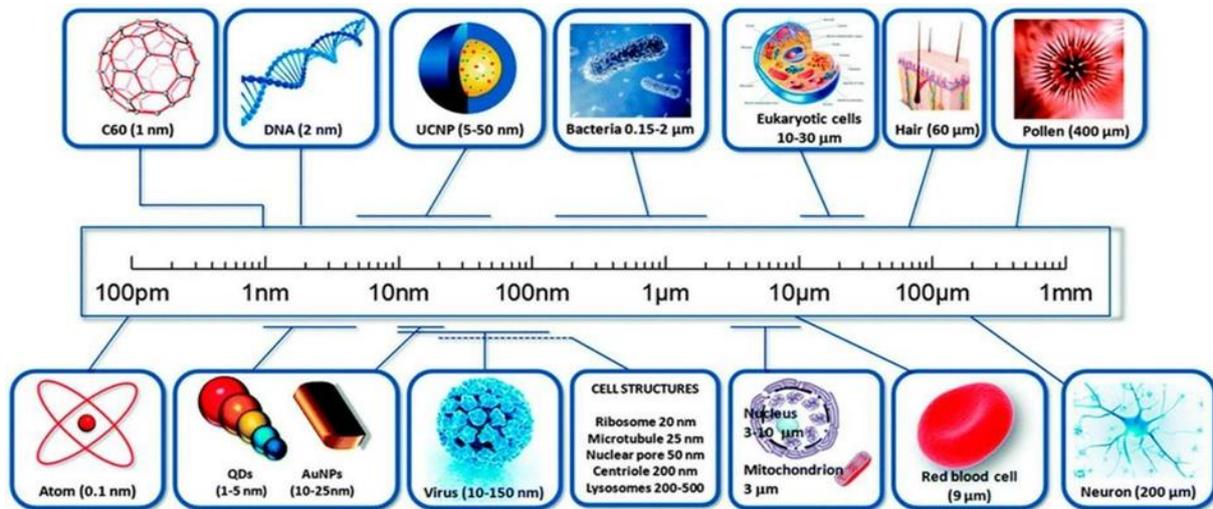


Figure 1 : Visualisation de l'échelle nanométrique [4].

Plusieurs chercheurs semblent être en désaccord sur la manière de définir la nanotechnologie. Par conséquent, plusieurs définitions peuvent être trouvées à la fois dans la littérature populaire et scientifique, dont :

- Le programme de la *National Nanotechnology Initiative* (NNI) lancé par le président Bill Clinton en 2001, définit la nanotechnologie comme « *la compréhension et le contrôle de la matière à l'échelle nanométrique, à des dimensions d'environ 1 à 100 nanomètre, à laquelle des phénomènes uniques permettent de nouvelles applications. Comprenant les sciences, l'ingénierie et la technologie, les nanotechnologies incluent la mesure, l'imagerie, la modélisation et la manipulation de la matière à cette échelle de grandeur* » [5].
- L'union européenne, dans le cadre de la réglementation et de la recherche autour des nanotechnologies, définit les nanomatériaux et non les nanotechnologies. Sont compris dans ce cadre les matériaux naturels, formés accidentellement ou manufacturés et dont au moins une dimension externe se situe entre 1 et 100 nm. Selon l'autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority ou EFSA), la nanotechnologie est un « *domaine des sciences appliquées et des technologies impliquant le contrôle de la matière à l'échelle atomique et moléculaire en deçà de 100 nanomètre* » [6].
- Le rapport du WTEC11 propose la définition suivante : « *la nanotechnologie est le contrôle de la matière à l'échelle nanométrique, au niveau atomique et moléculaire, située dans un ordre de grandeur allant de 1 à 100 nm, afin de créer des matériaux, des composants et des systèmes ayant des propriétés et des fonctions fondamentalement nouvelles en raison de leur petite structure* » [7].

Pour mieux comprendre les développements qui ont été faits dans le domaine de la nanotechnologie, nous allons donner un bref aperçu des propriétés de la matière à l'échelle nanométrique et ses différents domaines d'applications.

1.2 Propriétés de la matière à l'échelle nanométrique

Les découvertes et applications de la nanotechnologie dépendent étroitement des propriétés exceptionnelles de la matière à l'échelle nanométrique. Cet énorme potentiel d'innovation est possible du fait qu'à cette échelle les propriétés de la matière peuvent être radicalement différentes. Changer de taille va donc entraîner une modification de leur comportement avec des conséquences directes sur leurs propriétés. À ce niveau les atomes sont plus accessibles et ainsi la nanoparticule est rendue plus active ce qui signifie plus d'utilités et plus d'applications. Les nanomatériaux représentent un « type différent de petit » et ne suivent plus la physique newtonienne mais plutôt la mécanique quantique. Diverses propriétés physicochimiques [8], [9] telles qu'une grande surface spécifique, une résistance mécanique [10], un magnétisme plus important [11], une activité optique différente [12] et une réactivité chimique améliorées font des nanoparticules (NPs) des candidats uniques et appropriés pour diverses applications [13].

1.3 Domaines d'applications de la nanotechnologie

Des travaux de recherche et de développement sont en pleine expansion en nanotechnologie. L'application de cette dernière est de plus en plus importante et touche plusieurs domaines dont l'énergie, l'information et les communications en passant par la médecine (Tableau I) [14].

Nous développerons dans ce qui va suivre son application au secteur médical.

Tableau I : Quelques exemples d'applications des nanomatériaux et nanotechnologies dans différents domaines [14].

SECTEURS D'ACTIVITES	SECTEURS D'APPLICATIONS ACTUELLES ET POTENTIELLES
Automobile, aéronautique, et aérospatial	Matériaux renforcés et plus légers ; peintures extérieures avec effets de couleur, plus brillantes, anti-rayures, anti-corrosion et anti-salissures ; capteurs optimisant les performances des moteurs ; détecteurs de glace sur les ailes d'avion ; additifs pour diesel permettant une meilleure combustion ; pneumatiques plus durables et recyclables, etc.
Electronique et communications	Mémoires à haute densité et processeurs miniaturisés ; cellules solaires ; bibliothèques électroniques de poche ; ordinateurs et jeux électroniques ultra-rapides ; technologies sans fil ; écrans plats, etc.
Agroalimentaire	Emballages actifs ; additifs : colorants, anti-agglomérants, émulsifiants, etc.
Chimie et matériaux	Pigments ; charges ; poudres céramiques ; inhibiteurs de corrosion ; catalyseurs multi-fonctionnels ; textiles et revêtements anti-bactériens et ultra-résistants, etc.
Construction	Ciments autonettoyants et anti-pollution, vitrages autonettoyants et anti-salissures ; peintures ; vernis ; colles ; mastics, etc.
Pharmacie et santé	Médicaments et agents actifs ; surfaces adhésives médicales anti-allergènes ; médicaments sur mesure délivrés uniquement à des organes précis ; surfaces biocompatibles pour implants ; vaccins oraux ; imagerie médicale, etc.
Cosmétique	Crèmes solaires transparentes ; pâtes à dentifrice abrasives ; maquillage avec une meilleure tenue, etc.
Énergie	Cellules photovoltaïques nouvelle génération ; nouveaux types de batteries ; fenêtres intelligentes ; matériaux isolants plus efficaces ; entreposage d'hydrogène combustible, etc.
Environnement et écologie	Diminution des émissions de dioxyde de carbone ; production d'eau ultrapure à partir d'eau de mer ; pesticides et fertilisants plus efficaces et moins dommageables ; analyseurs chimiques spécifiques, etc.
Défense	Détecteurs d'agents chimiques et biologiques ; systèmes de surveillance miniaturisés ; systèmes de guidage plus précis ; textiles légers et qui se réparent d'eux-mêmes, etc.

2 La nanomédecine

2.1 Définition de la nanomédecine

La nanomédecine est définie comme étant l'application de la nanotechnologie à la santé et aux sciences biomédicales. Elle exploite les propriétés physico-chimiques et biologiques nouvelles et améliorées des matériaux à l'échelle nanométrique pour le diagnostic et le traitement des maladies. La fondation européenne de la science définit le domaine de la nanomédecine comme suit : « *la science et la technologie du diagnostic, du traitement et de la prévention des maladies et des blessures traumatiques, du soulagement de la douleur et de la préservation et de l'amélioration de la santé humaine en utilisant des outils moléculaires et des connaissances moléculaires du corps humain.* » [15], [16].

2.2 Les nanoparticules

2.2.1 Définition des nanoparticules

La définition des nanoparticules est imprécise, plusieurs définitions ont été données pour ce terme. Le CT 290 de l'ISO les définit comme étant des nano-objets ayant les 3 dimensions externes à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire approximativement entre 1 nm et 100 nm [17]. Cependant, les nanotubes de carbones par exemple, qui ont uniquement 2 dimensions à l'échelle nanométrique n'entrent pas dans cette définition. D'autres leur attribuent celle des nano-objets, c'est-à-dire un assemblage de quelques centaines à quelques milliers d'atomes, formant un objet dont au moins une dimension est comprise entre 1 nm et 100 nm [17]. Certains auteurs utilisent plutôt le terme « nanomatériaux ». À ce jour, il n'y a aucun consensus sur la définition des nanomatériaux, et la diversité des domaines d'application a fait qu'il en existe une multitude. La commission européenne lance en 2011 une consultation et propose une recommandation, à appliquer en Europe, lorsqu'il s'agit d'implémenter des réglementations quant à l'utilisation des nanomatériaux, et les définit comme suit : Un nanomatériau est « *un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé¹ contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50%*

¹ Un matériau manufacturé est un matériau produit intentionnellement pour avoir des propriétés et des caractéristiques spécifiques de l'échelle nanométrique.

des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plus de leurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm. » Néanmoins, les fullerènes, les flocons de graphène et les nanotubes de carbone à paroi simple présentant une ou plusieurs dimensions externes inférieures à 1 nm sont à considérer comme des nanomatériaux [6].

L'ISO quant à elle les définit comme étant des matériaux ayant une dimension externe à l'échelle nanométrique ou possédant une structure interne ou une structure de surface à cette même échelle. Ce terme général englobe les nano-objets et les matériaux nanostructurés [17]. Il convient de signaler qu'il existe aussi des nanoparticules naturelles produites par exemple lors d'éruptions volcaniques et des nanoparticules formées accidentellement appelées particules ultrafines [18].

2.2.2 Classification des nanoparticules

Les nanoparticules sont une classe très hétérogène. Il existe donc plusieurs façons de les répertorier. La classification proposée dans notre travail (Tableau II) est un exemple, mais elle n'est pas unique et ne s'applique pas à toutes les situations. Les nanoparticules qui y sont citées sont les plus utilisées en nanomédecine.

Tableau II : Classification des nanoparticules les plus utilisées en nanomédecine.

Organiques		Inorganiques
Lipidiques	Polymériques	
Liposomes Transférosomes Ethosomes Niosomes Micelles Nanoémulsions Nanoparticules lipidiques solide Supports lipidiques nanostructurés Les nanoparticules conjugués lipide-médicament SNEDDS SMEDDS Cubosomes	Dendrimères Nanosphères Nanocapsules Polymèresomes Nanogels Biopolymères	Nanoparticules métalliques Nanoparticules magnétiques Nanoparticules de silice mésoporeuse Nanotubes de carbone Nanofibres

2.2.3 Approche de production des nanoparticules

Les chercheurs abordent différentes stratégies pour obtenir des nanomatériaux. Ces méthodes de fabrication sont en constante évolution, on distingue deux approches générales : l'approche top down et l'approche bottom up.

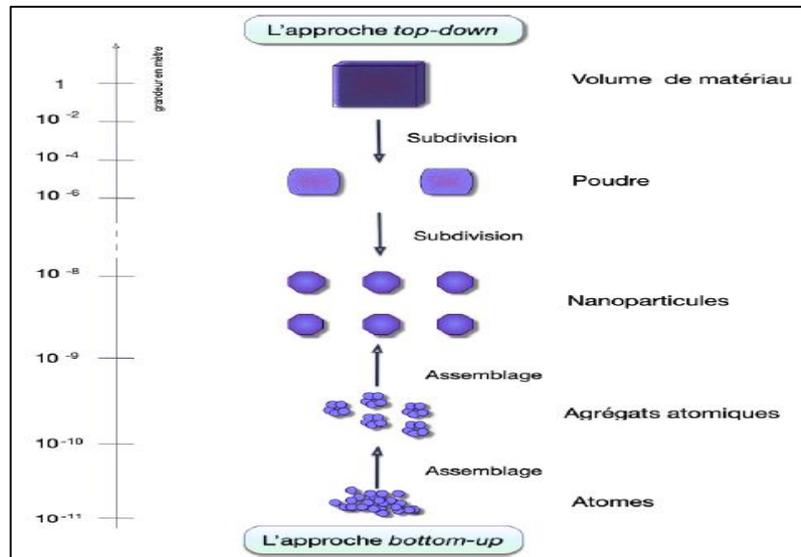


Figure 2 : Schématisation des approches de fabrication « bottom-up et Top down » [18].

2.2.3.1 Approche top down

Appelée aussi approche descendante, elle consiste à fractionner la matière jusqu'à l'obtention des nanomatériaux d'intérêt souhaités. C'est une technique de miniaturisation dérivée de l'industrie de la microélectronique, où on utilise la lithographie². Cette approche fait appel à des méthodes mécaniques telles que la mécano-synthèse ou broyage à haute énergie, et l'homogénéisation à haute pression, etc [19].

2.2.3.2 Approche bottom up

Approche bottom up ou approche ascendante, elle consiste à construire atome par atome ou molécule par molécule, des objets de taille nanométrique. C'est la démarche inverse mais complémentaire à l'approche top down. Elle s'inspire de l'auto-assemblage suivi par la nature [19], [20]. La polymérisation est l'une des méthodes faisant partie de ce concept.

² Technique d'impression permettant de reproduire un motif créé sur une résine ou un polymère en nanostructurant la surface.

2.3 Applications de la nanomédecine

2.3.1 Diagnostic et prédiction

Le diagnostic est une étape critique de la prise en charge médicale. Il doit pouvoir être précis, rapide, fiable, le moins invasif possible, et idéalement peu coûteux. La nanomédecine offre de nouvelles possibilités dans ce domaine telles que des marqueurs plus spécifiques et plus performants pour l'imagerie médicale, des biocapteurs d'une grande précision, des nanobiopsies très peu invasives, et des laboratoires d'analyses miniaturisés.

2.3.1.1 L'imagerie

L'imagerie médicale est passée d'un rôle marginal dans les soins de santé à un outil de diagnostic essentiel au cours des 25 dernières années. À l'origine, les techniques d'imagerie ne pouvaient détecter que des changements dans l'apparence des tissus lorsque les symptômes étaient relativement avancés. Plus tard, des agents de contraste ont été introduits pour identifier et cartographier plus facilement le foyer de la maladie. Aujourd'hui, grâce à l'application de la nanotechnologie, les outils d'imagerie et les agents marqueurs/contrastes ont été considérablement affinés à fin de détecter la maladie le plus tôt possible, mais également pour surveiller l'efficacité de la thérapie. La convergence de la nanotechnologie et de l'imagerie médicale ouvre les portes d'une révolution en imagerie moléculaire (également appelée nano-imagerie), conduisant à la détection d'une seule molécule ou d'une seule cellule dans un milieu biologique complexe. Dans le cas de cancer par exemple, les anticorps qui identifient les récepteurs spécifiques qui sont surexprimés par les cellules cancéreuses peuvent être appliqués sur des nanoparticules telles que les oxydes de fer supramagnétiques qui produisent un signal de contraste élevé sur les images obtenues par résonance magnétique (IRM) ou par tomodensitométrie (CT). De même, des particules d'or pourraient être utilisées pour améliorer la diffusion de la lumière pour les techniques d'endoscopie comme les coloscopies [21]–[23].

2.3.1.2 Les biocapteurs

Dans la littérature, un capteur est un dispositif capable de reconnaître une espèce chimique spécifique et de «signaler» la présence, l'activité ou la concentration de cette espèce en solution par un changement chimique [24]. Ils peuvent être sensibles à des anticorps ou à des antigènes, à des acides nucléiques ou à des enzymes. L'intérêt de développer les biocapteurs est d'aboutir à un dispositif analytique rapide de taille réduite, portable, capable de doser directement l'analyte d'intérêt, sans prétraitements ou ajout de

réactifs à l'échantillon [25]. L'alimentation autonome, l'autodiagnostic, le contrôle à distance et la transmission externe des données sont d'autres considérations dans le développement de ces appareils.

La surveillance des molécules en circulation est d'un grand intérêt pour certaines maladies chroniques comme le diabète ou le sida. La mesure continue et intelligente du glucose ou des marqueurs sanguins de l'infection constitue un véritable marché pour les dispositifs implantables. La miniaturisation pour une moindre invasion, combinée à la fonctionnalisation de la surface et à la biologisation des instruments, contribuera à accroître leur acceptation dans le corps. Les nanocapteurs, par exemple utilisés dans les cathéters, fourniront des données aux chirurgiens pour identifier la pathologie / les défauts pour l'élimination ou la correction ultérieure des lésions par nano-manipulation [26].

2.3.1.3 Les laboratoires d'analyse miniaturisés

Les laboratoires sur puce, également appelés Lab on a chip, sont des systèmes qui concentrent sur une seule puce de multiples fonctions de laboratoire. Ils ont actuellement une taille micrométrique mais ils pourraient atteindre une taille nanométrique, proposer des résolutions plus élevées et utiliser des volumes plus réduits d'échantillons. « Les laboratoires sur puce se définissent ainsi comme des microsystèmes implantant une ou plusieurs étapes d'un protocole d'analyse biologique ou chimique ». Le principal intérêt réside dans le domaine du diagnostic *in vitro* qui actuellement est prescrit par un médecin et effectué par un laboratoire. Le laboratoire sur puce permettrait un raccourcissement significatif des délais, l'obtention des éléments du diagnostic rapide *in situ*, la diminution d'erreurs médicales, la possibilité pour le médecin de prendre des décisions très rapides en particulier en médecine d'urgence ou en salle d'opération. Pour oser une comparaison éclairante mais simplificatrice, le procédé ressemble en plus complexe à ce que le grand public connaît actuellement avec les tests de grossesse ou d'ovulation dont le résultat ne nécessite que quelques minute [24], [27], [28].

2.3.1.4 Nano biopsie

Pour le diagnostic, les biopsies permettent de déterminer si une tumeur est bénigne ou maligne. Dans le cas des tumeurs cérébrales, le diagnostic par biopsie s'avère très difficile à réaliser compte tenu de la spécificité et de la fragilité de cet organe. Cependant, la diminution du pouvoir invasif permis par la nanotechnologie offre une alternative dans laquelle une petite quantité de cellules et de molécules est obtenue à partir de la zone cible. Des chercheurs ont

décrit dans la revue intitulée « Nanomédecine, Nanotechnologie en médecine » une nouvelle technique basée sur un stylo endoscopique à motif nano développée pour collecter des protéines et des cellules par adhérence de surface. Ce dernier est inséré à travers le cerveau, ensuite une petite quantité de cellules flottantes et de biomolécules est retirée de la zone cible sans enlever le tissu cérébral [29], [30].

2.3.2 Clinique et thérapie

2.3.2.1 Les nanomédicaments

Il y a un siècle, le scientifique allemand Paul Ehrlich imagina un concept intitulé Magic bullet ou "balle magique" qui servirait à cibler spécifiquement les agents infectieux sans affecter l'hôte. Cette théorie est aujourd'hui possible grâce aux nanomédicaments [31].

Les nanomédicaments sont de nouvelles formes galéniques [32] issues du progrès des nanotechnologies. « *Un nanomédicament est une molécule thérapeutique contenue dans une particule mesurant entre quelques dizaines et quelques centaines de nanomètres*», tel expliqué par Patrick Couvreur, pionnier des nanomédicaments. Pour faire simple, il est composé d'un principe actif et d'un vecteur sous forme de nanoparticules. Les nanomédicaments offrent un système de délivrance prometteur et font face aux problèmes rencontrés avec les médicaments conventionnels, à savoir manque de spécificité, de perméabilité à travers les membranes biologiques, et les nombreux effets indésirables qui en découlent [16]. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, un nanomédicament passe par les mêmes étapes de développement qu'un médicament traditionnel [33].

Voici quelques nanomédicaments disponibles sur le marché:

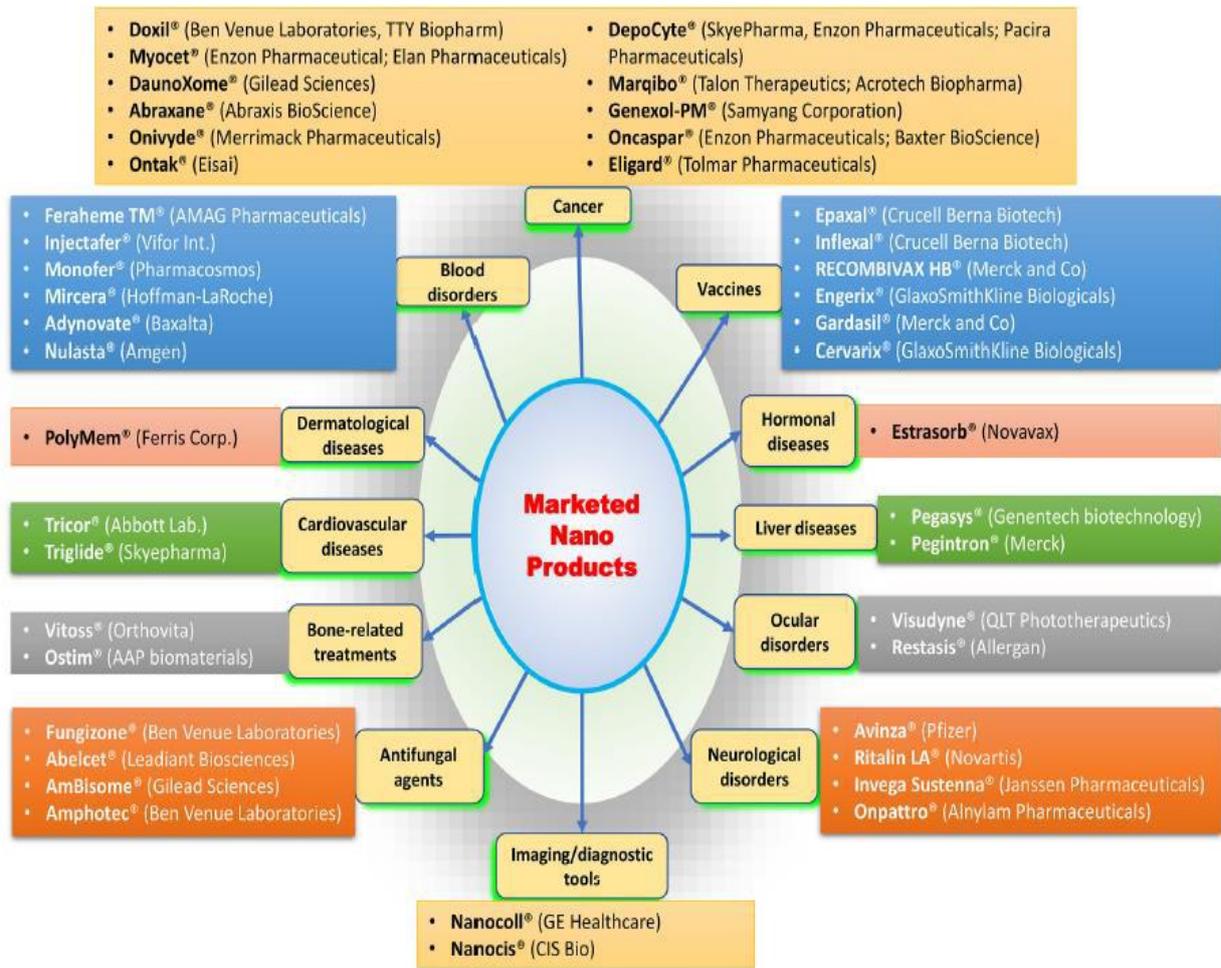


Figure 3 : Nanomédicaments disponibles sur le marché [34].

2.3.2.2 Thérapies et innovations

2.3.2.2.1 Thérapie ciblée

La nanotechnologie est susceptible d'améliorer certaines méthodes d'éradication de tumeurs cancéreuses [35]. Premièrement, le chauffage ou hyperthermie médicale consiste à chauffer une nanoparticule métallique ou magnétique de l'extérieur avec un champ magnétique, voire un laser ce qui conduit à détruire la tumeur dans laquelle a été introduite la nanoparticule [36]. Deuxièmement, la thérapie photodynamique (PDT) qui repose quant à elle sur l'interaction d'un photo sensibilisateur (PS) et d'une source lumineuse, produit des espèces réactives d'oxygène (ROS) responsable de l'activation de différents mécanismes apoptotiques [37]. Cependant, les PS présentent de nombreuses limites telles que leur hydrophobicité qui provoque leur agrégation en milieu biologique [38] et leur toxicité en absence de lumière [39]. Pour satisfaire les nouvelles exigences de l'application de la PDT, les chercheurs se sont tournés vers la nanotechnologie et ont développé de nouvelles stratégies

d'encapsulation dans des nanoparticules qui augmentent davantage la pénétration tissulaire et cellulaire des PS et ainsi l'efficacité de la PDT [38]. Troisièmement, la thérapie la plus prometteuse en nanomédecine contre le cancer est la thérapie photothermique (PTP). Dans cette thérapie sans médicament, les NP utilisées absorbent l'énergie d'une longueur d'onde donnée [40], la transforme en irradiation qui s'accumule dans la tumeur et la brûle de l'intérieur [41].

2.3.2.2.2 Thérapie génique

Les systèmes de délivrance de gènes existants à base de vecteurs viraux ont présenté diverses limitations [42], [43]. Les nanoparticules représentent une alternative innovante dans cette thérapie car elles constituent des véhicules capables de protéger le matériel génétique, de prolonger son temps de circulation et de cibler de façon passive ou active un gène thérapeutique qui viendra compenser le gène malade [44].

2.3.2.2.3 La vaccination

Face aux différents inconvénients des vaccins conventionnels, les chercheurs se tournent vers la nanotechnologie pour la conception de nouveaux vaccins porteurs d'innovations [45]. Les nanoparticules apparaissent alors comme une alternative idéale dans la délivrance d'antigènes ciblant les cellules immunitaires particulièrement les cellules dendritiques (CD) afin d'optimiser et d'orienter la réponse immunitaire [46]. Leur utilisation comme adjuvants permet une exposition continue des antigènes à la surface de la nanoparticule augmentant ainsi l'immunogénicité, et offrant la possibilité de cibler des récepteurs cellulaires spécifiques pour obtenir une réponse immunitaire efficace, ciblée et rapide [47].

2.3.2.2.4 Ingénierie médicale et dispositifs médicaux

La nécessité d'apporter une biocompatibilité aux différents dispositifs médicaux est l'un des défis majeur de l'ingénierie médicale. Pour améliorer cette dernière, les chercheurs se penchent de plus en plus sur la nanotechnologie et tentent notamment d'augmenter la durée de vie des prothèses osseuses par le développement de nanocomposites qui auront une résistance mécanique accrue et, de ce fait, une usure ralentie dans le temps [48]. Les stimulateurs cardiaques, les implants cochléaires et les implants cérébraux existent depuis maintenant quelques années et leur modélisation à l'échelle nanométrique pourrait leur apporter de nouvelles fonctions et propriétés. En effet, l'utilisation de nanoparticules augmenterait la

capacité de traitement des données et de détection en vue de l'élaboration de rétines et de cochlées artificielles, notamment grâce au développement de systèmes nanoélectroniques. Un autre axe de recherche est dédié à la mise au point de membranes dont la caractéristique principale serait d'avoir des propriétés de filtration à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire qu'elles comporteraient des nanopores qui permettraient à des cellules greffées d'assurer leurs fonctions tout en laissant passer les substances essentielles pour le bon fonctionnement de l'organe, mais bloqueraient les anticorps, trop volumineux, pour passer à travers ces nanopores [49]. Le but serait d'éviter le rejet de la greffe par le système immunitaire du patient. Pour finir, la biointégration de nanoparticules métalliques possédant des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires [50] permettrait d'obtenir des biomatériaux à surface antimicrobienne qui éviterait certaines complications et infections liées à leur implantation [49].

2.3.3 La théranostique, techniques combinées

La théranostique est la combinaison du diagnostic et de la thérapie, intégrant le suivi de la pathologie durant ou après le traitement. Les avancées récentes de la recherche en nanomédecine ont abouti à un certain nombre de formulations contenant à la fois des médicaments et des agents d'imagerie dans une seule nanoparticule. En oncologie par exemple, il s'agit d'adresser à la fois un principe actif et un agent de contraste dans le même polymère ou la nanocapsule qui va cibler les cellules tumorales (figure 4) [51]. Les principaux agents utilisés sont l'oxyde de manganèse, l'oxyde de fer, l'or, la silice, les nanotubes de carbone et les points quantiques.

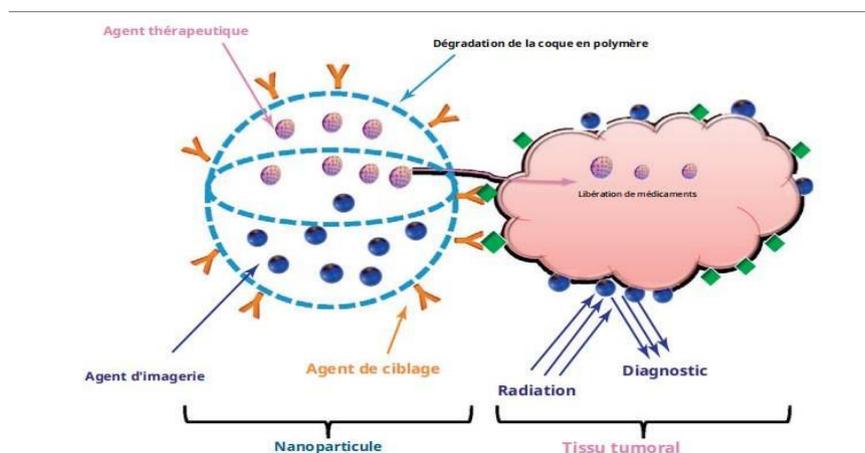


Figure 4 : Illustration schématique du diagnostic du cancer et de la thérapie avec des nanoparticules [51].

2.3.4 Médecine régénérative

La médecine régénérative est le processus de création de tissus vivants et fonctionnels, pour réparer ou remplacer la fonction des tissus ou des organes perdus en raison de l'âge, de la maladie, des dommages ou des anomalies congénitales. Cela se fait soit en stimulant les organes auparavant incapables de guérir par eux-mêmes ou en cultivant des tissus et des organes en laboratoire pour les implanter par la suite en toute sécurité. La régénération des tissus peut être réalisée par la combinaison de cellules vivantes, qui fourniront une fonctionnalité biologique, et de matériaux destinés à constituer une trame complexe à l'échelle nanométrique pour permettre la croissance et la différenciation de cellules restaurant les fonctions physiologiques, tout en étant résorbable par les voies physiologiques après implantation [24], [52]. Les exemples qui reviennent le plus dans la littérature sont la régénération tissulaire et la neuro-ingénierie. Pour la régénération tissulaire, des composés nanométriques ont été proposés et commercialisés dans la reconstruction osseuse et dentaire [23]. Les nanoparticules les plus utilisées dans ce cas sont les nanotubes de carbones et les nanoparticules d'hydroxyapatite [53]. Pour ce qui est de la neuro-ingénierie, deux approches impliquant la nanotechnologie existent : la régénération neuronale et la neuroprothétique. La première se fait par la création de supports pour maîtriser la direction de la pousse cellulaire, et l'addition de molécules de signalisation, comme des facteurs de croissance [24], et la seconde tend, grâce à l'apport de la nanotechnologie, à créer des matériaux de plus en plus petits et réactifs imitant les fonctions biologiques et s'intégrant au système nerveux afin de régénérer les capacités manquantes ou perdues.

DEUXIEME CHAPITRE
NANOMEDECINE APPLIQUEES AUX PLANTES
PARTIE 01 : RAPPEL SUR LA PHYTOTHERAPIE

1 Définition de la phytothérapie

Etymologiquement, le terme « Phytothérapie » est formé de deux racines grecques «Phyton = Plante» et « Therapein = Soigner » qui signifie donc l'art de guérir avec les plantes. Elle peut se définir comme une discipline allopathique qui se base sur les vertus thérapeutiques des plantes et leurs extraits, qu'elles soient utilisées fraîches ou sèches (les feuilles, la tige, les rameaux, les sommités fleuries, l'écorce, les racines, les fruits ou les fleurs, etc.) [54] pour le traitement et la prévention de certains troubles fonctionnels et/ou pathologiques [55].

2 Historique

La médecine par les plantes est l'une des plus anciennes thérapies du monde, comme le démontre de récentes recherches menées par l'université d'Autonne (Espagne) et l'université de York (Royaume-Uni), l'homme de Neandertal aurait été capable d'utiliser les plantes de son environnement à des fins médicinales [56]. Les premiers écrits connus sur l'art de se soigner par les plantes remontant à 3000 ans avant J-C sont gravés sur une tablette d'argile actuellement conservée au British Museum de Londres. Ces derniers furent rédigés par les sumériens et citent l'utilisation de la myrte, le chanvre et le thym en décoction sans qu'ils aient aucune notion de dose, de posologie ou encore de toxicité [57]. En 1550 ans av J-C, le célèbre « papyrus Ebes » représente l'un des plus anciens traités médicaux de la civilisation égyptienne [58] contenant plus de 150 plantes médicinales dont : la figue, le grenadier, le citron, etc. A la différence des tablettes sumériennes, le papyrus aborde la durée du traitement, la dose à administrer et les proportions des plantes utilisées pour la fabrication des remèdes [59]. Cependant, l'évolution de la phytothérapie est marquée par trois grandes périodes principales. Au cours de la période gréco-romaine, Hippocrate fut le premier à parler de médecine comme une science proprement dite et écrivit le « Corpus Hippocratticum » où il répertoria environ 230 drogues telles que le pavot, la menthe, la sauge, etc [60]. Dioscoride, ancêtre des pharmacognostes, a publié en l'an 78 « Materia Medica » qui fut le premier herbier à contenir les dessins de plus de 600 plantes et demeure la référence jusqu'au XVII^{ème} siècle. Galien, troisième acteur de cette époque, s'inspira des travaux d'Hippocrate et instaura la notion de la thérapeutique par les contraires. Il attacha également une grande importance aux modes de préparation des remèdes qui est le point de départ de la pharmacie galénique [61], [62] .

Durant le moyen âge et suite à la chute de l'empire gréco-romain, les connaissances des plantes sont transmises aux savants arabo-musulmans. L'évènement le plus important à

cette époque fut l'individualisation de la profession pharmaceutique et l'apparition de *sayadila* à Bagdad. Cette discipline est alors soumise à des règles strictes définies dans les *grabadins*³ [63], [64]. A cette époque, l'Europe marqua elle aussi l'évolution de l'utilisation des plantes médicinales, l'abbesse Hildegarde Von Bingen (1099-1179) décrit dans son livre "*Liber de Simplicis Medicinæ*" près de 300 plantes [65] servant à traiter divers maux comme les problèmes gastriques, les affections respiratoires et certaines maladies gynécologiques et devient ainsi le précurseur de la phytothérapie moderne [66]. En 1258, Louis IX donna un statut aux apothicaires et proclama qu'ils sont les seuls à pouvoir préparer ou vendre des plantes médicinales. Cependant les nouvelles découvertes surtout celles de l'Amérique en 1492 ainsi que les Indes en 1498 ont été porteuses de nouveautés notamment en plantes et drogues utilisées par ces peuples telles que : Cacao, Thé, Café, etc [67]. Au début du XVI^{ème} siècle, Paracelse, considéré comme le père de la pharmacochimie et fondateur de la toxicologie connu pour sa célèbre citation « *Dosis sola facit venenum* », fut l'un des premiers à vouloir *retirer "l'âme" des végétaux sous forme de "quintessence"*, première notion de principe actif. Au cours du XVII^{ème} siècle, Linné Carl Von a introduit un nouveau système pour nommer et classer les plantes. Depuis, plusieurs travaux de recherches ont suivi et ont permis une meilleure connaissance des propriétés des plantes médicinales [65], [68].

A partir du XIX^{ème} siècle, plusieurs composés actifs ont été isolés notamment le sel de roserne (principe actif de l'opium), la strychnine en 1818 et la quinine en 1820, la voie de la chimie des alcaloïdes était alors ouverte. A cette époque, furent également séparés les premiers hétérosides comme la salicine du Saule [69]. Les avancées de la chimie entraînèrent ainsi la découverte de plusieurs autres substances ayant des activités physiologiques importantes et n'existant qu'à l'état de traces comme : les vitamines [70]. C'est vers 1910 que les premiers succès de la synthèse chimique et les différentes découvertes (par exemple : les vaccins) ont relégué au second plan l'utilisation des substances naturelles. Cependant, au cours de ces dernières décennies, on observe un enthousiasme croissant pour l'utilisation des médicaments à base de plantes réputés pour être moins toxiques et plus sûrs [66], [71].

³ Dans le monde arabe ce mot désigne un ensemble de textes qui régit les préparations pharmaceutiques dont l'équivalent moderne est la pharmacopée)

3 Définition d'une plante médicinale

Pour être reconnue comme « Médicinale », une plante doit être inscrite à l'une des pharmacopées en vigueur. Il existe 546 plantes médicinales inscrites à la pharmacopée française 11^{ème} édition. D'après la X^{ème} version de la pharmacopée française, les plantes médicinales « *sont des drogues végétales dont au moins une de ses parties possède des propriétés médicinales* », en d'autres termes une plante médicinale, contrairement à une plante dite classique, possède des principes actifs appelés drogues végétales responsables d'un effet thérapeutique. Elles peuvent être utilisées à des fins curatives ou préventives à un dosage précis et d'une manière adaptée [71], [72]. Les propriétés des plantes médicinales reposent sur leurs spécificités morphologiques et leurs origines botaniques et biochimiques liées à des voies de biosynthèses inédites donnant des métabolites secondaires généralement sous forme de squelettes carbonés comme les flavonoïdes, alcaloïdes, sesquiterpènes, etc [73]. L'appellation plante médicinale a donc toute sa place dans le monde pharmaceutique sachant qu'une grande partie des médicaments utilisés actuellement sont issus des plantes soit par extraction ou par hémisynthèse [74].

4 Intérêt et place de la phytothérapie en médecine moderne

La phytothérapie présente de nombreux avantages et peut être utilisée comme une thérapie à part entière ou en complément à d'autres thérapies comme la chimiothérapie. En effet, un tiers des médicaments utilisés de nos jours sont issus de plantes médicinales, nous pouvons citer par exemple la morphine extraite du pavot à opium, le tamoxifène provenant de l'if du pacifique ou encore la vinblastine extraite de la pervenche de Madagascar. En plus de jouer un rôle vital dans le bien-être et dans la santé, ces produits naturels, en raison de leur structure chimique, présentent un meilleur profil de sécurité et sont de ce fait facilement acceptés par le grand public et relativement bon marché par rapport aux composés synthétiques. De nos jours, environ 50 % des médicaments approuvés par la FDA sont des composés de plantes ou leurs dérivés et plus de 80% de la population mondiale actuelle en particulier les pays en voie de développement les utilisent comme premier rempart pour lutter contre plusieurs maladies [75], [76].

5 Limites de la phytothérapie

Malgré les nombreux avantages cités précédemment, la formulation de médicaments à base de plantes s'avère difficile à cause de nombreux facteurs en rapport avec les propriétés des composés phytochimiques. La plupart des composés actifs issus des plantes ont une faible

solubilité dans l'eau et par conséquent une faible biodisponibilité au niveau du site cible. De plus, la nécessité d'utiliser des doses relativement élevées pour atteindre un effet thérapeutique pourrait en contrepartie provoquer des effets indésirables à une concentration dite toxique. Un autre paramètre est également à prendre en compte : la taille moléculaire élevée de ces extraits de plantes et leurs dérivés limitent non seulement leur extraction mais également leur absorption. Ces caractéristiques les rendent incapables de traverser les membranes lipidiques, ce qui entraîne une perte de biodisponibilité et d'efficacité [77], [78]. D'autres obstacles limitent l'utilisation des phytomédicaments dans le système médical moderne par rapport au système allopathique de la médecine, en raison du manque de justification scientifique et des difficultés de traitement, telles que la normalisation et l'identification des composants de médicaments dans des systèmes complexes à base de plantes [79].

DEUXIEME CHAPITRE

NANOMEDECINE APPLIQUEES AUX PLANTES

PARTIE 02 : EMERGENCE DE LA NANOPHYTOMEDECINE

Grâce à l'avènement de la nanotechnologie, des solutions pour surmonter les limites citées précédemment ont été proposées conduisant par la même occasion à l'émergence d'un nouveau domaine qui est la nanophytomédecine. Cette discipline permet de palier aux problèmes rencontrés dans la phytothérapie conventionnelle et de développer des nanophytomédicaments sûrs et efficaces [80].

1 Nouveaux systèmes de délivrance pour les phytoconstituants

1.1 Techniques de production et de formulation des systèmes de délivrance

Les principes actifs délivrés dans les systèmes nanoparticulaires peuvent être introduits soit pendant la fabrication de la nanoparticule constituant le chargement passif, soit une fois la nanoparticule formée. Ce dernier, appelé chargement actif, nécessite des conditions bien définies, telles que la création d'un gradient ionique assurant la diffusion à travers la matrice, etc [81]. La méthode de formulation, entre autres, conditionne les caractéristiques finales des nanoparticules (voir titre 2.2 caractérisation des nanoparticules). Son choix dépend de plusieurs paramètres tels que la stabilité colloïdale, l'efficacité de chargement, la solubilité de la substance médicamenteuse, et sa thermosensibilité, ainsi que la possibilité d'adaptation pour la production à grande échelle, etc. Il existe actuellement d'innombrables procédés de production. Dans notre travail, nous nous limiterons aux techniques les plus rencontrées dans la littérature et qui concernent essentiellement les nanoparticules que nous développerons par la suite.

1.1.1 Méthode d'homogénéisation à haute pression

Cette méthode fait appel à un homogénéisateur haute pression, où un liquide est soumis à une pression allant de 100 à 2000 bars et poussé à travers un espace étroit de taille du micromètre, ce qui crée des forces de cisaillement élevées conduisant à la formation de nanoparticules [79], [82]. Ce procédé fournit des nanoparticules homogènes, de très petite taille. En outre, il est facile et convient à la production à grande échelle, ce qui fait qu'il est largement utilisé en industrie pharmaceutique. On distingue la méthode HHP à froid et la méthode d'HHP à chaud, elles ont comme étape commune la préparation d'une solution lipides-médicament, où les lipides sont chauffés à une température supérieure à leur point de fusion de 5 à 10°C. Dans la méthode d'HHP à chaud, une pré-émulsion est produite en dispersant le mélange dans une solution aqueuse chaude contenant des tensioactifs par agitation continue à la même température. Elle est par la suite soumise à un homogénéisateur à piston pour obtenir des nanoparticules de taille voulue après refroidissement à température

ambiante. Quant à la méthode HHP à froid le mélange lipides-médicament est d'abord refroidi, formant des microparticules lipidiques, qui sont ensuite dispersées dans une solution aqueuse froide contenant des tensioactifs, puis homogénéiser à haute pression. Cette dernière convient mieux aux médicaments thermosensibles [82], [83].

1.1.2 Méthode de sonication

La sonication, encore appelée ultra sonication, est une méthode qui se base sur la conversion d'une énergie sonore en énergie physique vibrationnelle. Elle suit l'approche top down pour la production de nanoparticules. En effet, des ultrasons d'une fréquence généralement supérieure à 20 KHz sont employés pour fragmenter des particules de grande taille en particules de l'ordre du nanomètre. D'autres applications lui sont attribuées, telles que le maintien des nanoparticules en agitation assurant leur dispersion uniforme, leur séparation ou même leur purification [84].

1.1.3 Méthode d'émulsification-évaporation de solvant

C'est l'une des premières méthodes à avoir été utilisée pour la préparation des nanoparticules polymériques. Elle se déroule en deux étapes principales : la 1^{ère} étant de préparer une émulsion huile dans eau. La phase discontinue est constituée du mélange polymères-médicaments hydrophobes dissout dans une solution organique. Le dichlorométhane et le chloroforme, très utilisés autrefois comme solvants, sont délaissés à cause de leur profil toxicologique médiocre et sont actuellement remplacés par l'acétate d'éthyle. Une fois l'émulsion formée est stable, on procède à la 2^{ème} étape qui est l'évaporation du solvant par agitation continue ou par réduction de la pression, donnant naissance aux nanoparticules. Ces dernières sont récupérées par ultracentrifugation et lavées avec de l'eau distillée puis lyophilisées pour être stockées [85], [86]. Pour obtenir des nanoparticules de plus petite taille, ce procédé est modifié en utilisant la méthode d'homogénéisation à haute pression [86] (figure 5).

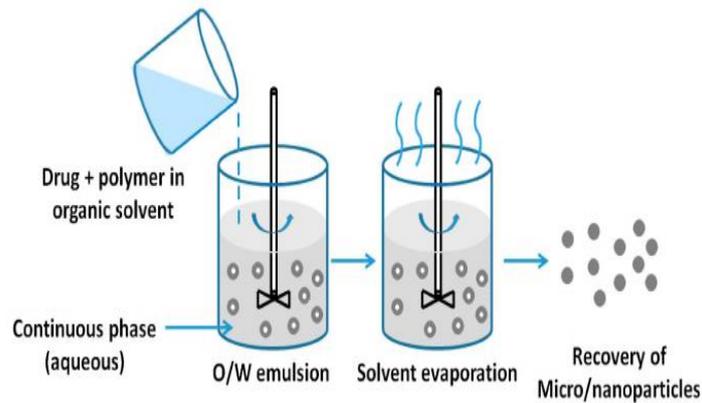


Figure 5 : Représentation schématique de la méthode émulsification-évaporation de solvant [87].

1.1.4 Méthode double émulsion et évaporation

Cette méthode a été développée à partir de la méthode émulsification-évaporation de solvant pour encapsuler des substances hydrophiles. Ces dernières sont ajoutées sous agitation vigoureuse à des polymères organiques pour former une émulsion eau dans huile qui, par la suite est incorporée dans une phase aqueuse sous agitation continue pour obtenir la double émulsion eau/huile/eau. Le solvant est évaporé par centrifugation à grande vitesse et les nanoparticules formées sont lavées soigneusement avec de l'eau distillée avant d'être lyophilisées [85], [86].

1.1.5 Méthode de déplacement de solvant

La méthode de déplacement de solvant ou méthode de nanopréciipitation consiste à préparer une solution organique à partir de polymères dissouts dans un solvant semi-miscible à l'eau en présence ou en absence d'un tensioactif puis l'ajouter sous agitation magnétique à une solution aqueuse contenant un stabilisant. Cela provoque la diffusion rapide du solvant vers le milieu aqueux et la formation immédiate de nanoparticules. Le solvant est ensuite éliminé par réduction de la pression [86], [88]. C'est une méthode simple et rapide qui convient mieux aux substances peu solubles dans l'eau [85].

1.1.6 Méthode de relargage

Elle consiste à séparer un solvant miscible à l'eau d'une solution aqueuse par un effet de relargage. Un gel aqueux contenant un agent de relargage (électrolytes, tels que le chlorure de magnésium ou non-électrolytes tels que le saccharose) et un stabilisant colloïdal (tel que la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxyéthylcellulose) est ajouté à une solution composée de polymères et substances actives préalablement dissouts dans un solvant miscible à l'eau tel

que l'acétone, pour former une émulsion huile dans eau. Cette émulsion est par la suite diluée avec un volume d'eau ou de solution aqueuse suffisant pour favoriser la diffusion de l'acétone vers la phase aqueuse, induisant ainsi la formation de nanoparticules. Le solvant et l'agent de relargage sont éliminés par filtration à flux transversal [88]. Cette technique est bien adaptée aux substances sensibles à la chaleur car le relargage ne nécessite pas une augmentation de la température. Toutefois, elle présente certains inconvénients : elle ne convient pas aux substances hydrophiles et les nanoparticules produites doivent passer par plusieurs étapes de lavage [85] (figure 6).

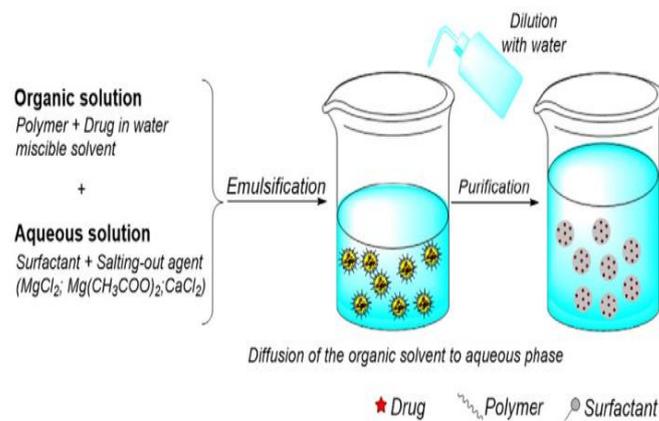


Figure 6 : Représentation schématique de la méthode de relargage [89].

1.1.7 Méthode de coacervation ou gélification ionique

C'est une méthode qui produit des nanoparticules biocompatibles et de moindre toxicité par l'utilisation de polymères naturels biodégradables et hydrophiles tels que le chitosane, l'alginate de sodium et la gélatine. Elle est basée sur l'interaction électrostatique entre des molécules de charge opposées contenues dans deux milieux aqueux différents. L'un des milieux est composé de chitosane et un copolymère di-bloc oxyde d'éthylène ou oxyde de propylène (PEO-PPO) et l'autre de tripolyphosphate poly anionique de sodium. L'interaction électrostatique entre les groupements amino du chitosane chargés positivement et le tripolyphosphate chargé négativement provoque la formation de coacervats de taille nanométrique. La gélification ionique quant à elle implique la transition du liquide en gel à température ambiante due aux conditions d'interactions ioniques [88], [90] (figure 7).

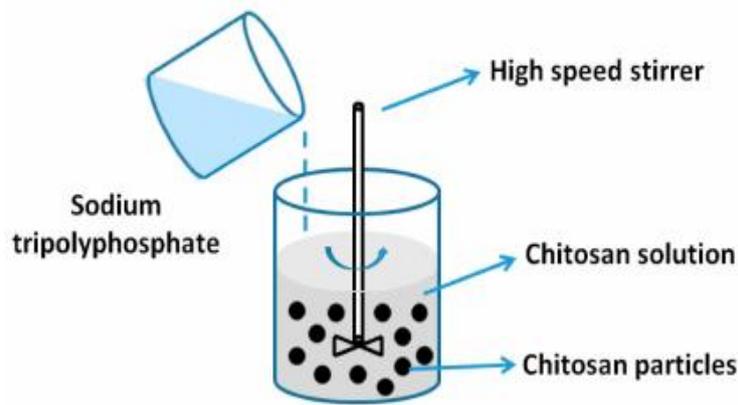


Figure 7 : Représentation schématique de la méthode de coacervation [91].

1.1.8 Méthode d'hydratation d'un film mince

Après dissolution de lipides ou de polymères dans une solution organique sous agitation, on procède à l'évaporation du solvant sous vide ou par effet d'augmentation de la chaleur. Cette étape fournit une fine couche de lipides / polymères séchée qui sera hydratée sous agitation à l'aide d'une phase aqueuse pour former des nanoparticules. Ces dernières sont par la suite récupérées et purifiées par des méthodes appropriées [92].

1.1.9 Méthode supercritique

Un fluide supercritique est un fluide qui est maintenue au-dessus de sa pression et de sa température critique, il possède des propriétés intermédiaires entre un gaz et un liquide. Ce type de fluide est utilisé pour la formulation de nanoparticules respectueuses de l'environnement. Le plus couramment employé est le CO₂ supercritique en raison de ses conditions supercritiques douces, sa disponibilité, sa non toxicité et son inflammabilité [89], [93]. Dans cette méthode, on distingue : l'expansion rapide des solutions supercritiques (ERSS) et la méthode à l'anti solvant supercritique. Cette dernière utilise un fluide supercritique où le médicament est insoluble mais qui est complètement miscible au solvant. Ceci fait qu'après injection de la solution médicamenteuse dans le fluide, celui-ci extrait le solvant et provoque la précipitation du médicament sous forme de nanoparticules. Dans la méthode d'ERSS, le fluide supercritique est utilisé comme solvant pour dissoudre la substance médicamenteuse. Il perd son état après expansion rapide à travers une buse d'où la formation de nanoparticules [94], [95].

1.1.10 Polymérisation

C'est une méthode bottom up qui consiste à assembler des monomères dans un milieu de polymérisation aqueux pour produire des nanoparticules. Ce milieu est généralement composé de solvants, monomères, initiateurs et tensioactifs. Le médicament peut être incorporé lors de la fabrication de la nanoparticule en étant dissout dans ce milieu ou bien adsorbé à sa surface une fois formée. Les stabilisants et tensioactifs utilisés sont éliminés par ultracentrifugation et les nanoparticules sont mises en suspension dans un milieu sans tensioactifs isotoniques. L'une des premières méthodes à avoir été utilisée fut la polymérisation en émulsion mais l'utilisation de solvants toxiques la rend moins intéressante. La polymérisation en mini émulsion utilise en outre un composé de bas poids moléculaire comme co-stabilisant et un dispositif à cisaillement élevé. On distingue également la polymérisation en microémulsion, la polymérisation inter faciale et la polymérisation radicalaire contrôlée [86], [88].

1.1.11 Méthode d'auto assemblage

Des composants, molécules ou atomes s'organisent spontanément en une structure ordonnée formant des nanoparticules sans interventions de sources extérieures. Elle est basée sur la présence d'interactions entre différents groupements réactifs présents dans les molécules elles-mêmes [79].

1.2 Caractérisation des nouveaux systèmes de délivrance

Les caractéristiques les plus importantes à étudier avant l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des nanoparticules in vivo sont résumées ci-dessous :

1.2.1 La taille

La taille est un critère très important à considérer lors de la formulation des nanoparticules car elle conditionne plusieurs paramètres. En effet, les nanoparticules de très petite taille, qui possèdent donc une grande surface d'échange, ont tendance à s'agréger et former des particules plus grandes ce qui affecte leur stabilité. En outre, le devenir des nanoparticules dans l'organisme, leur dégradation, la libération du médicament et l'efficacité du traitement sont également influencés par ce paramètre. Une nanoparticule doit être suffisamment grande pour éviter l'extravasation à travers les épithéliums vasculaires mais suffisamment petites pour traverser les membranes biologiques afin d'atteindre sa cible. Les nanoparticules de petite taille circulent plus longtemps dans l'organisme, tandis que celles de

grande taille sont rapidement reconnues et éliminées par le système réticuloendothélial. La taille des nanoparticules est déterminée par plusieurs techniques, les plus employées sont la spectroscopie à corrélation photonique (PCS) ou diffusion dynamique de la lumière, l'analyse de suivi des nanoparticules (NTA), le fractionnement par flux de champs (FFF), la microscopie électronique à transmission, la microscopie électronique à balayage et la microscopie à force atomique (AFM), etc [86].

1.2.2 Le potentiel zêta

Le potentiel zêta est un paramètre qui évalue l'intensité des forces d'attraction et de répulsion électriques et électrostatiques entre des particules chargées dans une solution. Il conditionne la stabilité colloïdale d'une dispersion. En effet, des nanoparticules ayant un potentiel zêta élevé avec un optimum de $\pm 30\text{mV}$, donc une charge de surface élevée, ont tendance à se repousser maintenant ainsi la dispersion stable, tandis qu'un potentiel zêta faible provoque l'agrégation des nanoparticules par augmentation des forces d'attraction. Le potentiel zêta est mesuré généralement par l'électrophorèse laser Doppler (LDE) et l'électrophorèse capillaire [83].

1.2.3 L'efficacité d'encapsulation

L'un des rôles importants des nanoparticules est de transporter une quantité suffisante de principes actifs pour assurer un effet thérapeutique optimal. L'efficacité d'encapsulation (EE) est représentée par le pourcentage du médicament encapsulé par rapport à la quantité totale du médicament utilisée [96]. Elle est conditionnée par plusieurs paramètres tels que la nature de la matrice et sa rigidité ainsi que la méthode de fabrication de la nanoparticule. Après séparation de la fraction libre du médicament des nanoparticules chargées, deux méthodes sont utilisées pour évaluer l'EE. En effet, la quantité encapsulée est déterminée soit directement après rupture de la nanoparticule et libération du contenu, soit indirectement par quantification de la fraction libre et sa soustraction de la quantité totale de médicaments utilisée. Le dosage est réalisé par différentes techniques telles que la spectroscopie UV-Visible, HPLC, UPLC, CL-SM, etc [81].

1.2.4 Capacité de relargage

Les nanoparticules doivent assurer une encapsulation optimale et éviter l'échappement précoce des principes actifs, que ça soit lors du stockage ou à l'intérieur de l'organisme. Néanmoins, elles doivent être capables de libérer leur contenu à l'endroit et en temps voulus,

c'est ce qu'on appelle la libération contrôlée. Cette dernière dépend de nombreux paramètres tels que la nature de la matrice nanoparticulaire et de sa capacité de dégradation, la solubilité du médicament et sa diffusion à travers la matrice, etc. La capacité de relargage est évaluée in vitro en modifiant différents paramètres tels que la température et le pH [94].

1.3 Intérêt des nouveaux systèmes de délivrance

Depuis quelques années, les nanoparticules sont utilisées comme nouveaux systèmes de délivrance de médicaments et phyto-médicaments. Ils représentent des vecteurs performants ayant la capacité de moduler les propriétés physico-chimiques qui auparavant entravaient leur utilisation clinique ou leur mise en forme galénique mais également d'optimiser leurs effets thérapeutiques.

Nous développerons ci-dessous l'intérêt et l'apport des nanoparticules dans différents paramètres.

1.3.1 Augmentation de la solubilité

On estime qu'environ 40% des substances actives (majoritairement les extraits de plantes) sont difficiles à formuler en raison de leur manque de solubilité ce qui empêche leur utilisation. Les approches conventionnelles consistent généralement à générer divers sels de molécules peu solubles sous forme de promédicaments, le problème est que fréquemment ces approches n'aboutissent pas et ces molécules sont abandonnées [97]. Pour améliorer la solubilité des médicaments et des composés bioactifs, les nanoparticules représentent un système très prometteur pour de nombreuses molécules. En effet, leur petite taille permet d'augmenter leur surface de contact et leur tension de surface ce qui conduit à une amélioration de la vitesse de dissolution. L'encapsulation de ces molécules dans des nanoparticules permet donc d'obtenir des nanodispersions très solubles dans l'eau, ce qui améliore leur absorption et donc leur biodisponibilité [98]. Néanmoins, l'utilisation de tensioactifs et de stabilisants peut s'avérer nécessaire pour éviter le phénomène d'agrégation dû à leur petite taille.

1.3.2 Protection de la dégradation

Le rôle des nanoparticules dans ce cas est de fournir une protection aux composés actifs en les encapsulant évitant ainsi leur dégradation qu'elle soit d'origine gastrique (PH, enzymes et flore bactérienne), métabolique ou immunitaire. Ceci contribue à diminuer considérablement les doses et les fréquences d'administration de ces molécules, à limiter la

survenue d'effets indésirables surtout pour celles qui possèdent un index thérapeutique étroit et à améliorer l'observance du patient [99].

1.3.3 Amélioration de la perméabilité des barrières biologiques

Les barrières biologiques telles que la muqueuse intestinale, la barrière hémato-encéphalique (BHE), la muqueuse nasale, l'épiderme et bien d'autres, constituent le premier obstacle pour une bonne absorption des médicaments. Grâce à leur petite taille, les nanoparticules possèdent la capacité de traverser les jonctions de ces différentes barrières augmentant l'absorption des composés actifs qu'elles transportent, ce qui améliore leur biodisponibilité et donc leurs effets thérapeutiques. Cette particularité permet de revoir de nombreuses molécules auparavant abandonnées à cause de leur mauvaise perméabilité et distribution et ainsi formuler de nouveaux médicaments [99], [100].

1.3.4 Réduction de la toxicité par extravasation

En plus des avantages cités ci-dessus sur la capacité des nanoparticules à diminuer les effets indésirables des médicaments, ces dernières diminuent efficacement le phénomène d'extravasation se traduisant par des ulcères nécrotiques aux sites d'injections [101]. Les nanoparticules permettent de réduire cette toxicité en assurant une libération régulée et empêchant leur passage à travers l'endothélium vasculaire des tissus sains [99].

1.3.5 La vectorisation

Les effets indésirables des molécules bioactives sont un obstacle majeur dans la conception de nouveaux médicaments qui allient à la fois une bonne efficacité et une toxicité faible voire nulle. Des stratégies de ciblage (de l'anglais "drug targeting") ont été alors développées, afin de permettre à des composés actifs d'atteindre directement leur site cible diminuant considérablement les effets dus à une large distribution appelée également effets hors cible. Ces nouvelles stratégies constituent le concept de la vectorisation[9], [102].

1.3.5.1 Le ciblage passif

1.3.5.1.1 Effet EPR

Il est bien établi que dans certaines conditions de stress cellulaire comme l'inflammation et les tumeurs, les vaisseaux deviennent plus perméables qu'à l'état sain. Ce phénomène est appelé l'effet EPR « enhanced permeability and retention ». Dans le cas de l'inflammation, les vaisseaux sont remodelés de sorte à laisser passer les différentes cellules

immunitaires et deviennent donc plus perméables. Dans celui des tumeurs, l'effet EPR est plus puissant et pour cause l'angiogenèse accrue. Cette augmentation de la perméabilité facilite l'entrée des nanoparticules dans les tissus cibles [103] et l'absence de drainage lymphatique contribue à leur rétention et leur accumulation dans ces tissus [104]. L'encapsulation du médicament dans des supports nanométriques améliore leur pénétration et augmente ainsi leur concentration au sein des cellules cibles, diminuant donc leurs effets indésirables [104]. Les nouveaux systèmes de délivrance utilisant cette stratégie sont appelées vecteurs de première génération.

1.3.5.1.2 La pégylation

La pégylation est une stratégie qui vise à améliorer la chimie de surface des nanoparticules les rendant plus hydrophiles, neutres et légèrement anionique grâce à une incorporation à la surface de polymères. En effet, revêtir la surface de la nanoparticule d'un polymère inerte lui confère des propriétés « furtives », ces dernières sont appelées vecteurs de deuxième génération [105]. Le polyéthylène glycol (PEG) est le polymère « furtif » le plus largement utilisé car très soluble dans l'eau et non-toxique. Ce dernier permet d'augmenter davantage la taille hydrodynamique des NPs pour les protéger de la clairance rénale, du système des phagocytes mononuclées et du phénomène d'opsonisation et de limiter l'accès aux enzymes protéolytiques et aux anticorps. La pégylation permet donc d'augmenter la demi-vie de la nanoparticule, sa solubilité et sa pénétration cellulaire pour permettre un meilleur ciblage et une meilleure efficacité au site cible [106]–[108]. Malgré ses avantages, le PEG induit une forte immunogénicité en activant les IgM qui lui sont spécifique conduisant ainsi à son élimination rapide et donc celle de la nanoparticule. La littérature qualifie ce problème comme « dilemme PEG » [109], [110] mais la possibilité de le lier chimiquement à un ligand de ciblage et ainsi diminuer son immunogénicité et augmenter son absorption intracellulaire a été envisagée. Cette approche est appelée le ciblage actif et sera abordée dans la section suivante.

1.3.5.2 Le ciblage actif

Ce phénomène consiste à cibler des récepteurs cellulaires (surexprimés dans le cas des tumeurs par exemple) grâce à la fixation de ligands spécifiques à la surface des nanoparticules pour améliorer leur pénétration et ainsi augmenter considérablement la quantité livrée de composés actifs à la cellule cible [105], [111]. Plusieurs types de ligand peuvent être greffés, par exemple des anticorps, des peptides, des aptamères ainsi que d'autres molécules comme

l'acide folique et la vitamine E. Les nouveaux systèmes de délivrance utilisant ce ciblage actif constituent les vecteurs de troisième génération [111]. La littérature décrit de nombreux types de ciblages actifs tels que : le ciblage vasculaire [112], [113], le ciblage nucléaire [114]–[116] et le ciblage tumoral [117].

1.4 Pharmacocinétique des nanophytomédicaments

La pharmacocinétique des nanophytomédicaments est directement liée à celle des nanoparticules qui leurs servent de systèmes de délivrance. La pharmacocinétique permet d'étudier finement le cheminement des nanovecteurs *in vivo*. Les caractéristiques physico-chimiques des NPs impliquent des comportements d'ADME différents par rapport aux molécules chimiques [118]. Il est donc important de bien comprendre les mécanismes d'ADME, afin d'optimiser la conception des NPs et de mieux anticiper leur potentielle toxicité dans les applications médicales.

1.4.1 Absorption et résorption

Au niveau pharmacologique, l'absorption/résorption caractérise un ensemble de phénomènes régissant le transfert du principe actif libéré de sa forme galénique jusqu'à son arrivée dans la circulation systémique [119].

1.4.1.1 Voie injectable

Il existe différentes manières d'injecter des NPs afin d'atteindre des organes ou des tissus cibles. Les NPs administrées par injection non-intraveineuse doivent être absorbées afin d'atteindre une cible tissulaire ou organique éloignée du site d'administration. Néanmoins, ces différentes voies d'administration ont été étudiées pour une délivrance de nanovecteurs à un niveau local ou destinée à pénétrer le système lymphatique [120], [121], plutôt que la circulation systémique. En effet, par injection intradermique, les NPs sont phagocytées par les macrophages et les cellules dendritiques du derme puis accumulées au niveau des nœuds lymphatiques [122], alors que les NPs injectées directement dans la circulation sanguine rencontrent, quant à elles, le système immunitaire via l'opsonisation et requièrent des stratégies complexes de furtivité.

1.4.1.2 Voie topique

Si la pénétration de la barrière cutanée par les NPs est encore un sujet controversé, certaines revues récentes relient cette pénétration à des tailles de NPs inférieures à 45nm pour

une peau endommagée, et à 4 nm pour une peau saine et possiblement par la voie des follicules pileux [123], [124]. Récemment, une formulation à base de NPs polymériques a été utilisée en application cutanée pour le traitement de l'acné [125], apportant de nouvelles solutions thérapeutiques.

1.4.1.3 Voie orale

Plusieurs paramètres peuvent jouer un rôle dans l'absorption intestinale des nanoparticules notamment la taille, la charge et les propriétés de surface. Premièrement, la taille nanométrique des systèmes leur permet de traverser les pores des membranes biologiques sans difficulté [126]. Deuxièmement, le potentiel zêta des particules joue un rôle important au niveau de leur interaction avec la muqueuse intestinale. Les NPs chargées positivement (NPs de chitosane par exemple) interagissent avec les charges négatives de la mucine, améliorant le transport à travers le mucus et augmentant l'internalisation par les cellules [127]. Par ailleurs, le potentiel zêta est également impliqué dans la stabilité des NPs, en effet les particules suffisamment chargées se repoussent par des forces électrostatiques ce qui limite leur agglomération. Pour finir, la possibilité de changer les propriétés de surface des NPs par greffage peut induire une amélioration de l'absorption de la NPs en question [128].

1.4.1.4 Voie de l'inhalation

Pour parvenir aux alvéoles, les nanoparticules doivent éviter de rester bloquées dans la couche de mucus qui tapisse bronches et bronchioles. Ainsi, les formes trop mucoadhésives risquent de s'accumuler dans la première partie de l'arbre pulmonaire. Ensuite, les nanoparticules doivent pouvoir être stable au contact du surfactant et diffuser dans ce liquide si particulier. En outre, les NPs qui agrègent peu les mucines et les protéines du surfactant ont une meilleure stabilité et un meilleur pouvoir de pénétration dans les alvéoles pulmonaires. Une autre barrière est à surmonter, celle des macrophages alvéolaires qui constituent une barrière efficace à la pénétration de grosses molécules. Les nanoparticules de petites tailles (< 200 nm) peuvent donc essaiment être épargnées par les macrophages pulmonaires [129]. Les nanoparticules sont difficilement absorbées intactes vers le sang par voie pulmonaire, la plus grande partie de la dose reste en effet dans les alvéoles. Les plus petites nanoparticules (< 34 nm) lorsqu'elles ne sont pas cationiques peuvent passer dans la lymphe puis théoriquement dans le sang. Lorsque leur taille est inférieure à 6 nm, les nanoparticules passent dans la lymphe indépendamment de leur charge et peuvent se distribuer directement dans le sang par passage paracellulaire [130].

1.4.1.5 Voie nasale

Les NPs déposées dans la région olfactive sont adsorbées vers le système nerveux central. Cela suggère que la voie nasale pourrait leur servir de porte d'entrée vers le cerveau, celui-ci étant protégé par la solide barrière hémato-encéphalique [131]. Ces études sont d'un intérêt considérable pour la délivrance de molécules thérapeutiques au cerveau.

1.4.2 Distribution

La biodistribution diffère fortement en fonction de la nature et des propriétés physico-chimiques des NPs. On peut lister un certain nombre de facteurs qui influencent la biodistribution : L'interaction quasi instantanée avec les biomolécules du sang qui provoque des changements en surface, modifiant les propriétés physico-chimiques des NPs ; L'interaction avec les cellules sanguines, par exemple certains types de NPs (or et oxyde de titane), ont été localisés à l'intérieur de globules rouges [132] ; La structure de l'endothélium vasculaire [133] ; Le système lymphatique où certaines voies d'administration telles que l'injection sous cutanée ou intramusculaire [134], mais aussi orale ou pulmonaire [135], donnent accès aux voies lymphatiques. Des études *in vivo* de NPs lipidiques radiomarquées ont mis en évidence leur localisation de manière significative dans le système lymphatique chez le rat après inhalation [136]. Cette liste de facteurs n'est pas exhaustive et il est important de noter qu'il existe bien d'autres facteurs influençant la biodistribution des NPs dans l'organisme, comme la vitesse du flux sanguin ou l'apport sanguin dans les différents tissus, provoquant alors des taux variables de transports de NPs en fonction des tissus considérés.

1.4.3 Métabolisation

Les NPs dans la circulation sanguine rencontrent divers organes du système phagocytaire mononucléaire (MPS) comme le foie. En entrant dans les lobules hépatiques, la vitesse de circulation des NPs se réduit d'un facteur 1000. Différentes cellules immunitaires ont la capacité d'endocyter/phagocyter ces NPs comme les cellules de Kupffer et sont responsables de leur clairance hépatique [137]. Ces processus sont connus dans le cas des substances chimiques. Néanmoins dans le cas des NPs, les spécificités physico-chimiques de ces dernières complexifient la compréhension des voies métaboliques impliquées dans leur dégradation. La métabolisation des NPs inclut potentiellement tous les types de mécanismes qui peuvent altérer leurs propriétés physico-chimiques [119]. Même si les NPs inorganiques sont plutôt stables et difficiles à dégrader dans l'organisme, la plupart sont excrétées au bout de quelques jours, c'est notamment le cas des NPs de silice mésoporeuse [138]. D'autres NPs

ont également montré leur capacité à résider durant de longues périodes dans différents organes après injection [139]. A l'inverse, certaines NPs sont dites biodégradables, c'est notamment le cas des NPs de polymères naturels (chitosane) ou synthétiques. Ainsi, la plupart des NPs sont transportées dans le foie via la veine porte ou l'artère hépatique où leur dégradation est rendue possible. Une étude récente a montré que des NPs magnétiques pouvaient être dégradées partiellement *in vivo* et *in vitro* et que leurs produits de dégradation étaient pris en charge par les voies métaboliques classiques du fer [140]. La dégradation partielle des NPs d'oxyde de fer est assurée par les cellules de Kupffer, et leurs produits de dégradation transportés vers les hépatocytes sous une forme associée à la ferritine [141].

1.4.4 Excrétion

Les NPs peuvent être excrétées de différentes manières en fonction du type d'administration. Cependant, l'excrétion par les voies hépatique et rénale semble être la plus importante [142]. Une NP présente dans le système circulatoire peut être excrétée par clairance rénale car elle pourra être extraite de l'organisme via l'urine par filtration glomérulaire ou sécrétion tubulaire. Cependant, ce mécanisme dépend de la taille des NPs. D'après Choi et al., la clairance est rapide et complète lorsque la taille des NPs est inférieure à 5.5 nm [143]. Il en est de même pour des NPs plus grandes, mais le mécanisme est plus lent [138]. D'après les différentes études de la littérature, la clairance rénale semble être la voie dominante d'excrétion des NPs. Outre ses fonctions métaboliques, le foie est également capable d'excréter des NPs [144], d'autant plus qu'il est le lieu d'accumulation de nombreuses NPs via l'opsonisation. Sans pour autant être aussi efficaces que les cellules de Kupffer, les hépatocytes peuvent également internaliser les NPs et être ainsi éliminée à travers le système biliaire. Il existe d'autres processus d'élimination des NPs sans que celles-ci soient forcément en contact avec des cellules. C'est le cas par exemple de la clairance pulmonaire à travers les mouvements mucociliaires, qui permettent de rejeter les NPs à travers le mucus pour qu'elles soient ensuite éliminées par expulsion pulmonaire ou par les fèces via le système gastro-intestinal [145].

1.5 Types de nouveaux systèmes de délivrance utilisés en nanophytomédecine

1.5.1 Nanoparticules organiques

1.5.1.1 Nanoparticules lipidiques

1.5.1.1.1 Liposomes

Les liposomes sont des vésicules artificielles sphériques, de taille allant de 20 nm à 100 μm , composées d'une ou plusieurs bicouches lipidiques séparées entre elles par des espaces aqueux. Ils sont formés spontanément par contact de lipides à caractère amphiphile, généralement des phospholipides, avec un milieu aqueux. Cette réaction est lente mais peut être accélérée par des ultrasons par exemple [146]. Il existe différentes méthodes pour la production des liposomes, parmi lesquelles on trouve l'hydratation d'un film mince, la méthode d'injection de solvant, et la méthode de solvant supercritique, etc [81]. Selon leurs tailles et le nombre de bicouches, on distingue plusieurs types de liposomes [81], [86] qui sont représentés dans la figure suivante (figure 8) :

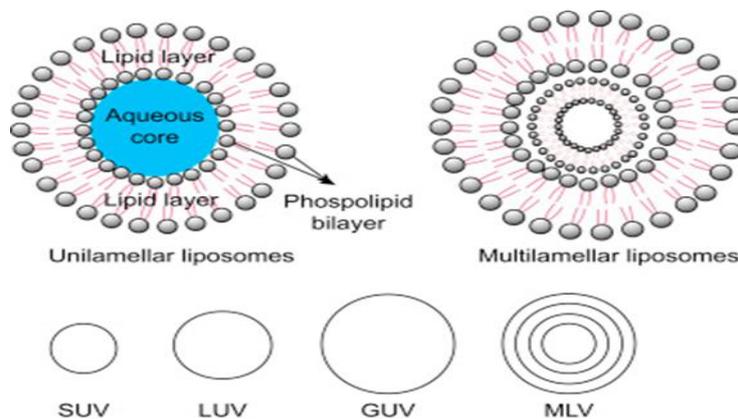


Figure 8 : Représentation de la structure des différents types de liposomes [147].

Le caractère non toxique, biodégradable et biocompatible des lipides constituant les liposomes font de ces derniers des systèmes très intéressants pour les applications *in vivo*. En effet, ils sont utilisés comme vecteurs de nombreuses molécules à intérêt thérapeutique ou diagnostique. Leur structure leur confère la capacité d'encapsuler des principes actifs de nature hydrophile par le biais des espaces aqueux, lipophile à l'intérieur des bicouches lipidiques et amphiphile à l'interface des deux. Ils améliorent ainsi leur absorption, leur biodisponibilité, ainsi que leur stabilité [34], [147]. De plus, des ligands peuvent être greffés à la surface des liposomes permettant un ciblage actif vers les tissus et cellules malades [148]. En outre, les liposomes multi-lamellaires sont utilisés pour la libération continue de médicaments, la dégradation de chaque couche permet de libérer le contenu de manière progressive [146].

Ces avantages sont exploités en nanophytomédecine pour corriger les caractères physicochimiques et pharmacocinétiques défavorables des phytoconstituants mais aussi pour pallier aux problèmes de toxicité rencontrés avec certaines formes conventionnelles. Le Taxol®, nom commercial du paclitaxel ; une molécule anticancéreuse naturelle extraite du *Taxus brevifolia* et qui a montré son efficacité dans le traitement de nombreuses tumeurs solides et cancers ; a rencontré un problème de toxicité due à la présence du Cremophor EL®⁴ dans sa formulation. Ce dernier, qui est normalement utilisé pour limiter l'hydrophobicité du paclitaxel, présente une toxicité qui se manifeste essentiellement par une neurotoxicité, une néphrotoxicité, une hypotension, ainsi qu'une précipitation lors de l'administration intraveineuse, ce qui nécessite une perfusion lente et l'utilisation concomitante de corticoïdes et d'antihistaminiques [149], [150]. Pour faire face à ces inconvénients, on a eu recours aux liposomes, le Lipusu® est le premier liposome chargé de paclitaxel, commercialisé en chine depuis 2006 [149]. Ainsi, on a pu améliorer la solubilité et augmenter la biodisponibilité du paclitaxel tout en diminuant la toxicité de la forme conventionnelle, les effets indésirables et le temps de perfusion.

D'autres études qui portent sur l'utilisation des liposomes pour l'encapsulation d'extraits de plantes sont résumées dans le tableau III :

⁴ Solubilisant et émulsifiant non ionique utilisé pour améliorer la solubilité de divers médicaments peu solubles dans l'eau.

Tableau III : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des liposomes.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
<p>Silymarine extraite du Chardon marie <i>Silybum marianum</i></p>	<p>antioxydante, anti-inflammatoire, antivirale et hépatoprotectrice</p>	<p>Améliorer la solubilité, et l'absorption intestinale, ainsi que la biodisponibilité de la silymarine pour une administration orale dans le traitement des maladies hépatiques.</p>	<p>[151], [152] [153]</p>
<p>Artemisinine extraite de <i>Artemisia annua</i></p>	<p>Antifongique</p>	<p>Améliorer la stabilité de l'huile essentielle qui souffre d'une volatilité élevée et d'une instabilité à la lumière. Nouveau traitement efficace sur les espèces de Candida résistantes aux traitements conventionnels.</p>	<p>[154]</p>
<p>Artemisinine extraite de <i>Artemisia arboresenece</i></p>	<p>Antivirale</p>	<p>Améliorer la perméabilité et la délivrance vers les tissus pour le traitement des infections à Herpes Virus.</p>	<p>[155]</p>
<p>Baicaline extraite de la Scutellaire casquée <i>Scutellaria lateriflora</i></p>	<p>Neuroprotectrice liée à ses effets anti-inflammatoires, anti-radicalaires, anti-apoptotiques et antioxydants.</p>	<p>Augmenter la demi-vie et améliorer la biodisponibilité de la baicaline par administration intra nasale chez le rat, pour le traitement des maladies du SNC telles que la maladie de Parkinson et les lésions de la moelle épinière.</p>	<p>[156]</p>
<p>Naringène extraite du Pamplemousse <i>Citrus paradisi</i></p>	<p>Antioxydante, anti-inflammatoire, antiathérogène, hépatoprotectrice.</p>	<p>Améliorer la solubilité de la naringène après administration orale. Cette dernière a augmenté de 13.44 fois par rapport à la naringène seule avec une distribution tissulaire importante et une prédominance au niveau du foie.</p>	<p>[157]</p>

1.5.1.1.2 Transférosome

Le mot transférosome est une marque déposée par la compagnie allemande IDEA AG. Les transférosomes sont des systèmes vésiculaires de taille inférieure à 300 nm, préparés le plus souvent par la méthode d'hydratation d'un film mince. Ils se différencient des liposomes par la présence dans la bicouche lipidique d'activateurs de bord tels que le désoxycholate de sodium. Ces derniers sont des tensioactifs à chaîne unique qui confèrent une élasticité, une flexibilité et une déformabilité aux vésicules (figure 9). La plupart des transférosomes contiennent de la phosphatidylcholine, car c'est le phospholipide le plus abondant de la membrane cellulaire. Cette composition fait face au problème de mauvaise pénétration des liposomes à travers la couche cornée de la peau. En effet, les transférosomes sont capables d'atteindre des régions plus profondes de la peau après une administration topique grâce à l'effet du gradient osmotique transdermique⁵. Ils permettent également de délivrer des concentrations plus élevées de substances actives, avec une moindre toxicité, ce qui fait d'eux des vecteurs de délivrance efficace pour les applications transdermiques [158], [159].

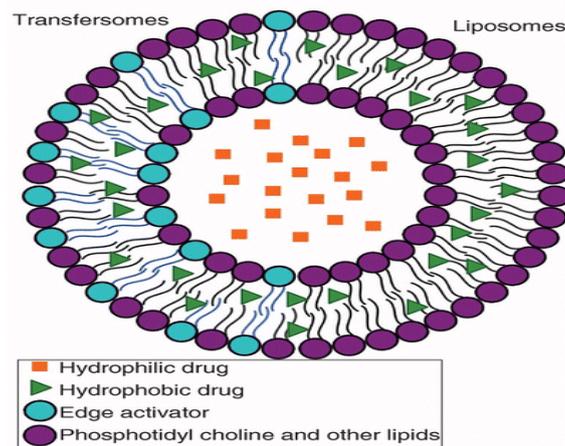


Figure 9 : Différences entre un transférosomes et un liposome [160].

La capsaïcine, un alcaloïde extrait du piment du genre capsium, est connu pour soulager les douleurs musculo-squelettiques après administration topique. L'équipe de Sawara KK a étudié son activité antiarthritique chez les rats wistar sous forme transférosomale, comparé à la forme gel commercialisée. Ils ont conclu que les transférosomes ont amélioré l'efficacité de la capsaïcine, tout en assurant une meilleure perméabilité à travers la peau et en diminuant son effet indésirable majeur qui est la sensation de brûlure [161]. Voir le tableau IV pour d'autres études.

⁵ Le gradient osmotique transdermique est causé par la différence de teneur en eau entre la surface de la peau relativement déshydratée (environ 15 % d'eau) et l'épiderme (près de 75 %) [158].

Tableau IV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des transférosomes.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
<p>Colchicine extraite de Colchique d'automne <i>Colchicum autumnale</i></p>	antigoutteux	Les transférosomes modifiés encapsulant la colchicine/ β -cyclodextrine ont prouvé une amélioration de la pénétration cutanée, de la biodisponibilité, de la durée d'action et de l'efficacité du traitement, avec diminution des effets indésirables.	[162]
<p>Apigénine Flavonoïde présent dans de nombreuses plantes exemples : camomille, romarin passiflore, etc.</p>	antioxydante, anticancéreuse.	La formulation montre une efficacité d'encapsulation de 84,24% et une stabilité remarquable durant les 6 mois d'étude. Augmentation de la perméabilité à travers la peau. Libération initialement en rafale puis prolongée dans le temps. Amélioration de l'efficacité de l'apigénine dans le traitement du cancer de la peau.	[163]
<p>Aloe emodine extraite de l'Aloès <i>Aloe vera</i></p>	Anti-obésité	Augmentation de la perméabilité à travers la peau. Réduction significative du poids corporel et de la taille des adipocytes chez des souris obèses.	[164]
<p>Quercétine extraite du thé vert <i>Camellia sinensis</i></p>	Anti-ostéoporotique (phytoestrogène)	La formulation de transférosomes encapsulant la quercétine chargés d'un film de chitosane a amélioré la perméabilité à travers la peau et a offert une nouvelle voie d'administration facile pour la quercétine surmontant sa faible solubilité et sa biodisponibilité orale. Augmentation de l'efficacité de la quercétine dans le traitement de l'ostéoporose secondaire induite chez des rats avec une augmentation du calcium et du phosphore ainsi que la densité et l'épaisseur du fémur.	[165]

1.5.1.1.3 Ethosomes

Les éthosomes sont des vecteurs vésiculaires lipidiques dont la taille peut varier d'une dizaine de nanomètres au micromètre (figure 10). Ils se composent principalement de phospholipides, d'eau et d'alcool.

- La couche externe (membrane) contient des phospholipides avec diverses structures chimiques comme la phosphatidylcholine (PC) et la phosphatidyléthanolamine (PE), avec des concentrations allant de 0.5 à 10%. Des composants tels que le cholestérol et les lipides peuvent y être ajoutés.
- Le cœur hydrophile est composé d'eau.
- L'alcool (l'éthanol ou de l'alcool isopropylique) avec une teneur allant de 20 à 50% apporte de la douceur à la membrane.

Cette composition particulière leur confère une bonne flexibilité et déformabilité par rapport aux liposomes conventionnels pour une meilleure délivrance de substances encapsulées [166]. La synthèse des éthosomes se fait par diverses méthodes dont la méthode d'homogénéisation à chaud et la méthode d'homogénéisation à froid [166].

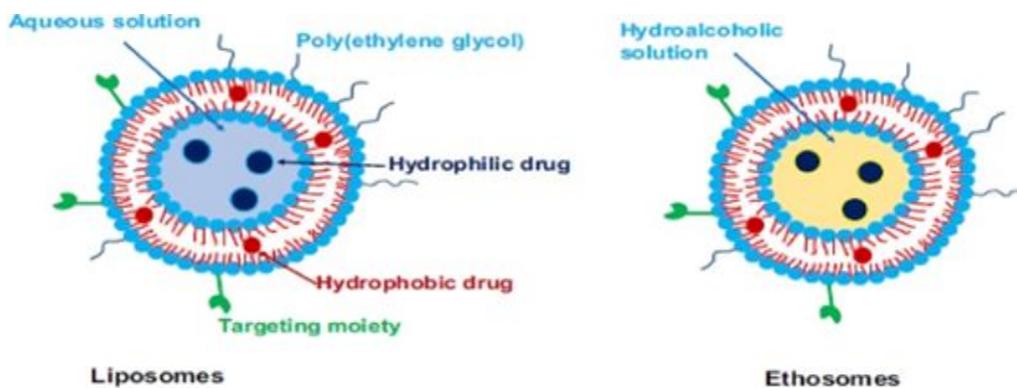


Figure 10 : Schéma comparatif d'un éthosome et d'un liposome [167].

Les éthosomes sont considérés comme de nouveaux systèmes d'administration transdermique qui offrent de nombreux avantages par rapport aux autres systèmes d'administration traditionnels. En effet, ils peuvent piéger des molécules avec diverses caractéristiques physico-chimiques, c'est-à-dire hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles et permettent une meilleure pénétration cutanée, ainsi ils pallient aux fluctuations des concentrations plasmatiques des médicaments conventionnels, évitent le métabolisme du premier passage et assurent une meilleure observance du patient [168].

La découverte des éthosomes a ouvert un nouveau domaine dans la recherche pour la distribution des extraits de plantes. A cet égard, une étude réalisée par Gu et al. dans laquelle des éthosomes, liposomes et une solution éthanolique d'extraits d'*Eucommia ulmoides*, ont été évalués pour leur perméabilité sur la peau dorsale de souris, montre une perméation cutanée plus élevée dans le cas des éthosomes (77,16%), suivis des liposomes (62,8%) et enfin de la solution éthanolique (41,59%) [169].

Un aperçu sur d'autres études est donné dans le tableau suivant (Tableau V).

Tableau V : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des systèmes d'administration éthosomiques.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Thymoquinone extraite de <i>Nigella sativa</i> L.	Anti microbienne Anti inflammatoire Anti acnéique	Augmentation du flux à travers la peau : la formulation développée a montré un effet considérable sur les glandes sébacées en réduisant leur nombre et leur taille. La formulation est sûre, moins irritante et bien tolérée pour une administration topique.	[170]
Matrine extraite de <i>Sophora flavescens</i>	Anti inflammatoire Anti bactérienne	La suspension d'éthosome a montré une très bonne tolérance cutanée chez des volontaires humains. Augmentation de la perméation percutanée et de l'activité anti inflammatoire du glycyrrhizinate d'ammonium par rapport à la solution aqueuse et éthanolique du médicament conventionnel.	[171]
Paclitaxel extrait de <i>Taxus brevifolia</i>	Anti cancéreux	Les données <i>in vitro</i> montrent que l'application cutanée d'éthosomes chargés de paclitaxel améliore sa perméation et augmente son activité antiproliférative dans un modèle de carcinome épidermoïde par rapport au médicament libre.	[172]
Epigénine Origine diverse	Anti inflammatoire	Augmentation de l'efficacité de l'epigénine encapsulée avec l'augmentation de la quantité de phospholipides dans les formulations d'éthosomes. Effet plus prononcé sur la réduction des niveaux de cyclooxygénase-2 dans l'inflammation de la peau de souris, induite par la lumière ultraviolette B (UVB).	[173]
Colchicine extraite de <i>Colchicum autumnale</i>	Anti inflammatoire	Amélioration de la stabilité, de la solubilité, de la libération prolongée, ainsi que la biodisponibilité et de la diffusion cutanée <i>in vitro</i> .	[174]

1.5.1.1.4 Niosomes

Les niosomes sont des vésicules uni- ou multi-lamellaires dont la taille varie entre 10 et 1000 nm de diamètre, obtenues par hydratation de tensioactifs synthétiques non ioniques, avec ou sans incorporation de cholestérol ou d'autres lipides (figure 11). Ce sont des systèmes vésiculaires similaires aux liposomes qui peuvent être utilisés comme nanosupports de médicaments hydrophiles, lipophiles et amphiphiles. Les niosomes peuvent être préparés par diverses méthodes telles que la sonication et l'hydratation en couche mince [175]. Ces derniers sont considérés comme des nano-véhicules prometteurs pour l'administration de médicaments car ils peuvent prolonger la circulation du médicament piégé dans le corps. Ils sont biodégradables, biocompatibles et non immunogènes.

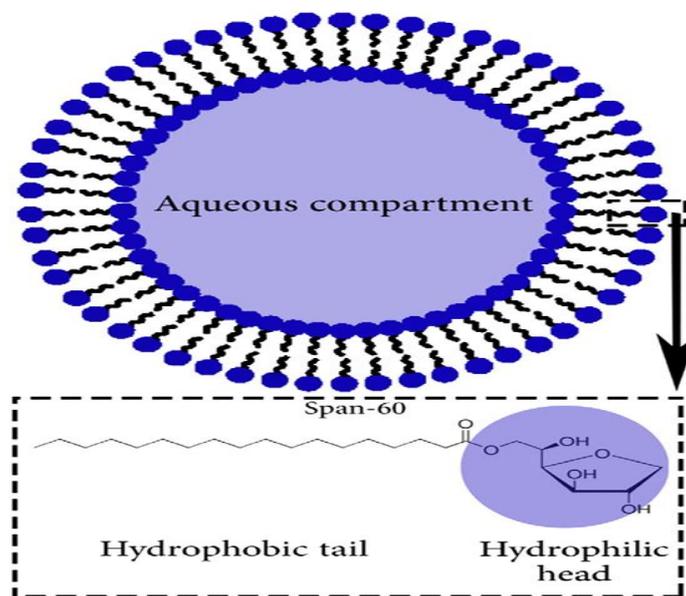


Figure 11 : Représentation schématique d'un niosome [175].

L'encapsulation de l'agent bioactif dans les niosomes empêche l'inactivation du médicament, transporte le composé biologiquement actif vers le tissu cible et permet une libération lente du médicament chargé dans le système circulatoire tout en réduisant sa toxicité [176]. Autre intérêt des niosomes, le faible coût des composants et de fabrication, la possibilité de production à grande échelle, la stabilité et la facilité de stockage conduisant à l'exploitation de ces nanosupports comme alternatives aux autres technologies de micro et nanoencapsulation [177]. Pour toutes ces raisons, ils ont été largement utilisés comme support de peptides, d'hémoglobine, et comme système d'administration transdermique [178]. En effet, dans les applications topiques les niosomes ont également montré une circulation prolongée, une rétention soutenue et une facilité de pénétration du médicament dans la peau.

Dans ce contexte, les niosomes chargés de resvératrol ; polyphénol présentant une activité antitumorale s'avère être un candidat potentiel dans le traitement des cancers de la peau [159]. De même, un gel topique à base de *Zingiber cassumunar Roxb* a été développé en utilisant les niosomes afin d'augmenter la perméation cutanée du principe actif et ainsi améliorer son activité anti-inflammatoire dans le traitement des douleurs musculaires, rhumatismales et autres inflammations localisées [179].

Le tableau VI donne un aperçu sur des études faites dans le cadre de l'encapsulation d'extraits de plantes dans les niosomes.

Tableau VI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des niosomes.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Lawsonie extraite de <i>Lawsonia inermis</i>	antitumorale	Amélioration de la stabilité, de la libération prolongée, de la biodisponibilité et de la perméabilité in vitro. Augmentation significative de la cytotoxicité observée sur les lignées cellulaires MCF-7 avec l'encapsulation du Lawsonie dans le niosome comparé à la formulation conventionnelle.	[180]
Embeline extraite de <i>Embelia ribes Burm</i>	antidiabétique	Stabilité améliorée, libération prolongée, biodisponibilité et biocompatibilité in vitro. Amélioration du diabète induit par la streptozotocine chez les rats albinos Wistar avec une activité anti-oxydante potentielle.	[181]
Oléandrine extraite de <i>Nerium oleander</i>	antitumorale et antioxydante	Efficacité cellulaire et tolérance améliorées des substances actives. Cytotoxicité in vitro améliorée envers les cellules cancéreuses cervicales et alvéolaires, en utilisant le test MTT ⁶ . A montré une activité antioxydante potentielle in vitro en utilisant un test de piégeage des radicaux DPPH.	[182]
Acide rosmarinique extrait de <i>Rosmarinus officinalis</i>	antibactérienne et anti-inflammatoire	Gel niosomal amélioré d'acide rosmarinique pour une administration prolongée aux cellules infectées par des bactéries (<i>Propionibacterium acne</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>) (anti-acné vulgaire) in vitro. Administration améliorée d'agents antimicrobiens et anti-inflammatoires naturels, dans les tissus plus profonds de la peau in vivo à l'aide de souris albinos suisses.	[183]

⁶Le test MTT est une méthode rapide de numération des cellules vivantes. Le réactif utilisé est le sel de tétrazolium MTT (bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium) d'où le nom du test.

<p align="center">Extrait de <i>Spermacoce hispida</i></p>	<p align="center">antibactérienne (anti- tuberculeuse)</p>	<p>Amélioration des propriétés physico-chimiques, efficacité de piégeage du principe actif, un meilleur comportement de libération et une stabilité physique accrue.</p> <p>Le système nano-porteur était capable de potentialiser l'activité antituberculeuse de l'extrait de <i>Spermacoce hispida</i> piégé.</p>	<p align="center">[176]</p>
<p align="center">Disulfure de diallyl (DADS) extrait des plantes de la famille des Alliées comme l'ail (<i>Allium sativum</i>)</p>	<p align="center">antifongique</p>	<p>La formulation niosomale portant le DADS a éliminé la charge fongique des animaux infectés par <i>Candida albicans</i> et a augmenté leur survie de manière beaucoup plus efficace que sa forme libre.</p>	<p align="center">[184]</p>
<p align="center">Acide gallique extrait de <i>Quercus infectoria</i></p>	<p align="center">Antioxydante</p>	<p>Stabilité de la formulation de l'acide gallique avec le niosome supérieurs à 70% à celle de l'acide gallique seule.</p> <p>Activité antiviellissement cutané du niosome CTAB cationique chargé d'acide gallique supérieure à celle observée avec un niosome neutre.</p> <p>Suppression de la formation de mélanine par les activités inhibitrices de la tyrosinase et de la TRP-2.</p> <p>Activités anti-oxydantes et inhibitrices de la MMP-2 plus élevées par rapport à l'acide gallique libre chargé dans du niosome neutre.</p>	<p align="center">[185]</p>

1.5.1.1.5 Phytosomes

Le terme " phyto " signifie plante, tandis que " some " signifie cellule. Le phytosome est une technologie de production brevetée développée par la société pharmaceutique et nutraceutique Italienne Indena pour la production de complexes moléculaires lipidiques de médicaments et de nutraceutiques, d'extraits de plantes standardisés ou de phytoconstituants hydrosolubles, améliorant ainsi leur absorption et leur biodisponibilité [186]. La nouveauté du procédé phytosomique réside dans le fait qu'il produit une petite cellule, protégeant ainsi la plante médicinale de la destruction par les enzymes digestives et les bactéries intestinales.

Les phytosomes sont préparés par réaction d'une mole de phospholipides naturels ou synthétiques, tels que la phosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine ou la phosphatidylsérine, avec une mole d'un composant naturel actif, par exemple, les flavonolignanes seuls ou en mélange naturel dans un solvant aprotique tel que le dioxane ou l'acétone pour former un complexe. Ce dernier est ensuite isolé par précipitation avec un non-solvant tel que les hydrocarbures aliphatiques ou par lyophilisation ou atomisation [186]. Des études spectroscopiques ont révélé que la principale interaction phospholipide-substrat est due à la formation de liaisons hydrogène entre la tête polaire des phospholipides (c'est-à-dire les groupes phosphate et ammonium) et les fonctionnalités polaires du substrat. En présence d'eau, les phytosomes prennent une forme micellaire qui ressemble aux structures de type liposomiale [187]. Les phytosomes ne doivent cependant pas être confondus avec les liposomes. Le mélange d'une substance hydrosoluble avec de la phosphatidylcholine forme un liposome où il n'y a pas de liaison chimique, et où il peut y avoir d'innombrables molécules de phosphatidylcholine entourant le composé hydrosoluble, alors que dans le cas des phytosomes, selon le constituant, la phosphatidylcholine et le phytoconstituant individuel forment un complexe [188]. Cette différence est illustrée dans la figure (12).

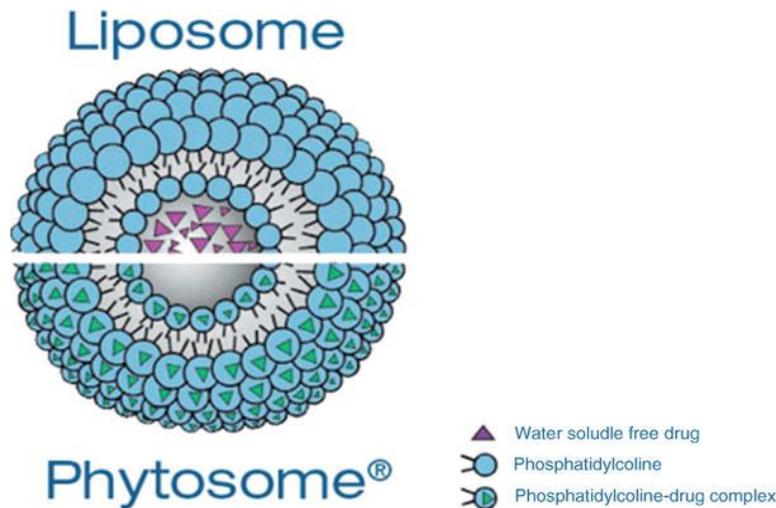


Figure 12 : Différence entre un phytosome et un liposome [186].

La plupart des constituants biologiquement actifs des plantes sont des molécules polaires ou hydrosolubles. Cependant, les phytoconstituants hydrosolubles (comme les flavonoïdes, les tanins, les terpénoïdes, etc.) sont mal absorbés, soit en raison de leur grande taille moléculaire empêchant leur diffusion par voie passive, soit en raison de leur faible solubilité lipidique limitant sévèrement leur capacité à traverser les membranes biologiques riches en lipides, ce qui entraîne une faible biodisponibilité [189]. Les phytosomes règlent ce problème d'absorption en permettant une meilleure pénétration des barrières lipidiques grâce à leur couche externe lipophile. En outre, les phytosomes ont des paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques améliorés qui peuvent ainsi être avantageusement utilisés dans le traitement des maladies hépatiques aiguës et chroniques d'origine métabolique toxique ou infectieuse ou de nature dégénérative [189].

Yanyu et al. ont démontré que la biodisponibilité de la silybine chez le rat était extraordinairement augmentée après l'administration orale d'un complexe préparé de silybine-phospholipide [190]. De même, Tedesco et al. ont montré l'existence d'un meilleur effet antihépatotoxique contre l'effet de l'aflatoxine B par ce même complexe comparé à la silybine seule [191]. Par ailleurs le complexe de quercétine phospholipides a exercé une meilleure efficacité thérapeutique que la molécule de quercétine seule dans les lésions hépatiques chez des rats induites par le tétrachlorure de carbone [192].

Tableau VII : Applications thérapeutiques des différents phytosomes [186].

Les Phytosomes	Phytoconstituants complexé	Dosages	Indications
Leucoselect ® Phytosome	Oligomères procyanidoliques (PCO) à partir de pépins de raisin	50-100mg	Antioxydant systémique. Le meilleur choix pour la plupart des personnes de moins de 50 ans. Utilisé pour les yeux, les poumons, le diabète, les varices et la protection contre les maladies cardiaques.
Greenselect ® Phytosome	Épigallocatechine 3-Ogallate de <i>Camélia sinensis</i> (thé vert)	50-100mg	Antioxydant systémique. Meilleur choix de protection contre le cancer et les dommages cholestérol.
Ginkgoselect ® Phytosome	24% de ginkgo flavonol glycosides de <i>Ginkgo biloba</i>	120mg	Le meilleur choix pour la plupart des personnes de plus de 50 ans. Protège le cerveau et la muqueuse vasculaire.
Silybine Phytosome	Silybine de silymarine (chardon-Marie)	120mg	Meilleur choix si le foie ou la peau ont besoin d'un antioxydant supplémentaire
Aubépine Phytosome	flavonoïde	100mg	Meilleur choix en cas de maladie cardiaque
Panax ginseng Phytosome	37,5% de ginsénosides Racines de <i>Panax ginseng</i>	150mg	En tant que produit alimentaire
Glycyrrhiza Phytosome	Acide 18-bêta glycyrrhétinique	-	Activité anti-inflammatoire
Mirtoselect ® Phytosome	Anthocyanosides de un extrait de myrtille	-	Ceux-ci améliorent le tonus capillaire, réduisent la perméabilité anormale des vaisseaux sanguins et sont de puissants antioxydants. Ils détiennent un grand potentiel pour la gestion des problèmes de vaisseaux sanguins rétinien.
Salabselect ® Phytosome	Un extrait de baie de palmier CO supercritique 2 extraction	-	Il fournit des acides gras, des alcools et des stérols qui bénéficient à la santé de la prostate.
Oléaselect ™ Phytosome	Polyphénols d'huile d'olive	-	En tant qu'antioxydants puissants, inhibent l'oxydation nocive du cholestérol LDL
Lymphaselect ™ Phytosome	Un extrait standardisé de <i>Mélilotus officinalis</i>	-	Indiqué pour les troubles veineux, y compris les troubles veineux chronique

1.5.1.1.6 Cubosomes

Les cubosomes sont des nanostructures cristallines liquides, en phase cubique bicontinue, constitués de deux canaux aqueux distincts séparés par une bicouche lipidique non interrompue, formant une structure tridimensionnelle en nid d'abeille. Leur taille varie de 50 nm à 10 μm . Ils sont constitués de lipides amphiphiles, le plus souvent de monooléine et de phytantriol [193] (figure 13). Les cubosomes sont produits soit par l'approche top down en dispersant une phase cubique en vrac dans une phase aqueuse contenant un tensioactif, par homogénéisation à haute pression ou sonication, soit par l'approche bottom up qui se base sur la cristallisation des particules de cubosome en dispersant des lipides précurseurs dans une phase aqueuse par un traitement à faible énergie [194]. Une étude récente montre l'intérêt d'utiliser des diluants non toxiques tels que le miel, et le glycérol dans la synthèse ascendantes des cubosomes pour limiter la toxicité des diluants organiques et la formation non souhaitée de liposomes [195]. Pour assurer la stabilité des systèmes de dispersion de cubosomes, des polymères tri-bloc sont utilisés comme agents stabilisants, les plus couramment employé sont les poloxamères ((poly(oxyde d'éthylène)-poly(oxyde de propylène)-poly(oxyde d'éthylène)) [196].

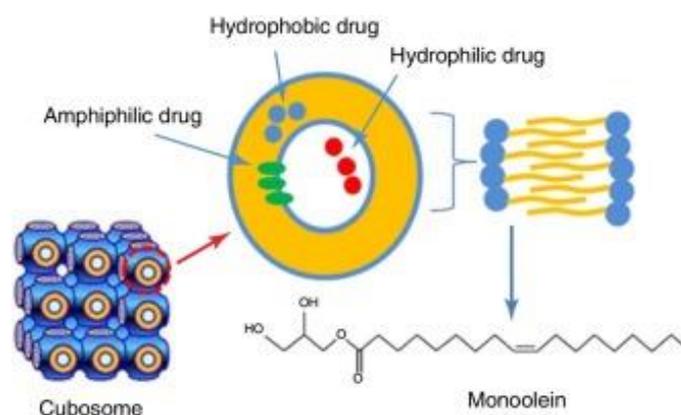


Figure 13 : Représentation schématique de la structure des cubosomes [197].

Les cubosomes se caractérisent par une viscosité très élevée, une grande surface d'échange, une stabilité thermodynamique remarquable et un caractère biocompatible, biodégradable et bio-adhésif important, ce qui leur confère la capacité d'encapsuler des principes actifs hydrophobes, hydrophiles, et amphiphiles avec une libération plus contrôlée et un taux d'échappement plus faible par rapport aux liposomes. Ces propriétés sont utilisées en nanomédecine pour la délivrance de phytoconstituants améliorant ainsi leur stabilité, leur solubilité et leur biodisponibilité. Des études décrivent l'efficacité de la pipérine, un alcaloïde azoté extrait des plantes de la famille des pipéracées dans le traitement de la maladie

d'Alzheimer. Cependant, cette molécule très lipophile, présente une faible solubilité dans l'eau, une sensibilité au pH et un effet du premier passage, ce qui conduit à une faible biodisponibilité après administration orale. L'encapsulation dans les cubosomes a augmenté sa solubilité et sa stabilité, et a considérablement amélioré l'effet cognitif de la pipérine qui est arrivé jusqu'à restaurer la fonction cognitive à un niveau normal chez des rats Wistar souffrants d'une démence sporadique induite [198].

Le tableau VIII résume les principales études faites sur les cubosomes pour l'encapsulation des extraits actifs de plantes.

Tableau VIII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des cubosomes.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Curcumine extraite de <i>Curcuma longa</i> L.	Antibactérienne	Augmentation de la perméabilité à travers la peau et amélioration de l'activité antibactérienne de la curcumine après administration topique. Pas de signes d'irritation sur la peau des rats Wistar sains jusqu'à 7 jours.	[199]
Polysaccharides d'<i>Achyranthes bidentata</i>	Immun modulatrice	Augmentation de la biodisponibilité et prolongation du temps de circulation. L'efficacité du système est évaluée par l'effet sur la prolifération des lymphocytes spléniques in vitro et le déclenchement de la transformation des lymphocytes T en lymphocytes Th.	[200]
Hinokitiol extraite des racines des arbres de la famille des Cupressaceae	Tonique capillaire	Amélioration de l'efficacité de l'extrait par rapport à sa forme dissoute dans l'eau chez des souris femelles sans poils. Nouveau système de délivrance pour le Hinokitiol pour promouvoir la croissance des cheveux.	[201]
Polysaccharides d'<i>Ulva fasciata</i>	Anti-hyperlipidémique	Meilleure efficacité de l'extrait d' <i>Ulva fasciata</i> comparée à la fluvastatine considéré comme traitement de référence. Diminution significative du taux de cholestérol total, des triglycérides, et des lipides totaux chez les rats souffrants d'hyperlipidémie. Réduction du malondialdéhyde et inhibition de l'expression du VCAM-1 et ICAM-1 ce qui lui confère un effet protecteur sur la progression de l'athérosclérose.	[202]

1.5.1.1.7 Micelles

Les micelles MC, inventées au milieu des années 1990 par les scientifiques de la société novavax [203], sont des dispersions colloïdales auto assemblées de 10 à 100 nm de diamètre, formées à partir d'agents tensioactifs ou d'agents copolymères di ou tri-blocs amphiphiles tels que le polyoxyde d'éthylène (PEO), le polyéthylène glycol (PEG), polyoxyde de propylène (PPO) et le polycaprolactone (PCL) [204]. Ces derniers s'agrègent spontanément à partir d'une concentration dite micellaire critique⁷ dans une phase aqueuse, formant une vésicule généralement sphérique constituée d'une couronne de molécules amphiphiles en équilibre dynamique autour d'un noyau hydrophobe (figure14). Dans une phase organique, l'inverse se produit et les queues non polaires des molécules amphiphiles forment une coquille, tandis que les têtes polaires constitueront le cœur hydrophile de la MC. Cette particularité des micelles leur permet d'encapsuler par conjugaison chimique ou piégeage physique un constituant actif hydrophobe ou hydrophile [205]–[209].

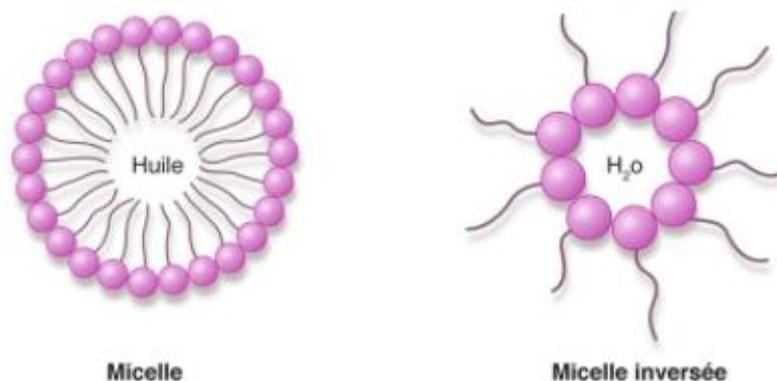


Figure 14 : Illustration d'une micelle à noyau hydrophobe [210].

Plusieurs techniques sont utilisées pour obtenir des nanoparticules micellaires notamment l'évaporation de solvant, la méthode de dialyse, la dispersion solide et enfin l'émulsion huile dans eau qui est la technique la plus récente et la plus utilisée actuellement [211]. La formation des micelles par les copolymères blocs est la plus décrite et la plus étudiée dans la littérature, une structure micellaire PEO-PPO-PEO est d'ailleurs actuellement commercialisée sous le nom de Pluronic[®] [212]. Les micelles jouent un rôle crucial pour surmonter le défi de la faible absorption de certains médicaments et phytomédicaments. Elles représentent des supports très stables et biocompatibles qui augmentent fortement leur vitesse de dissolution et donc leur solubilité. Grâce à l'effet EPR, elles optimisent également leur

⁷ Concentration en tensioactif dans un milieu au-dessus de laquelle des micelles se forment spontanément dans un modèle d'association fermé.

passage dans le compartiment interstitiel, ce qui permet un ciblage passif du site d'action et une protection contre la dégradation enzymatique [75], [205].

Une étude sur de l'artémisinine encapsulée dans une micelle de PEG-PCL-LyP-1(peptide de cyclizine-acide aminé) montre que ce complexe reconnaît et se lie à un récepteur spécifique (gC1qR) fortement exprimée sur les cellules cancéreuses, particulièrement dans l'adénocarcinome mammaire extrêmement métastasé. Les études de cytométrie en flux effectuées ont montré une augmentation de l'absorption de l'extrait d'artémisinine et de son accumulation au sein des tissus, et par conséquent de son efficacité [213]. Le groupe du professeur Bilia a également reporté plusieurs études concernant l'utilisation des micelles pour augmenter la solubilité de nombreux extraits de plantes [209]. L'une de leurs études consiste en l'encapsulation dans un système micellaire de la Kavaine (KAV), une molécule très apolaire extraite de la racine de kava *Piper methysticum G.* Cette plante originaire du pacifique occidental est traditionnellement utilisée pour ses effets somnifères, narcotiques et anesthésiques. L'étude HPLC de ce complexe montre une augmentation d'environ 1600 fois de la solubilité de la KAV encapsulée en comparaison avec la KAV libre, ce qui permet une amélioration de son efficacité en vue d'une éventuelle utilisation comme anesthésique local topique [214], [209].

Certaines études utilisant les MC pour l'administration d'extraits de plantes décrites dans la littérature sont regroupées dans le tableau IX.

Tableau IX : Formulations à base de plantes chargées dans des micelles.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Paclitaxel extrait de <i>Taxus brevifolia</i>	Anticancéreuse	Amélioration de l'efficacité suite à l'augmentation de la biodisponibilité du paclitaxel. L'amélioration de la synergie d'action du paclitaxel et du sinutidib. Une augmentation de la maturation des cellules dendritiques et donc de la réponse immunitaire. Un ciblage des récepteurs apoptotiques des cellules cancéreuses (dans ce cas les cellules ciblées sont celles du cancer du sein triple négatif).	[215]
Quercétine extrait de plusieurs plantes dont la plus importante est : <i>Capparis spinosa</i>	Antidiabétique	Diminution significative du taux de glucose en comparaison avec l'administration d'une suspension de quercétine seule, ce qui traduit une augmentation de l'effet pharmacologique de cette dernière. une forte diminution des radicaux libres au niveau du pancréas, ce qui empêche fortement un stress oxydatif hyperglycémique.	[216]
Curcumine extraite de <i>Curcuma longa</i>	Anticancéreuse	Amélioration de la solubilité, de la stabilité et une libération prolongée in vitro avec une amélioration de la pharmacocinétique in vivo. Augmentation de l'efficacité notamment dans l'inhibition de l'angiogenèse, une cytotoxicité plus forte sur les cellules de carcinome du côlon C-26 in vitro et in vivo après une injection intraveineuse, induisant ainsi un effet anticancéreux plus fort que celui de la curcumine libre.	[217]
	Antireflux	Augmentation de l'absorption intestinale de la curcumine grâce à une adhésion accrue à la paroi intestinale fournie par le système micellaire. Amélioration de la biodisponibilité orale de la curcumine. L'utilisation d'un système micellaire chargé de curcumine peut efficacement augmenter son activité anti-reflux	[218]
Extrait d'écorce de <i>Sesbania grandiflora</i> (SGE)	Antibactérienne	Amélioration de la solubilité et de la stabilité du SGE. Une élévation de l'effet thérapeutique (effet antibactérien) in vitro à savoir une augmentation de la CMI et CMB, sur suspension de <i>Streptococcus aureus</i> .	[219]

1.5.1.1.8 Nanoémulsion

Les nanoémulsions sont des systèmes colloïdaux, homogènes, thermodynamiquement stables et isotropes d'agents tensioactifs aqueux / co-tensioactifs. Elles sont obtenues par dispersion d'au moins deux phases liquides non miscibles, en général l'eau et l'huile, sous formes de gouttelettes sphériques. La taille de ces dernières varie entre 20 et 200 nm en fonction de la composition du système et de la méthode d'homogénéisation utilisée [220] (Figure 15).

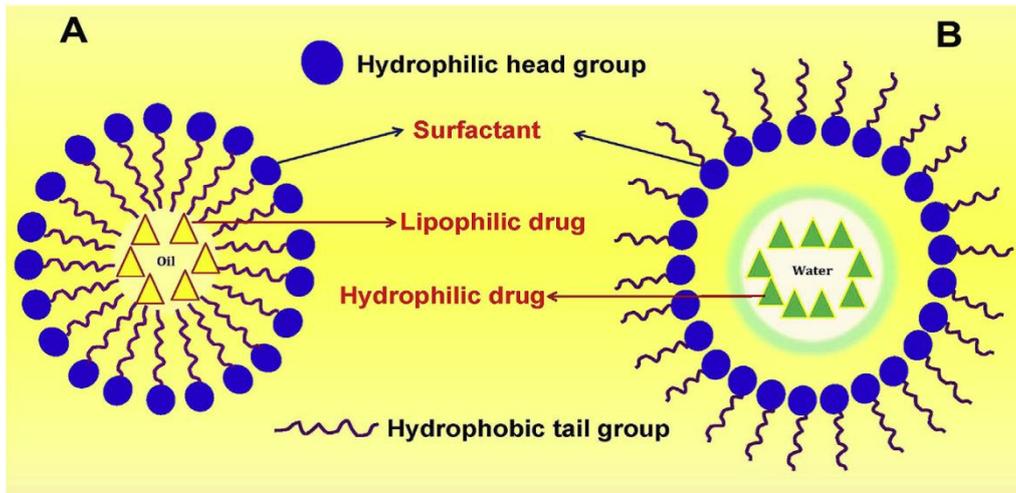


Figure 15 : Structure de la nanoémulsion [A] émulsion de type huile dans eau (h / e), [B] émulsion de type eau dans huile (w / h) [221].

Les nanoémulsions sont dites métastables. En effet, la diminution du diamètre des particules les épargne des phénomènes de déstabilisation réversibles que sont le crémage et la sédimentation, ceci est dû à la diminution de leur vitesse de migration et la prédominance du mouvement brownien (mouvement aléatoire de particule dans un fluide). Toutefois, elles restent soumises aux phénomènes de déstabilisation irréversibles que sont la coalescence et le mûrissement d'Ostwald⁸. On distingue les nanoémulsions eau dans huile et les nanoémulsions huile dans eau. Ces dernières permettent de solubiliser des substances actives hydrophobes peu ou pas solubles dans eau [222]. Les nanoémulsions sont des formulations non équilibrées, par conséquent, une grande quantité de tensioactifs et d'énergies sont nécessaires à leur fabrication. Généralement, des techniques de nano-émulsification spontanée à haute ou basse énergie sont utilisées [223]. Les techniques les plus courantes sont l'homogénéisation haute pression, l'inversion de la température et l'ultrasonication [220].

⁸ Le **mûrissement d'Ostwald** est l'augmentation spontanée de la granulométrie d'un précipité. C'est un phénomène irréversible au cours duquel les plus petites gouttelettes ou les plus petits cristaux en suspension dans une phase continue se dissolvent, tandis que les plus grosses gouttelettes ou les plus gros cristaux croissent.

Les phytoconstituants étant à la fois de nature hydrophile ou lipophile, l'utilisation de nanoémulsion s'avère être une solution très intéressante pour pallier aux problèmes de solubilisation. En effet, les phytoconstituants hydrophiles ont une faible perméabilité à travers la membrane lipidique, ce qui limite l'efficacité thérapeutique du médicament actif contenant ces derniers. La nanoémulsion fera en sorte d'améliorer la perméabilité, la stabilité et la solubilité du médicament actif, ce qui contribue à augmenter sa biodisponibilité [221]. En outre, ces nanotransporteurs peuvent également améliorer la stabilité de l'extrait encapsulé et le protéger de la dégradation gastrique, ce qui aboutit à une libération prolongée de la formulation. Plusieurs bioactifs de plantes ont été chargés dans des nanoémulsions, c'est le cas par exemple de : l'huile de neem, l'huile d'eucalyptus, la curcumine, l'huile de citronnelle, l'oléorésine de capsicum, la berbérine, etc.

Choudhury et al. dans leurs études, ont démontré que la biodisponibilité orale et la propriété de libération prolongée du paclitaxel ont été améliorées avec succès grâce à l'utilisation de nanoémulsions (h/ e) [224]. D'autres études ont été faites sur l'intérêt de l'utilisation des nanoémulsions pour la vectorisation d'extraits de plantes et sont représentées dans le tableau X.

Tableau X : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanoémulsions.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apport de la nanoparticule	Réfs.
Hydroxy-safflore jaune A extrait de <i>Carthamus tinctorius</i>	Antioxydante	Biodisponibilité améliorée de la microémulsion d'hydroxy safflor jaune A par rapport à une solution témoin. Absorption systémique améliorée et transport cumulatif plus élevé de la nanoémulsion digérée par digestion lipidique par la lipase pancréatique.	[225]
Huile d'éléme extraite de <i>Curcuma species</i>	Antitumorale	A montré une amélioration de la stabilité et de la biodisponibilité orale de 163.1% chez les rats Sprague Dawley par rapport à une émulsion d'éléme du commerce.	[226]
Huile d'origan extraite de <i>Origanum vulgare</i>	fongicide, bactéricide	Contrôle et réduit la croissance des bactéries d'origine alimentaire (<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. Typhimurium</i> , et <i>E. coli</i>) sur laitue fraîche. La microscopie électronique à balayage (SEM) a montré que les membranes bactériennes étaient perturbées en raison du traitement à l'huile d'origan.	[227]
Huile de basilic extraite de <i>Ocimum basilicum</i>	antimicrobienne et antioxydante	Activité antibactérienne améliorée contre les cultures d' <i>E. coli</i> .	[228]
Quercétine Provenant de certaines parties de plantes telle que les noix	antioxydante et anti-inflammatoire	La formule H / E stable a montré une augmentation remarquable de la perméabilité cutanée (atteint la circulation systémique) avec une rétention cutanée plus faible.	[229]

1.5.1.1.9 Nanoparticules lipidiques solides

Les nanoparticules lipidiques solides sont des NPs à base de lipides, formant un noyau solide ordonnée contrairement au NLC recouvert de tensioactifs aqueux. Selon certains auteurs, leur taille varie entre 10 à 1000 nm [230], tandis que pour d'autres elle varie de 50 à 1000 nm [205]. Les lipides physiologiques sont préférentiellement utilisés pour leur formation offrant ainsi une biocompatibilité élevée et une moindre toxicité. Les acides gras et les acylglycérols peuvent être utilisés comme base pour la formation d'un noyau solide, tandis que les phospholipides, les sphingomyélines et les stérols comme stabilisateurs [230] (figure 16). Leur production à grande échelle est possible et se fait par deux méthodes principales : La technique d'homogénéisation à haute pression et la microémulsification [231].

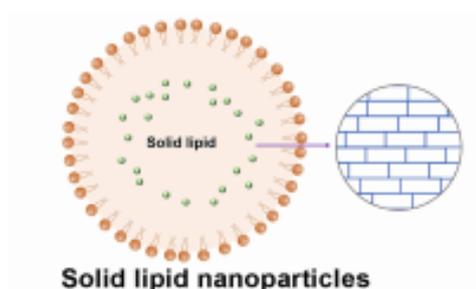


Figure 16 : Représentation schématique d'une SLN [232].

Les SLN sont utilisées comme support pour différents types de phytoconstituants afin de traiter des maladies chroniques telles que les infections lymphatiques, le cancer, les maladies neurodégénérative, etc. Les SLN, grâce à leur efficacité de piégeage, permettent de protéger ces médicaments d'une éventuelle dégradation enzymatique fournissent une libération contrôlée du principe actif qui peut aller jusqu'à plusieurs semaines. Les SLN, grâce à leur petite taille, présentent également une facilité pour traverser les jonctions serrées des cellules intestinales, ce qui améliore la biodisponibilité orale des composés encapsulés et la capacité de ciblage, ceci permet d'optimiser leurs effets sur un site ou un récepteur spécifique. Un autre avantage qui n'est pas des moindre, est que les SLN hautement lipophiles, traversent la BHE sans modification de leur surface et peut donc permettre une administration de médicaments naturels (par exemple : le paclitaxel, camptothécine, etc) aux cellules du cerveau [203], [205], [233]–[235].

Kakkar et Kaur ont développé des SLN chargées de curcumine. Cette formulation démontre le rôle curatif et protecteur de la curcumine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'administration de CUR-SLN permet d'améliorer la perméabilité de la

CUR à travers la BHE et aide cette dernière à restreindre l'entrée de l'aluminium (agent fortement incriminé dans la maladie d'Alzheimer) [236].

Les autres études traitant de l'intérêt des SLN dans la délivrance de phytoconstituants sont résumées dans le tableau XI.

Tableau XI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des SLN.

Extraits de plantes	Activité thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
<p>Thymoquinone extraite de <i>Nigella sativa</i></p>	<p>hépatoprotectrice</p>	<p>Cette étude montre que la thymoquinone a été piégée efficacement dans les SLN ce qui a prolongé sa libération et augmenté sa biodisponibilité de 3 fois en comparaison avec la formule conventionnelle.</p> <p>Elle montre également une augmentation de l'effet hépatoprotecteur dans un modèle de rats intoxiqués au paracétamol.</p>	<p>[237]</p>
<p>Pipérine alcaloïde extrait des fruits de <i>Piperum nigrum</i></p>	<p>Neurotrophique et antioxydant</p>	<p>Cette étude montre le succès du ciblage de la pipérine dans le cerveau à très faibles doses dans le traitement de la maladie Alzheimer par :</p> <p>Une augmentation de la perméabilité à travers la BHE et donc de la biodisponibilité dans les tissus cérébraux.</p> <p>Diminution du stress oxydatif et donc une réduction de la dégradation cholinérgique.</p>	<p>[238], [239]</p>
<p>Myricétine extraite de <i>Hamamelis virginiana</i></p>	<p>Insulinomimétique et stimule l'absorption du glucose</p>	<p>L'amélioration de la biodisponibilité et le ciblage apporté par le chargement de la myricétine dans les SLN montre une augmentation de l'effet antioxydant et hypoglycémiant.</p> <p>Expression des gènes GLUT4 et une diminution de la résistance périphérique à l'insuline.</p> <p>Diminution de l'apoptose des cellules β du pancréas.</p>	<p>[240]</p>

<p>L'aloë emodine Anthraquinone extraite de L'Aloès <i>Aloe vera</i></p>	<p>stimulante, laxative Anticancéreuse</p>	<p>L'étude concerne des SLN chargées d'aloës-emodine (AE-SLN) et montre : Augmentation de la pénétration de l'AE et une bonne stabilité Possibilité d'une libération prolongée suite à l'évaluation du profil de libération in-vitro, en plus d'une grande cytotoxicité in-vitro contre les tumeurs ectodermiques du cancer du sein MCF-7 et l'hépatocarcinome HepG.</p>	<p>[241]</p>
<p>Puerarine flavonoïde extrait des racines de Kudzu <i>Pueraria montana</i></p>	<p>Anti-adrénergique et cardiotonique</p>	<p>Augmentation de l'absorption intestinale de la puerarine. sa biodisponibilité relative a été améliorée de plus de 3 fois par rapport à celle des suspensions de puerarine avec des concentrations tissulaires accrues dans les organes ciblés, notamment le cœur et le cerveau.</p>	<p>[242], [243]</p>
<p>Triptolide Diterpène extrait de <i>Tripterygium wilfordii</i></p>	<p>Antiproliférative</p>	<p>Amélioration de la solubilité ainsi qu'une réduction de la toxicité (le principal effet indésirable de l'administration du triptolide seul est l'irritation du tractus gastro-intestinal), en minimisant le contact direct avec la surface de la muqueuse, en libérant progressivement le médicament et en évitant les concentrations locales élevées de médicament.</p>	<p>[244]</p>

1.5.1.1.10 Supports lipidiques nanostructurés

Ces nanoparticules sont développées à partir des nanoparticules lipidiques solides, elles sont considérées comme étant la 2^{ème} génération de ces dernières. En effet, contrairement aux SLN, les NLC sont constitués d'un mélange de lipides solides tels que l'huile de palme hydrogénée et de lipides liquides à température ambiante tels que l'huile de ricin ou l'huile d'olive [159] (figure 17). Ils sont préparés par les mêmes méthodes utilisées pour la production des SLN [245].

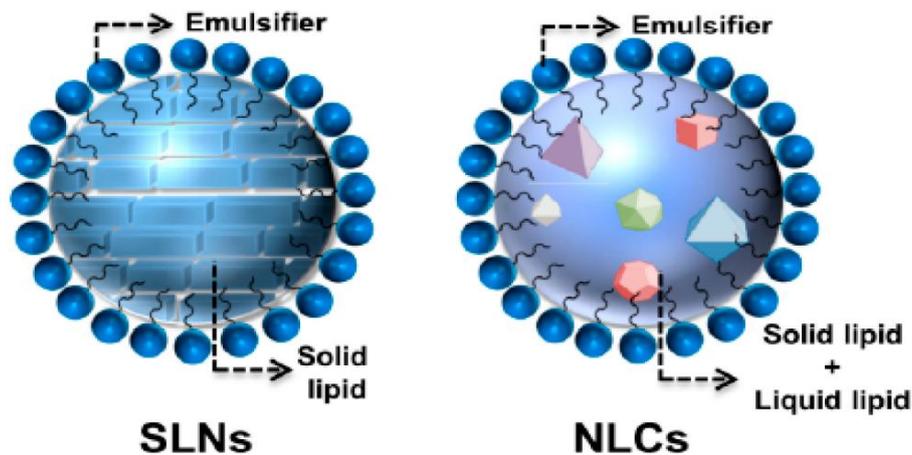


Figure 17 : Comparaison entre la structure des SLN et des NLC [159].

Les NLC sont utilisés pour la délivrance de nombreux principes actifs en augmentant leur solubilité, leur biodisponibilité et leur temps de circulation dans l'organisme. En plus de leur caractère biocompatible et non toxique, les NLC ont montré une stabilité accrue des médicaments encapsulés et une libération plus contrôlée, ceci peut être expliqué par les imperfections de matrice causées par leur composition lipidique [159].

Albaayit et al. se sont intéressés à la zerumbone, un sesquiterpène extrait de l'amome sauvage *Zingiber zerumbet* (L.) Roscoe ex Sm, utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires dans la cicatrisation des plaies et l'ont formulé sous forme de gel de NLC pour application topique. Cette formulation s'est avérée être plus efficace que la crème de sulfadiazine argentique habituellement utilisée [246].

D'autres formulations à base de plantes chargées dans des NLC sont résumées dans le tableau XII.

Tableau XII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des NLC.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Extrait de <i>Ficus deltoidea</i>	Anti-mélanogène	Augmentation de la perméabilité à travers la peau. Effet anti-melanogène plus prononcé avec l'extrait de <i>Ficus deltoidea</i> encapsulé dans les NLC comparé à celui obtenu avec l'extrait seul.	[247]
Triptolide extrait de <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F.	anti-inflammatoire	Perméabilité à travers la peau augmentée, temps de libération prolongé. Nouvelle voie d'administration pour le triptolide (qui présente une mauvaise solubilité par voie orale, un métabolisme et une élimination accélérées) dans le traitement des œdèmes et inflammation liée à l'arthrite rhumatoïde.	[248]
Thymoquinone extraite de Nigelle <i>Nigella sativa</i> L.	Anticancéreuse	Augmentation de la solubilité du thymoquinone par voie orale. Amélioration du taux de survie des souris BALB/c femelles porteuses de tumeurs 4T1 (cancer du sein).	[249]
Citral extrait de Verveine des indes <i>Cymbopogon citratus</i>	anticancéreuse	Augmentation de la solubilité du citral. Libération prolongée. Innocuité de la formulation (ne présente pas d'effet toxique sur les splénocytes des souris traitées).	[250]
Curcumine extraite de <i>Curcuma longa</i>	Anti-inflammatoire, antidépresseur (IMOA), Neuroprotectrice	Augmentation de la perméabilité à travers la BHE. Efficacité dans le traitement de la dépression et l'anxiété induite par les lipopolysaccharides chez les rats. Suppression de la neuroinflammation associée.	[251]

1.5.1.1.11 Nanoparticules conjugués lipide-médicament

L'incorporation de médicaments hydrophiles dans les SLN et les NLC est limitée par la présence d'un noyau lipidique, les conjugués lipides-médicaments (LDC) ont permis de surmonter cela. Les LDC se présentent sous forme de molécules médicamenteuses couplés de façon covalente ou non à une fraction lipidique telle qu'un diglycérade, un phosphoglycérade ou un acide gras [252], [253]. Ces systèmes auto-assemblés tirent parti des voies métaboliques de la biochimie des lipides leur permettant donc un ciblage approprié des organes en fonction de leur taille (figure 18). Les LDC augmentent significativement la perméabilité intestinale et la solubilité des agents thérapeutiques [254].

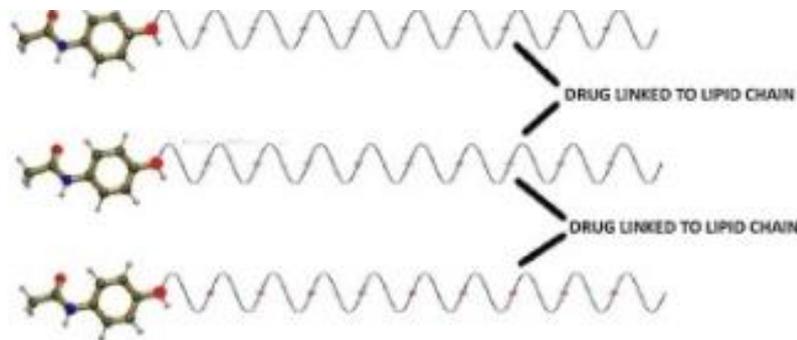


Figure 18 : Représentation schématique de nanoparticules LDC [255].

Les LDC ont démontré plusieurs avantages, notamment l'amélioration de la biodisponibilité orale, du ciblage tumoral, de la charge médicamenteuse dans les vecteurs d'administration et une réduction de la toxicité [256]. Plusieurs composés actifs à bases de plantes ont été conjugués à des lipides pour former des promédicaments. Quelques exemples de formulations à base de plantes sont mentionnés dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Formulations à bases d'extraits de plantes chargées dans des LDC.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
<p>L'oridonine extraite de <i>Rabdosia rubescens</i></p>	antiproliférative	<p>Amélioration de la biodisponibilité orale de l'extrait. Augmentation du temps de circulation et donc de son efficacité. Amélioration du comportement pharmacocinétique.</p>	[257]
<p>Epigallocatechine et théaflavine extraites du thé noir <i>Camellia sinensis</i></p>	Anticancéreuse	Amélioration du potentiel anticancéreux de la cisplatine dans les cellules A549 (carcinome pulmonaire), HeLa (carcinome cervical) et THP-1 (leucémie monocyttaire aigue).	[258]
<p>Plumbagine extraite de <i>Plumbago indica L.</i></p>	Anticancéreuse	<p>Amélioration de l'absorption intracellulaire ainsi que la biodistribution. Augmentation de l'inhibition de la croissance des métastases invasives dans le cancer de la prostate in-vitro.</p>	[259]
<p>Trans-resveratrol extrait de plusieurs fruits comme le raisin et les murs</p>	Anticancéreuse	<p>Contrôle de la libération du resveratrol. Amélioration de la cytotoxicité en maximisant l'absorption. Possibilité d'administrer par voie orale ou parentérale.</p>	[260]

1.5.1.1.12 Système d'administration de médicaments auto-nano émulsifiant

SNEDDS est défini comme un mélange isotrope d'huiles naturelles ou synthétiques, de tensioactifs solides ou liquides, ou encore un ou plusieurs solvants hydrophiles et co-solvants/tensioactifs avec une granulométrie de 20 à 200 nm (figure 19) qui s'émulsionnent spontanément lorsqu'ils sont dans un milieu aqueux tel que les liquides gastro-intestinaux et tendent à former des nanoémulsions huile dans eau [261]. Il offre l'avantage d'une capacité de charge médicamenteuse accrue par rapport à d'autres formulations à base de lipides. Le développement du SNEDDS tend à améliorer la biodisponibilité orale des produits thérapeutiques lipophiles / phytochimiques bioactifs. L'efficacité des SNEDDS est liée à leur capacité à former des émulsions lors de l'exposition à l'eau, ayant une polarité favorisant la libération rapide du médicament [262]. En outre, La phase huileuse du SNEDDS encapsule les composés phytochimiques bioactifs et les protège de l'hydrolyse et de l'oxydation [263].

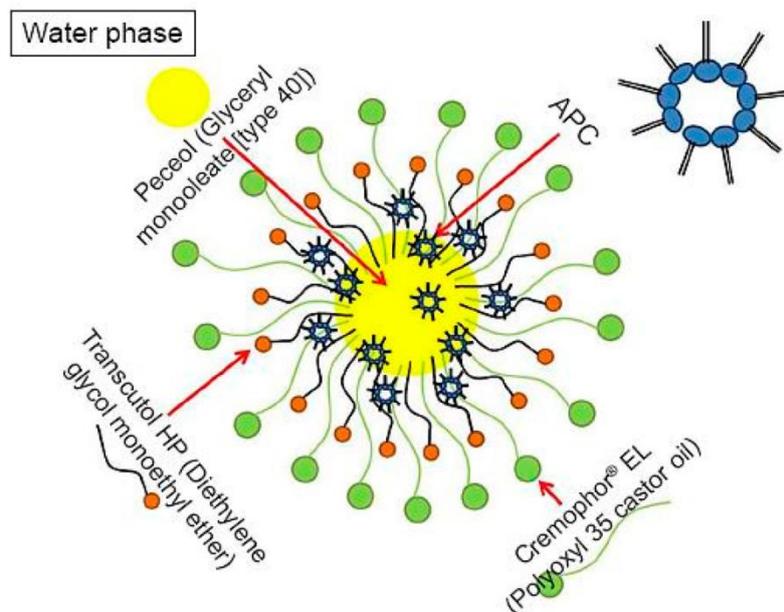


Figure 19 : Illustration schématique d'APC-SNEDDS dissous dans de l'eau distillée. APC: Complexe Akebia saponine D-phospholipide [261].

Pour les agents thérapeutiques ayant à une absorption limitée par leur vitesse de dissolution comme un médicament d'origine végétale, le SNEDDS peut améliorer la vitesse et l'étendue de l'absorption, ainsi que la reproductibilité du profil taux sanguin-temps [264] et cela de différentes manières. Le système peut augmenter l'absorption en interagissant avec le transport et les processus métaboliques des entérocytes modifiant potentiellement l'absorption, l'efflux, la disposition et le développement des métabolites à l'intérieur de l'entérocyte [265]. Il peut également améliorer l'absorption en modifiant la voie de transport (voie lymphatique)

permettant ainsi d'éviter l'effet du premier passage hépatique. L'augmentation de l'efficacité des formulations à base de phytoconstituants employant le SNEDDS permet de réduire la dose thérapeutique et de minimiser les effets indésirables associés aux médicaments. Par exemple, le SNEDDS a été utilisé comme transporteur pour divers médicaments anticancéreux lipophiles d'origine végétale tels que les étoposides, le paclitaxel, le docétaxel et la camptothécine [263]. Autre exemple réussi de SNEDDS chargé d'extrait de plante, celle de l'hésperétine. Ce principe actif est un flavanone-glycoside naturellement présent dans les agrumes tels que les citrons et les oranges douces. Il possède diverses activités thérapeutiques qui comprennent des effets hypocholestérolémiants, des activités anti-inflammatoires et anticancéreuses [266]. Le SNEDDS contenant de l'hésperétine avec du bicalutamide a été formulé par Arya et al. pour minimiser la toxicité médicamenteuse du bicalutamide [266]. La formulation développée a considérablement diminué les marqueurs biochimiques de néphrotoxicité et a montré une augmentation significative de la valeur AUC des deux médicaments par rapport à son homologue en suspension aqueuse chez les rats Sprague Dawley.

Le tableau XIV résume de façon non exhaustive les différentes études qui mentionnent l'intérêt de l'utilisation de SNEDDS dans les formulations à base de plantes.

Tableau XIV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des SNEDDS.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apport de la nanoparticule	Réfs.
<p>Silymarine extraite de chardon-Marie <i>Silybum marianum (L.)</i></p>	<p>hépatoprotectrice, anticancéreuse.</p>	<p>Améliore de la biodisponibilité orale de la silymarine. Le mécanisme responsable de l'amélioration de la biodisponibilité orale pourrait être dû à la voie de transport lymphatique améliorée à travers le système de formulation SNEDDS.</p>	[267]
<p>Wurenchun extrait de <i>Schisandra chinensis</i></p>	<p>antihépatotoxique</p>	<p>Amélioration de la solubilité, la vitesse de dissolution et la biodisponibilité orale du wurenchun.</p>	[268]
<p>Acide oléanolique extrait de <i>Olea europaea</i></p>	<p>anti-inflammatoire, anti oxydante et anti cancéreuse</p>	<p>L'acide oléanolique contenu dans le SNEDDS a présenté une augmentation de 2,4 fois de la biodisponibilité orale relative par rapport au comprimé commercial conventionnel.</p>	[269]
<p>Curcumine extraite de <i>Curcuma longa</i></p>	<p>Anti-carcinogène, anti- inflammatoire et antimicrobienne</p>	<p>La curcumine contenu dans le SNEDDS a montré une amélioration significative de l'absorption orale de la curcumine par rapport à sa suspension.</p>	[270]
<p>Ginkgolides extraits de <i>Ginkgo biloba L</i></p>	<p>antagoniste du facteur d'activation des plaquettes (PAF)</p>	<p>L'extrait de <i>Ginkgo biloba</i> contenu dans le SNEDDS présente une augmentation de 1,5 fois de la biodisponibilité orale relative par rapport au comprimé commercial d'extrait de <i>Ginkgo biloba</i>.</p>	[271]

<p>Le β-Artéméther extrait de <i>Artemisia annua</i></p>	<p>antipaludique</p>	<p>Amélioration significative de l'activité antipaludique chez des souris modèle infectées par la souche létale ANKA de <i>Plasmodium berghei</i> par rapport à la formulation commercialisée (Larither).</p>	<p>[272]</p>
<p>Oridonine extraite de <i>Rabdosia rubescens</i></p>	<p>Anti tumorale, anti inflammatoire, antimicrobienne</p>	<p>La libération in vitro a montré une libération complète d'oridonine du SNEDDS en environ 12 h et a montré une augmentation de 2,2 fois de la biodisponibilité relative de l'oridonine par rapport à la suspension après administration par voie orale.</p>	<p>[273]</p>
<p>La thymoquinone extraite de <i>Nigella sativa</i></p>	<p>activités anti oxydante, anti-inflammatoire, anti- bactérienne, hépatoprotectrice, antimutagène et anti tumorale.</p>	<p>Augmentation de la biodisponibilité de la thymoquinone de 3,87 fois par rapport à la suspension après administration orale</p>	<p>[249]</p>
<p>La rutine extraite de <i>Ruta graveolens</i></p>	<p>cytoprotectrice, anti- oxydante vasoprotectrice, neuroprotectrice, cardioprotectrice et anti cancéreuse</p>	<p>La performance in vivo des SNEDDS développés contenant de la rutine ont présenté une augmentation de 2,3 fois de la biodisponibilité orale relative améliorant ainsi le stress oxydatif dans différents troubles neuro dégénératifs.</p>	<p>[274]</p>

1.5.1.1.13 Système d'administration de médicaments auto microémulsifiants

Le système d'administration de médicaments auto microémulsifiants (SMEDDS) peut être défini comme un mélange isotrope d'un lipide, un tensioactif, un co-tensioactif (ou solubilisant) et une substance médicamenteuse, le principe est de former une émulsion de type huile dans eau avec une taille de gouttelettes inférieure à 50 nm sous agitation douce après dilution dans des phases aqueuses aboutissant des SMEDDS type liquide [275] (figure 20).

Afin d'obtenir des formulations stables, le couple tensioactif /co-tensioactif doit avoir des HLB⁹ élevés et la phase huileuse doit contenir des triglycérides [276].

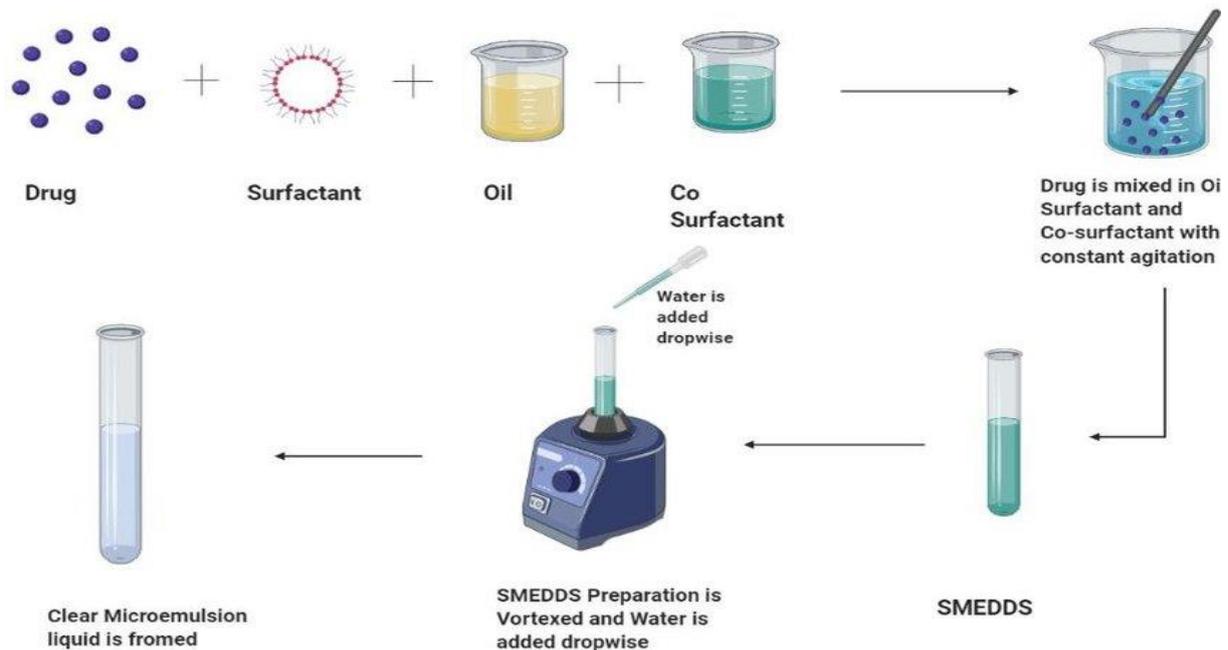


Figure 20 : Méthode de préparation des SMEDDS [277].

Dans certaines situations, les SMEDDS liquide (L-SMEDDS) présentent quelques inconvénients tels que la précipitation in vivo de molécules bioactives et des problèmes de manipulation des produits. En ce sens, les SMEDDS solides (S-SMEDDS) ont été proposés comme une alternative afin d'améliorer la stabilité, la sécurité et l'efficacité des substances. La préparation de ces derniers se fait par incorporation des L-SMEDDS dans des poudres tels que le dioxyde de silicium, le talc et la carboxyméthyl cellulose, en utilisant différentes techniques, telles que l'adsorption sur des supports solides et la granulation humide par mélangeur à haut cisaillement [278].

⁹ Hydrophilic-Lipophilic Balance, est une grandeur caractéristique d'un tensio-actif.

Le système d'administration de médicaments auto-microémulsifiants fait l'objet d'une attention particulière, il est considéré comme une plateforme de premier plan pour résoudre les problèmes de biodisponibilité des médicaments hydrophobes. En effet, dans les SMEDDS, l'émulsion formée augmente la perméabilité de la membrane en raison de la présence de surfactant et améliore le transport et l'absorption lymphatique par les huiles à chaîne moyenne et longue, ce qui contribue de manière significative à une meilleure performance des formulations [276],[279].

Actuellement, des espoirs reposent sur ce type de système pour administrer des extraits de plantes, par exemple : la lutéine, un caroténoïde extrait de légumes jaunes utilisé comme anti oxydant pour préserver l'acuité de l'œil, possède une faible absorption après administration orale. Par ailleurs, de la lutéine chargée sur des SMEDDS montre que la concentration plasmatique de cette dernière a augmenté de manière significative par rapport à la forme poudre. Un aperçu d'autres études réalisées in vitro est donné dans le tableau suivant (Tableau XV).

Tableau XV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des SMEDDS.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
β-élémane extrait de <i>Rhizoma zedari</i>	Anticancéreuse	Augmentation significative d'AUC et C _{max} du SMEDDS par rapport à l'émulsion orale. La formulation présente une amélioration des propriétés de dissolution aqueuse, stabilité pharmaceutique et biodisponibilité orale.	[280]
Curcumine extraite de <i>Curcuma longa</i>	Puissante activité antidépresseive (inhibiteur des MAO)	La libération de la curcumine SMEDDS s'est avérée supérieure à celle du médicament de curcumine pure. La curcumine sous forme de SMEDDS pourrait être responsable d'une meilleure perméabilité du cerveau et donc d'une amélioration de la locomotion, la mémoire et la cognition.	[281]
Silymarine extraite de <i>Silybum marianum</i>	Hépatoprotectrice	Le SMEDDS montre une libération 2.5 fois plus élevée de la silymarine par rapport à la capsule conventionnelle. La biodisponibilité est de 360% de celle de la formulation initiales.	[282]
Camptothécine extraite de <i>Camptotheca acuminata</i>	Anticancéreuse	Amélioration de la solubilité et de la stabilité par rapport à la doxorubicine.	[283]
Huile de <i>Brucea javanica</i>	Antipaludéen Anticancéreuse.	Effet anti tumoral évalué sur les lignées cellulaires cancéreuses A549 et DU145 La formulation a exercé des effets anti tumoraux robustes sur les cellules A549 et DU145 par rapport à la forme conventionnelle en induisant l'arrêt du cycle cellulaire.	[284]

1.5.1.2 Nanoparticules polymériques

1.5.1.2.1 Dendrimères

Les dendrimères sont des molécules sphériques dont la structure très ramifiée reprend celle des branches d'un arbre. Ils sont constitués d'un noyau central d'où part un enchainement d'unités répétitives, qui se terminent par un groupement de surface, donnant naissance à de nombreuses cavités internes (figure 21). Il existe deux méthodes de synthèse pour les dendrimères, la 1^{ère} assemble la molécule du noyau jusqu'à la périphérie, appelée méthode divergente, la 2^{ème} méthode appelée convergente suit le chemin inverse. A nos jours, de nombreuses familles de dendrimères sont synthétisées, telles que les dendrimères poly(propylèneimines) ou PPI, les dendrimères poly(lysines) ou encore les dendrimères poly(phosphorés). Néanmoins, les dendrimères PAMAM ou polyamidoamine, sont les plus étudiés [285].

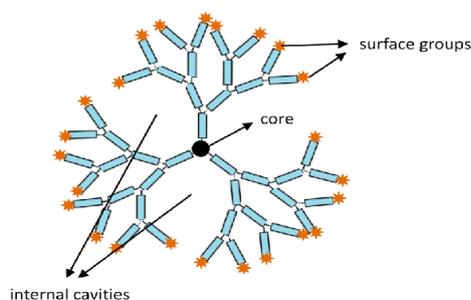


Figure 21 : Représentation schématique de la structure des dendrimères [286].

L'architecture particulière des dendrimères leur confèrent des avantages très intéressants pouvant être exploités pour la délivrance de nombreuses substances, telles que le matériel génétique, et les agents thérapeutiques et de contraste. En effet, ces derniers peuvent être conjugués à la surface ou bien encapsulés dans les cavités internes, avec des quantités assez importantes [285]. En outre, la solubilité des dendrimères, leur perméabilité, leur biocompatibilité, ainsi que leur biodistribution, leur clairance et leur capacité de ciblage peuvent facilement être modifiées lors de leur fabrication [159]. Les substances à base de plantes sont d'excellents candidats pour la délivrance par ce type de système nanoparticulaire. L'activité antiproliférative et anti-apoptotique de la curcumine extraite de *Curcuma longa* est améliorée par encapsulation dans des dendrimères PAMAM à groupes terminaux acétyle avec une action plus prononcée sur les lignées cellulaires A549 et une génération d'espèces réactives d'oxygène plus importante. La solubilité de la curcumine est augmentée de 200 fois, et la libération est prolongée considérablement [287]. D'autres études portant sur la délivrance de principes actifs à base de plantes par les dendrimères sont rapportées dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des dendrimères.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
<p>Puérarine extraite de <i>Puerariae lobota</i></p>	<p>Action bénéfique sur les troubles cardiovasculaires, neurologiques et hyperglycémiques.</p>	<p>Augmentation de la solubilité et de la biodisponibilité de la puérarine administrée par voie orale chez des rats in vivo. Amélioration du profil toxicologique de la puérarine évalué in vitro en limitant l'hémolyse des érythrocytes.</p>	<p>[288]</p>
<p>Silybine extraite de Chardon marie <i>Silybum marianum</i></p>	<p>anticancéreuse, anti-inflammatoire, antioxydante, et hépatoprotectrice.</p>	<p>Augmentation de la solubilité, et la biodisponibilité. Les dendrimères PEGylés avec des chaînes de PEG de 2.0 kDa ont offert la stœchiométrie complexe la plus élevée et un temps de libération prolongé.</p>	<p>[289]</p>
<p>Anthocyanine extraite de Carotte sauvage <i>Daucus carota L.</i></p>	<p>Anticancéreuse, anti-inflammatoire, et chimiopréventive.</p>	<p>Amélioration de la stabilité et de la solubilité de l'anthocyanine. La libération est prolongée de 6h. Toxicité remarquable sur les neuroblastomes (A2) sans toxicité sur les lignées cellulaires normales in vitro.</p>	<p>[290]</p>
<p>Berbérine extraite de <i>Argemone mexicana</i></p>	<p>Anticancéreuse</p>	<p>Amélioration du profil toxicologique (toxicité hémolytique et hypoglycémie) et pharmacocinétique de la berbérine. Le Temps de demi-vie obtenu chez des rats albinos avec la berbérine conjuguée aux dendrimères PAMAM G4 est de 14,33 h contre 6,7 h pour la berbérine seule. La formulation berbérine conjuguée aux dendrimères s'est avérée être plus prometteuse que celle de la berbérine encapsulée.</p>	<p>[291]</p>

1.5.1.2.2 Nanosphère

Les nanosphères (NS) sont définies comme des particules colloïdales solides de type matrice dans lesquelles des médicaments sont soit placés au centre, soit dispersés à la surface [233], [292], [293] (figure22). Plus grosses que les micelles, elles ont un diamètre compris entre 100 et 200 nm [294]. La littérature décrit 3 types de NS : les biodégradables (albumine NS, amidon NS modifié, gélatine NS, etc.), les NS immunitaires et NS magnétiques. La plupart des NS sont préparées avec des polymères biodégradables, biocompatibles et synthétiques tels que l'acide polylactique (PLA), acide polyglycolique (PGA) et le copolymère polylactide coglycolide (PLGA) en utilisant plusieurs techniques dont la plus importante est le déplacement de solvant appelées aussi nanopréciipitation [205].

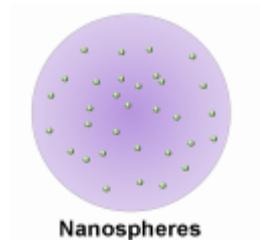


Figure 22 : Illustration représentant une nanosphère chargées de composés actifs [232].

Des chercheurs ont développé une nanosphère PLA chargée oridoinine (ORI) ; diterpène tetracyclique isolée de *Isodon rubescens*. L'ORI a une action pro-apoptotique spécifique pour les cellules leucémiques par on provoquant l'accumulation d'espèces réactives au sein de ces dernières. Cette formulation peut pallier au problème de solubilité de l'ordinone qui limite son exploration clinique à l'heure actuelle, en procurant une capacité de charge élevée et une solubilité améliorée ainsi qu'un support stable permettant une libération prolongée [205], [295].

D'autres chercheurs ont développé une nanosphère PLA chargées de curcumine. La nature hautement hydrophobe de cette dernière dans l'épithélium gastro-intestinale est l'inconvénient majeur qui empêche d'exploiter ses propriétés cicatrisantes dans les troubles gastro-intestinaux et particulièrement l'ulcère. Cette étude a démontré que l'absorption intestinale de la PLA-CUR est 15 fois plus élevée qu'avec la curcumine seule et par conséquent une augmentation de la biodisponibilité et donc des effets thérapeutiques c'est-à-dire une augmentation de la motilité et de la cicatrisation des cellules intestinales [296]. Voir le tableau XVII pour plus d'études.

Tableau XVII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanosphères.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
<p>Silymarine flavolygnanes extrait de <i>Silybum marianum</i></p>	<p>Anti-cancéreuse (particulièrement le cancer de la prostate)</p>	<p>Une Efficacité d'encapsulation améliorée par l'utilisation de nanosphères PLGA Une libération prolongée ainsi qu'une cytotoxicité préférentielle pour les cellules cancéreuses de la prostate.</p>	[297]
<p>Nerolidol Sesquitérpène extrait de <i>Brassavola nodosa</i> et de <i>Myrocarpus fastigiatus</i></p>	<p>Antiparasitaire</p>	<p>Amélioration de la stabilité de la molécule de nerolidol. Capacité de passage à travers la BHE avec élimination directe du trypanosoma evansi du tissus cérébrales (cause de recrudescence de la trypanosome).</p>	[294]
<p>Menthol extrait de <i>Mentha piperita</i></p>	<p>Anti-inflammatoire et antivirale</p>	<p>Amélioration de la libération contrôlée et de la biodégradabilité. La dégradation des nanoparticules de PLGA de menthol dans de la salive artificielle a affecté de manière significative la morphologie des particules et semble être un milieu efficace pour la libération du menthol dans le traitement des irritations légères de la gorge.</p>	[298]
<p>Acide oléanique triterpène extrait de nombreuses plantes dont <i>Olea europaea</i></p>	<p>hépatoprotectrice</p>	<p>Une accélération de la vitesse de dissolution de l'extrait (95% de l'acide oléanique est libéré dans les cellules hépatiques au bout de 120min). Une augmentation significative de l'effet hépatoprotecteur de l'acide oléanique dans le traitement des lésions hépatiques induites par le tétrachlorure de carbone.</p>	[299]

1.5.1.2.3 Nanocapsule

Les nanocapsules, connues aussi sous le nom de nanoparticules couche par couche, sont des systèmes nano-vésiculaires qui présentent une structure noyau-coquille typique d'un diamètre de 20 à 100 nm [300]. La coquille est constituée d'une membrane mince de polymères qui lui confère une rigidité, tandis que le noyau interne se compose d'un liquide huileux ou aqueux où sont encapsulées de différentes substances (figure 23). Les nanocapsules, dont la fabrication repose sur une série d'inversions de phases des émulsions, présente un grand avantage par rapport aux nanosphères. Ce sont des systèmes dans lesquels la substance est confinée à l'intérieur du noyau alors que dans les nanosphères, elle est dispersée dans toute la matrice polymère la rendant plus sensible aux dégradations [301].

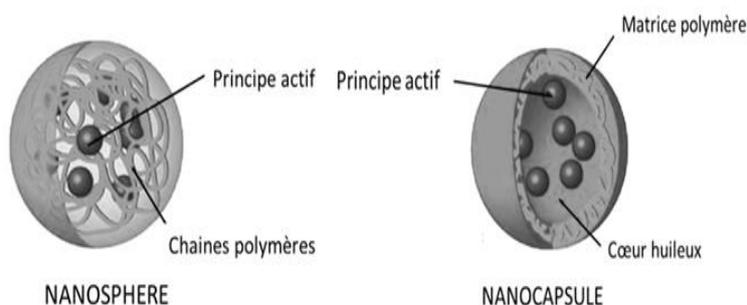


Figure 23 : Schéma comparatif entre une nanocapsule et une nanosphère [301].

Les nanocapsules sont d'un grand intérêt dans les systèmes de délivrance de médicaments. En effet, elles présentent une spécificité de site ainsi qu'une libération lente et prolongée des médicaments [302].

Des études concernant la possibilité d'encapsulation des médicaments à base de plantes ont montré que les phytoconstituants peuvent être facilement intégrés dans les polymères du système en améliorant les propriétés pharmacocinétiques et également la stabilité et la solubilité des substances peu solubles dans l'eau [303]. Le tableau suivant donne un aperçu de ces études. (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanocapsules.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Artémisinine extraite de <i>Artemisia annua L</i>	Anticancéreuse	Augmentation de la biodisponibilité de l'artémisinine.	[304]
Docétaxel extrait de <i>Taxus baccata</i>	Anticancéreuse	L'effet antiprolifératif du docétaxel est apparu beaucoup plus tôt lorsque le médicament était encapsulé dans des nanoparticules lipidiques que lorsqu'il était libre.	[305]
Paclitaxel extrait de <i>Taxus brevifolia</i>	Anticancéreuse	Amélioration de l'effet chimio-thérapeutique.	[306]
Resvératrol Origines diverses	Anti inflammatoire, Anti oxydante.	La nanoencapsulation protège le trans-resvératrol de la conversion rapide en cis et améliore sa biodisponibilité dans la circulation systématique pour une activité prolongée.	[307]
Acide ursolique extrait de <i>Ocimum basilicum</i>	Anti inflammatoire	Les nanocapsules chargées d'acide ursolique ont stimulé la synthèse du collagène . Augmentation de la solubilité aqueuse et de la biodisponibilité. Rétraction plus rapide des lésions de plaies.	[308]

1.5.1.2.4 Polymèresomes

Les polymèresomes sont des nanoparticules polymériques creuses, constituées d'une bicouche formée par des blocs copolymères amphiphiles qui ont la capacité de s'auto-assembler, entourant une cavité interne aqueuse (figure 24). Ils sont préparés le plus souvent par nanopréciipitation, méthodes d'émulsification, et hydratation de film mince, etc. Leur taille peut aller de l'ordre du nanomètre jusqu'au micromètre [309].

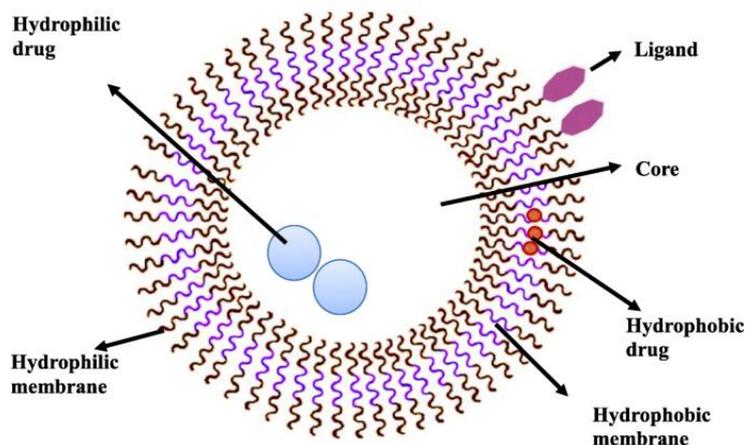


Figure 24 : Structure des polymèresomes [310].

Les polymèresomes ont une structure proche des liposomes. Cependant, leurs bicouches plus rigides et plus épaisses offrent une stabilité colloïdale plus importante, une efficacité de piégeage élevée et une libération plus contrôlée grâce à des stimuli internes ou externes. En effet, il existe des polymèresomes sensibles au pH, aux ions, aux enzymes, aux ultrasons, à la température, à l'oxydoréduction, etc [311]. De plus, leur robustesse, leur biocompatibilité, et la capacité d'encapsuler des médicaments hydrophiles et hydrophobes suscitent l'intérêt des chercheurs pour les polymèresomes en tant que système de délivrance efficace pour les principes actifs d'origine chimique ou naturelle [310]. A cet égard, ils sont exploités pour corriger certains caractères pharmacocinétiques de l'oxymatine, un alcaloïde extrait de la sophore à fleurs jaunes *Sophora flavescens* utilisé pour ses propriétés hépatoprotectrices. En effet, l'oxymatine souffre d'une faible distribution et d'un temps de demi-vie d'élimination court, ce qui limite ses effets thérapeutiques. Les propriétés pharmacocinétiques améliorées du polymèresome di-bloc oxymatine poly (éthylène glycol)-b-poly (3-caprolactone) sont évaluées par Jianhong Yang et al dans leur étude avec quantification du taux d'oxymatine dans le plasma des rats par méthode UPLC-SM/SM [312]. Une autre étude rapporte l'efficacité de l'utilisation des polymèresomes dans la vectorisation du bacoside, un extrait de l'Hysope d'eau *Bacopa monnieri*, vers le cerveau pour le traitement de l'amnésie induite

chimiquement chez des rats. Cette activité est soutenue par les profils d'expression génique d'ARC¹⁰, BDNF¹¹ et CREB¹² ainsi que par l'histopathologie [313]. Comme de nombreuses autres nanoparticules, les polymèresomes sont également un bon choix pour l'encapsulation du paclitaxel améliorant sa stabilité, sa biodisponibilité et son relargage pour le traitement du cancer du sein [314].

1.5.1.2.5 Nanogels

Les nanogels peuvent être définis comme des systèmes d'hydrogel¹³ de taille nanométrique allant de 20 à 200 nm hautement réticulés qui sont soit co-polymérisés, soit des monomères qui peuvent être ioniques ou non ioniques. Ce sont des réseaux hydrophiles tridimensionnels qui ont tendance à s'imprégner d'eau ou de liquide physiologique en grande quantité, sans changer la structure interne du réseau [315] (figure 25). Les nanogels sont communément appelés gel composé de nanoparticules, un terme déclaré par Alexander et Serguei en 2008. Leurs approches de formulation sont de deux types : la formulation à partir de précurseurs polymères ou par polymérisation hétérogène de monomères (auto assemblage) [316].

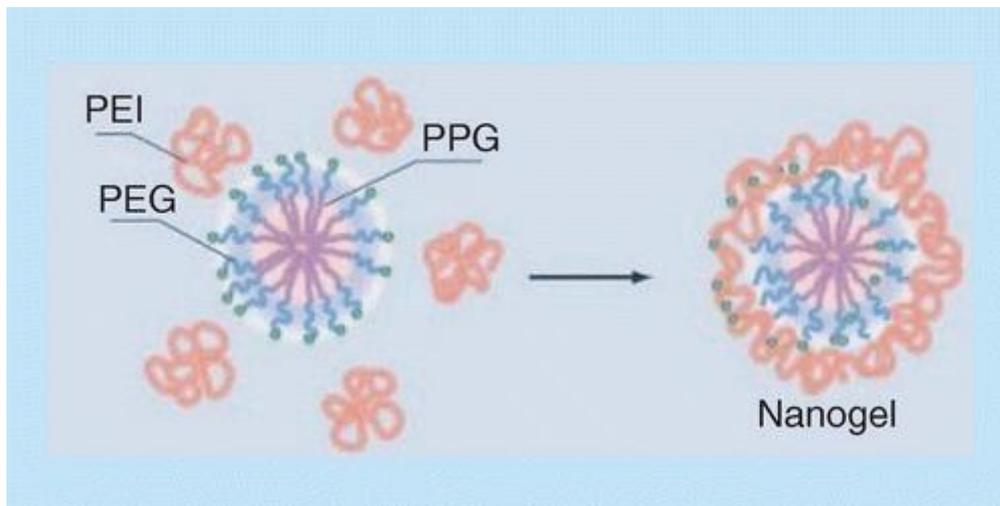


Figure 25 : Schéma d'un nanogel [317].

Les nanogels présentent des propriétés très intéressantes à savoir une administration via une variété de voies, adaptation aux changements environnementaux et une incorporation des composés facile, spontanée ne nécessitant pas de réactions chimiques rendant ainsi le processus de préparation efficace. Le seul inconvénient est que les molécules biologiques ne

¹⁰ Gene codant la protéine associée au cytosquelette à activité régulée.

¹¹ Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

¹² Facteur de transcription liant l'AMPc. Protéine essentielle dans la régulation de l'expression des gènes.

¹³ Un gel dans lequel l'agent gonflant est l'eau.

peuvent pas être encapsulées par le processus de formation des nanogels car des solvants organiques sont utilisés. Cette limitation est surmontée en greffant le médicament protéique à la surface des nanogels [318]. Les nanogels sont des nanoparticules à fort potentiel biomédical. En effet, ils agissent comme des transporteurs pour la livraison de médicaments ou groupements actifs hydrophiles ou hydrophobes ayant des propriétés pharmacologiques et comme marqueur dans le diagnostic et l'imagerie. La libération du principe actif du système se fait soit par réponse à un stimulus local (PH, température) soit à l'aide des propriétés intrinsèque du nanogel (figure26).

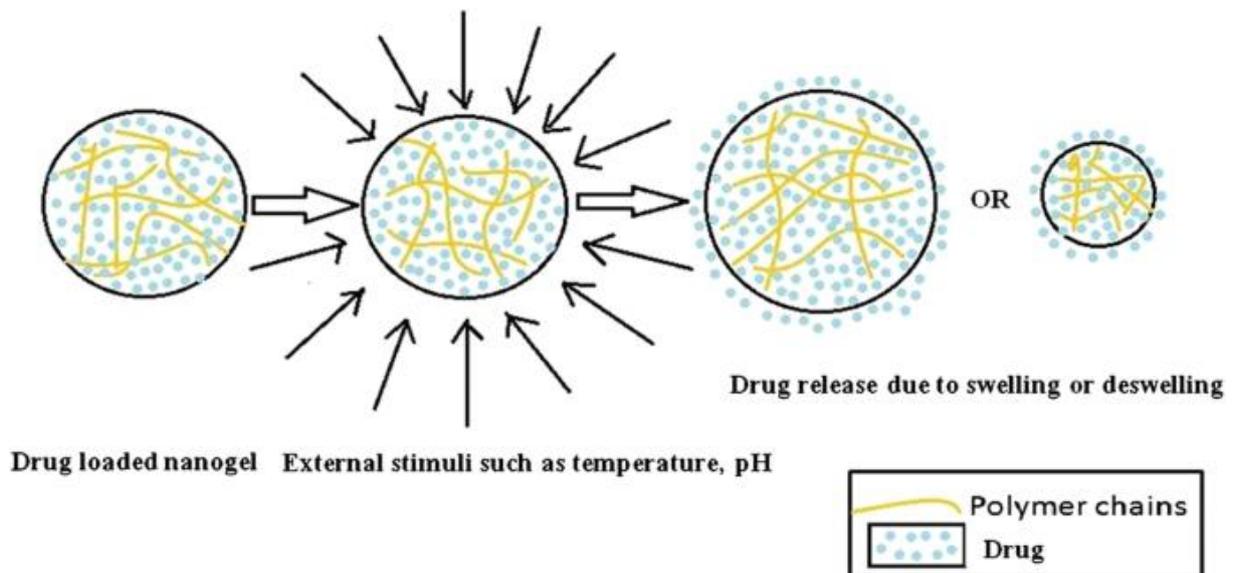


Figure 26 : Méthodes de libération des constituants des nanogels [319].

Un grand nombre de travaux ont été réalisés avec des gels composés de nanoparticules pour la délivrance des phytoconstituants. Un nanogel chargé d'huile essentielle de *Mentha piperita*, agent antibactérien contre la formation de caries dentaires, montre une augmentation de l'activité inhibitrice de l'huile contre la formation du biofilm par rapport à la formulation conventionnelle [320]. D'autres études sont résumées dans le tableau XIX.

Tableau XIX : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des systèmes de nanogel.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Huile de cumin extraite de <i>Cuminum cyminum</i>	Antifongique naturel	Amélioration de la solubilité, stabilité et de la biodisponibilité. Les huiles encapsulées ont obtenu une concentration minimale inhibitrice de 800 ppm contre une absence d'inhibition pour l'huile libre.	[321]
Huile de thym extraite de <i>Thymus vulgaris</i>	Anti microbienne	Augmentation de la demi-vie. Amélioration des propriétés antimicrobiennes.	[322]
Quercétine Origines diverses	Anti cancéreuse	Augmentation de l'absorption et de l'activité cytotoxique.	[169]
Paclitaxel extrait de <i>Taxus brevifolia</i>	Anti cancéreuse	L'activité cytotoxique a été évaluée chez des souris porteuses d'un carcinome pancréatique humain. Accumulation de la formulation dans le site de la tumeur et une absorption plus lente du médicament dans la circulation systémique.	[169]
Extraits des parties aériennes d' <i>Artemisia scoparia</i>	Anticancéreuse	L'effet anticancéreux du nanogel CS-MA encapsulant <i>A. scoparia</i> a été étudié contre la lignée cellulaire Huh-7. L'évaluation de l'activité par le test MTT a montré une augmentation de l'activité cytotoxique de l'extrait encapsulé par rapport à l'extrait libre.	[323]

1.5.1.2.6 Nanofibre

Les nanofibres se définissent comme des structures de diamètre variant entre 10-100 nm composées de fibres de polymères solides tels que : acétate de cellulose, chitosane, polycaprolactone et Polyvinylpyrrolidone PVP [159]. La synthèse des nanofibres repose sur plusieurs méthodes, on peut citer : la séparation de phase ; le dessin ; auto assemblage ; méthode de synthèse de modèles, mais la plus importante est l'électrofilage (electrospinning) [324]. L'électrofilage ou le filage électrostatique est une nouvelle technique de fabrication de fibres à grande échelle, elle possède des propriétés uniques telles que la simplicité, l'abordabilité donnant des fibres continues. Elle consiste à dissoudre un polymère dans un solvant à concentration donnée et à introduire cette solution dans un champ électrique intense via une aiguille métallique, la solution est soumise à un effet d'étirement élevé qui transforme les gouttelettes en nanofibres [325], [326] (figure 27).

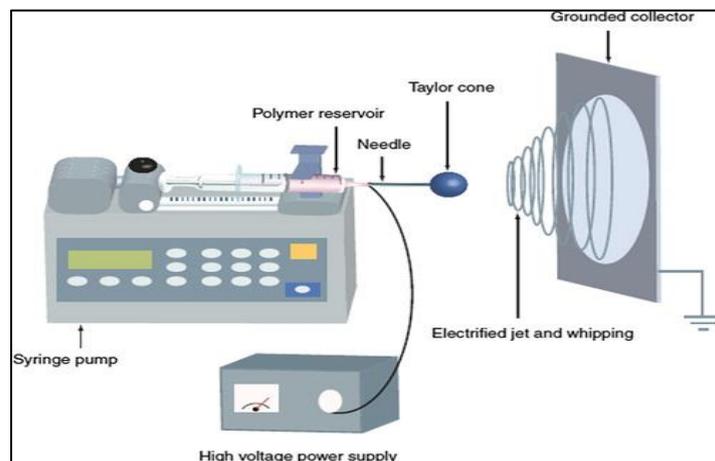


Figure 27 : Schéma illustrant le principe du dispositif d'électrofilage pour la production de nanofibres [325].

Du fait de leur diamètre nanométrique, les nanofibres possèdent un rapport surface/volume très élevé, ce qui les rend très poreuses et potentiellement intéressantes pour de multiples applications [327]. En effet, elles peuvent être utilisées dans les pansements, pour la régénération osseuse et tissulaire et comme systèmes d'administration de médicaments à base d'extraits de plantes. A cet effet, une étude de l'activité anticancéreuse de nanofibres chargées de curcumine sur les cellules hépatiques HepG2 a montré une augmentation significative de l'activité cytotoxique ainsi qu'une forte accumulation de la curcumine au niveau du site de la tumeur [159]. Plus d'exemples de nanofibres chargées d'herbes sont regroupés dans le tableau ci-dessous. (Tableau XX)

Tableau XX : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanofibres.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Quercétine / rutine.	Cicatrisation des plaies, Anti oxydante, Anti bactérienne.	Augmentation de la surface spécifique de la fibre et amélioration de la solubilité.	[328]
Gel d'<i>Aloe vera</i>	Cicatrisante	Les essais MEB et MTT ont confirmé la biocompatibilité des nanofibres de PLLA fabriquées. Accélération du processus de cicatrisation des pansements enduit de nanofibres d' <i>Aloe vera</i> par rapport aux pansements conventionnels.	[329]
Huile de <i>Copaifera sp</i> <i>Copaifera sp</i>	Antimicrobienne	Augmentation de l'hydrophile et de l'activité antimicrobienne des nanofibres de PVP chargé en huile de copaiba. Libération contrôlée du composé à partir du système.	[330]
Ginsénoside extrait de <i>Panax ginseng</i>	Cicatrisante	Libération prolongée du composé jusqu'à un mois avec possibilité d'ajustement du taux par variation de la composition en polymère.	[331]
Huile de clou de girofle <i>Syzygium aromaticum</i>	Activité antifongique.	Augmentation de la vitesse de libération du composé du tapis nanofibreux de PVP et de l'activité de réduction des candida sp.	[332]

1.5.1.2.7 Nanoparticules à base de biopolymère

Les nanoparticules à base de biopolymères (BBN) peuvent être d'origine naturelle dérivées de protéines et de polysaccharides, ou des versions modifiées de ces substances et de leurs dérivés. Ces nanoparticules possèdent des caractéristiques uniques, telles que la reconnaissance biologique, la biocompatibilité, la biodégradabilité, la non-toxicité, la facilité de modification, la bioactivité et la facilité de transformation en gels [333], [334]. De plus, les nanosupports à base de biopolymères ont diverses propriétés physico-chimiques et biologiques telles qu'une hydrophilie, une solubilité et une stabilité favorables pour un large éventail d'utilisation. Par conséquent, les nanoparticules à base de biopolymère ont suscité un intérêt croissant pour la délivrance de principes actifs qu'ils soient, synthétiques ou naturels comme c'est le cas avec les phytoconstituants [178]. Divers biopolymères naturels et leurs dérivés, tels que le chitosane, l'hyaluronane, le dextrane, la cellulose, l'albumine et le polypeptide de type élastine, ont été transformés avec succès en nanoparticules de biopolymères purs, en hydrogels à base de biopolymères ou encore conjugués à des médicaments [335]. Il existe diverses techniques pour la fabrication de systèmes de délivrance de BBN : la coacervation, l'électrofilage, fluide supercritique, émulsion-diffusion, émulsification/évaporation de solvant, ultrasonication et homogénéisation à haute pression [336]. Les exemples suivants sont représentatifs de nanotransporteurs à base de biopolymères:

- **Nanoparticules de biopolymère pur**

Le chitosane est l'un des meilleurs exemples de biopolymères naturels purs (PBN) utilisé pour la formulation de PBN. Ce dernier est un polysaccharide linéaire biocompatible et biodégradable cationique extrait de l'exosquelette d'arthropodes de crustacés [337]. Plusieurs études ont montré son apport dans la délivrance de nombreux phytoconstituants actifs tels que la curcumine [338], la quercétine (figure 28) [339] et le trans-resvératrol [340]. Grâce au chitosane, on observe une amélioration de la mucoadhésion, de la solubilité, de la vitesse de dissolution et du ciblage. Récemment, plusieurs molécules de chitosane modifiées ont été utilisées pour préparer des nanoparticules avec d'autres propriétés que celles citées précédemment. Par exemple, le dextrane et le chitosane conjugués au sulfate modifient la charge de surface des particules et fournissent un gonflement sensible au pH et une bonne stabilité [341]. De plus, le chitosane est utilisé pour la conception de divers éléments biomédicaux mais aussi dans des applications telles que l'ingénierie tissulaire, dans la fabrication de fils chirurgicaux, dans la cicatrisation osseuse et comme substance de pansement [342].

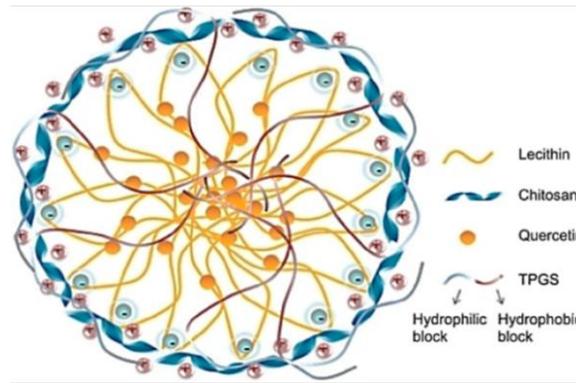


Figure 28 : Illustration schématique d'une nanoparticule à base de chitosane [261].

- **Hydrogel à base de biopolymères**

Les hydrogels sont des réseaux polymériques réticulés où les chaînes polymères à fonctionnalités hydrophiles fournissent des espaces pour contenir des fluides biologiques aqueux [343] (figure 29). La réticulation entre les chaînes polymériques est généralement formée par liaisons hydrogènes, interactions ioniques, enchevêtrements moléculaires et/ou autres interactions physiques ou chimiques. Pour certains hydrogels, la transition de phase se produit lors de l'exposition à des stimuli tels que des changements de température, de pH et de force ionique. Les hydrogels à base de biopolymères ont une bonne biocompatibilité, et leur porosité et leur hydrophilie permettent le contrôle de la libération des médicaments [344]. De plus, les hydrogels à base de biopolymères ont la capacité d'être appliqués dans la cicatrisation des plaies. Li et al. ont préparé un hydrogel de curcumine, composé d'une base de chitosane et de dérivés d'alginate (N, O-carboxyméthyl chitosane et alginate oxydé). Le système d'hydrogel nano-curcumine a amélioré l'efficacité de la cicatrisation des plaies, et cela grâce à sa capacité intrinsèque à absorber certains facteurs de croissance et cytokines et à contrôler la libération de curcumine conduisant à une meilleure biodisponibilité au niveau du site de la plaie [345].

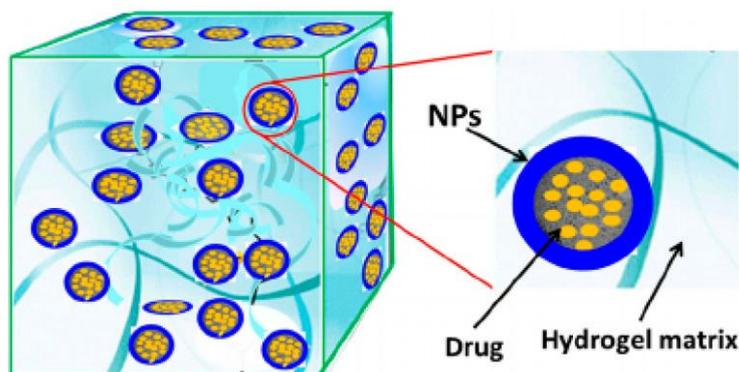


Figure 29 : Illustration schématique d'un hydrogel à base de biopolymère [261].

- **Médicaments conjugués aux biopolymères**

Le polypeptide de type élastine (ELP) est un biopolymère thermosensible qui a le potentiel de former rapidement un coacervat¹⁴ visqueux insoluble à la température corporelle. Pour améliorer l'activité anti-inflammatoire de la curcumine, elle a été couplée à l'ELP via une amine primaire pour former un conjugué ELP-curcumine [346]. Utilisant les propriétés thermosensibles de l'ELP, le conjugué a produit un dépôt lors de l'administration physiologique et a permis une libération prolongée de curcumine pour l'administration périmébrale locale. Un autre exemple intéressant est celui du conjugué carboxyméthyl chitosane-quercétine (CQ) [347]. Dans ce cas, le carboxyméthyl chitosane amphiphile s'auto-assemble dans un environnement aqueux et forme des micelles qui sont utilisées pour co-administrer la quercétine et le paclitaxel ; la quercétine est utilisée comme double inhibiteur de l'enzyme métabolique CYP3A et du transport lié à la MDR¹⁵. Cette préparation a amélioré significativement la perméabilité intestinale du paclitaxel, sa biodisponibilité orale, son efficacité antitumorale et sa sécurité. Plus d'exemples concernant les biopolymères et leurs utilisations sont résumés dans le tableau XXI.

¹⁴ Un **coacervat** (du latin *coacervare*, rassembler, mettre en groupe) est une petite gouttelette sphéroïdale de particules colloïdales en suspension (typiquement, des molécules de lipides), dont la cohérence par rapport au liquide environnant est assurée par les forces hydrophobes du contenu.

¹⁵ Les multidrug resistance proteins ou protéines MDR appartiennent à la super-famille des ATP-binding cassette proteins (protéines ABC). Ces protéines sont exprimées de manière constitutive au niveau de certains organes, où elles remplissent des fonctions de transport ou participent à la constitution de barrières physiologiques.

Tableau XXI : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des BBN.

Nanoparticules	Extraits de plantes	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Nanoparticule de biopolymère pure	épigallocatechine-3-gallate polyphénol (EGCG) extrait du thé vert <i>Camellia sinensis</i>	Efficacité antitumorale améliorée de Chit-nano EGCG chez des souris nudes athymiques grâce à une inhibition significative de la croissance tumorale et de la sécrétion d'antigènes spécifiques de la prostate.	[348]
	Extrait de Zingiber cassumunar Roxb	Confirmation de l'hydrophilie des patchs mélangés à base de plantes par l'absorption d'humidité, le taux de gonflement, l'érosion et la porosité. Amélioration du comportement de libération contrôlée et de la perméation cutanée in vitro.	[349]
Hydrogel de biopolymère	Extrait de <i>Salix alba</i>	A montré le taux d'inhibition le plus élevé (activité antimicrobienne) envers les micro-organismes <i>Salmonella typhi</i> et <i>Candida guilliermondii</i> en utilisant la méthode de diffusion sur disque. Il est suggéré d'utiliser de tels revêtements en film mince dans des applications médicalement pertinentes pour le traitement des plaies.	[350]
	Gomme de cajou <i>Anacardium occidentale</i>	A montré une activité antibactérienne puissante contre les souches de <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in vitro, ce qui a été confirmé respectivement par la réduction de la CMI et de la CMB. Amélioration du profil de cicatrisation des plaies in vivo à l'aide d'un modèle de rat Wister mâle avec plaies cervicales du dos. Ce matériau représente un candidat prometteur pour les applications de cicatrisation.	[351]

Médicament conjugué au biopolymère	<p>Curcumine (à partir de <i>Curcuma longa L.</i>) / complexe d'inclusion de polymère de cyclodextrine</p>	<p>Caractérisation physico-chimique améliorée par rapport à la curcumine libre à l'aide de dosages XRD, FTIR, DSC et UV.</p> <p>L'étude a montré une nouvelle activité antioxydante en piégeant les radicaux libres ABTS et DPPH.</p> <p>Une activité antiproliférative plus élevée avec l'induction de l'apoptose sur les cellules A375.</p> <p>Les résultats suggèrent que ce complexe d'inclusion pourrait être développé comme un nouvel antioxydant naturel avec des applications potentielles dans la chimio prévention du cancer.</p>	[352]
	<p>Conjugué PEGylé periplocymarine (PPM) - vitamine E sensible à la réduction</p>	<p>Amélioration de la stabilité in vitro, de la libération contrôlée et de la cytotoxicité vis-à-vis des cellules cancéreuses du foie et du sein de HepG2 et MCF-7, respectivement en utilisant le test MTT.</p> <p>Temps de circulation in vivo prolongé avec une demi-vie de phase d'élimination.</p> <p>Suppression in vivo de la croissance tumorale induite sans toxicité systémique évidente chez des souris Kunming malignes porteuses de H22 (hépatocarcinomes).</p> <p>L'étude suggère que cette formule pourrait offrir une nanoplateforme sûre, multifonctionnelle et viable pour les glycosides cardiaques (PPM) dans le traitement du cancer.</p>	[353]

1.5.2 Nanoparticules inorganiques

1.5.2.1 Nanoparticules métalliques

Les nanoparticules métalliques sont des NPs avec une dimension allant de 1 à 100 nm [354]. Plusieurs méthodes sont utilisés pour leur préparation en phase liquide notamment, la méthode de réduction chimique et la méthode sol-gel [205], mais les tendances récentes vont vers l'adoption d'une chimie verte utilisant des polymères extraits de plantes (la gomme ghatti est utilisée pour la synthèse de nanoparticules d'or par exemple) [234]. Les chercheurs s'intéressent particulièrement à ces nanoparticules car elles permettent de réduire la dose de médicament à administrer tout en maximisant leurs profils pharmacocinétiques, diminuant considérablement les effets indésirables. Elles permettent également aux composés actifs d'acquérir la capacité de traverser la BHE, ce qui contribue au traitement des différentes maladies liés aux SNC. En outre, ces NPs possèdent également des propriétés propres aux métaux qui la composent comme les NPs-Ag qui possèdent des effets antimicrobiens [355]. L'émergence de la nanophytomédecine a poussé les scientifiques à l'utilisation de ces nanoparticules pour la délivrance de composés bioactifs afin d'en améliorer la solubilité, de réduire leur toxicité et d'administrer ces derniers de façon ciblé en minimisant leur effets indésirables.

Voir le tableau XXII pour voir quelques formulations à bases de plantes utilisant les NPs métalliques comme véhicule.

Tableau XXII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des NPs métalliques.

Extraits de plantes	La nanoparticule	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Extrait de <i>Myrsitica fragrans</i>	Nanoparticule de zinc super oxyde (Zn-O-NP)	Antibactérienne et anticancéreuse	<p>La synthèse de nanoparticules de Zn-O avec un extrait de <i>myrsitica fragrans</i></p> <p>Le spectre d'inhibition et de la CMI montre une Activité antibactérienne amélioré sur des souches gram+ et gram- que ce soit pour l'extrait mais aussi pour la NP de Zn-O</p> <p>L'étude montre également une bonne biocompatibilité</p> <p>L'efficacité anticancéreuse a également été améliorée mais d'autres études in-vivo sont nécessaires.</p>	[356]
Curcumine	Nanoparticule d'or (gold NP-CUR)	anticancéreux	<p>Une capacité de ciblage élevée pour l'extrait de curcumine</p> <p>La synthèse verte à l'aide de l'extrait de noix de coco a permis une meilleure stabilité de la nanoparticule d'or et donc une amélioration de la biodisponibilité de l'extrait de curcumine</p>	[357]
Resvératrol	Nanoparticule d'oxyde de zinc (Zn-O-R)	Antivirale (particulièrement l'inhibition in-vitre de la replication du sars-cov 2)	<p>Une amélioration du ciblage et de la biodisponibilité du resvératrol.</p> <p>Une augmentation de l'activité antivirale du resveratrol et des nanoparticules de zinc agissant ainsi de façon synergique.</p>	[358]
<i>Catathelasma ventricosum</i>	Nanoparticules de sélénium	Anti-obésité et antidiabétique	<p>Une amélioration du poids corporel des sujets in-vivo.</p> <p>Amélioration de la libération d'insuline par une inhibition du stress oxydatif induit par ROS et une modulation des récepteurs HSP70 et SIRT1.</p>	[359]

<p>Paclitaxel extrait de <i>Taxus brevifolia</i></p>	<p>nanoparticules d'Argent (Ag)</p>	<p>Anticancéreux</p>	<p>Une amélioration de la sensibilité des cellules au paclitaxel. Une augmentation de sa solubilité et donc de sa biodisponibilité. De plus, les chercheurs ont noté une activation de la voie de signalisation apoptotiques via les radicaux super oxyde.</p>	<p>[360], [361]</p>
--	--	----------------------	---	----------------------------------

1.5.2.2 Nanoparticules magnétiques

Les nanoparticules magnétiques (NPM) sont des particules inorganiques ayant une structure noyau-enveloppe dont le diamètre varie de 1 à 100 nm. Elles sont composées d'oxydes de métaux de transition tels que le Zn, le Co, le Ni et le Fe et revêtues de polymères ou de copolymères tels que le dextrane, le PEG, et le PEI-PEG-Chitosane [362]. Ce revêtement est nécessaire pour éviter leur agrégation et la formation d'amas à l'intérieur des vaisseaux à cause de leur grande hydrophobicité et de leur très petite taille [363]. Les NPM sont préparées par diverses méthodes physiques (ex : le broyage) ou chimiques (ex : coprécipitation, microémulsion), quoique ces dernières sont les plus utilisées car elles permettent de contrôler les caractéristiques de la nanoparticule lors de sa fabrication, et d'assurer un rendement plus important [362]. Les propriétés magnétiques intrinsèques que possèdent les NPM leur ouvrent un grand champ d'applications en médecine, que ça soit dans le diagnostic ou dans la thérapie. En effet, les NPM sont utilisées dans la thérapie, la réparation des tissus et les techniques d'imagerie telles que l'IRM. Elles offrent également un système de délivrance de médicaments prometteur avec la possibilité de contrôler le ciblage vers les tissus et cellules malades grâce à un champ magnétique externe. En outre, grâce à leur biocompatibilité, leur non toxicité, leur grande surface et leur petite taille, elles atteignent des sites profonds et inaccessibles tels que la BHE pour des applications théranostiques. Ces NPM assurent une libération contrôlée et une réponse au traitement rapide en utilisant des quantités faibles de principes actifs, ce qui diminue les effets indésirables de ces derniers [362].

Les nanoparticules d'oxyde de fer supramagnétiques SPION (Fe_3O_4 ou magnétite) sont les NPM les plus étudiées et les plus utilisées en raison de leur meilleur profil de sécurité. Suite à l'émergence de la nanophytothérapie, on s'intéresse actuellement à leurs propriétés pour charger différents phytoconstituants. Comme exemple, la plumbagine (PL), une naphthoquinone naturelle dérivée de la racine de *Plumbago zeylanica* L, molécule très prometteuse pour le traitement anticancéreux mais dont la toxicité et la faible biodisponibilité entravent son application clinique. A cet égard, Vivek Kashyap et al. ont pu la charger dans des nanoparticules d'oxyde de fer supramagnétiques. Cette formulation a largement prouvé sa bio/hémocompatibilité et sa biodégradabilité ainsi qu'une amélioration de la biodisponibilité. Ceci a mené à une meilleure efficacité de la PL notamment dans l'inhibition de la voie de signalisation oncogène dans les cellules de fibroblastes stromales pancréatiques pour le traitement du cancer du pancréas [364].(tableau XXIII)

Tableau XXIII : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des NPM.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apport de la nanoparticule	Réfs.
Curcumine extraite de <i>Curcuma longa</i>	Anticancéreuse	Amélioration de la solubilité et de la biodisponibilité de la curcumine. Une puissante activité anticancéreuse contre les cellules MDA-MB-231 du cancer du sein triple négatif et une production plus importante de ROS. Capacité d'imagerie et de ciblage améliorée grâce au ciblage magnétique.	[365]
Quercétine flavonoïde extrait de nombreuses plantes telles que le thé vert	Anticancéreuse	Magnétite-quercétine-copolymère montre une : Augmentation de la solubilité et de la stabilité de la quercétine. Capacité de ciblage améliorée. Libération prolongée ; le pic plasmatique à 14.5% est atteint en 96h.	[366]
Artemisinine extraite de <i>Artemisia annua</i>	Anticancéreuse	La formulation NPM-Artemisinine-chitosane offre la possibilité d'utiliser l'artemisinine pour le traitement du cancer de sein en faisant face à la grande lipophilie de cette molécule qui nécessite l'utilisation de doses élevées. Libération contrôlée et ciblage des tissus tumoraux mammaires 4T1 du modèle de souris BALB/c amélioré grâce à l'application d'un champ magnétique externe.	[367]
Silymarine extraite de <i>Silybum marianum</i>	Anticancéreuse	Amélioration de la biodisponibilité de la silymarine avec une capacité de charge de 10% et une efficacité d'encapsulation de 95%. Libération soutenue sur 6 jours à pH 5.3 avec un maximum de 85%. Efficacité du complexe NPM-silymarine-chitosane comme agent de contraste dans l'imagerie à résonance magnétique IRM.	[368]

1.5.2.3 Nanoparticules de silice mésoporeuse

Les nanoparticules de silice mésoporeuse (MSN) sont des particules d'un diamètre de l'ordre de 60 à 300 nm, possédant une porosité organisée en réseau hexagonal avec des diamètres de pores de 1.5 à 10 nm et une grande surface spécifique de l'ordre de 1000 m².g⁻¹ (figure 30). Les MSN sont généralement synthétisées en utilisant un précurseur de silice (tétraéthylorthosilicate ou silicate de sodium) dans une solution alcoolique et des conditions basiques en y incorporant un tensioactif. Elles sont biocompatibles et peuvent être facilement fonctionnalisées, de ce fait, elles sont des candidates idéales pour des applications biologiques et notamment pour le stockage et la livraison des médicaments mais aussi d'extraits de plantes [369].

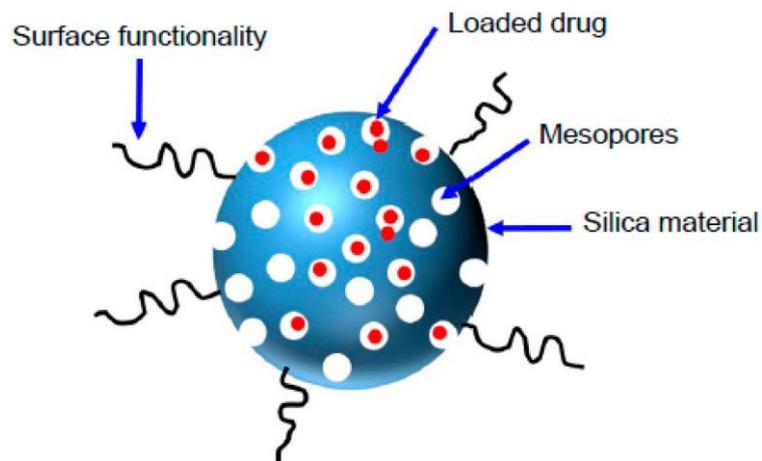


Figure 30 : Illustration schématique de la structure d'une nanoparticule de silice mésoporeuse [370].

Dans l'étude de Xu et al. de la silybine méglumine a été chargée dans des MSN ce qui a permis d'améliorer de façon significative l'absorption, la distribution et la capacité de chargement [371]. Les MSN ont d'ailleurs contribué à l'amélioration de l'efficacité de plusieurs autres extraits de plantes comme résumé dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des MSN.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
<p>Curcumine extraite de <i>Curcuma longa L.</i></p>	<p>anti- inflammatoire, anti- oxydante, anti- cancéreuse</p>	<p>Absorption cellulaire plus élevée et une libération intracellulaire soutenue. L'apoptose a été induite in vitro dans des cellules de carcinome hépatocellulaire humain (HepG2) et de carcinome cervical (HeLa) par des voies moléculaires de signalisation spécifiques (Caspase-3, H2O2, c-MET et MCL-1). Amélioration de l'activité antioxydante in vitro. Les MSN de type KCC-1 porteuses de curcumine ont montré l'activité anticancéreuse la plus élevée.</p>	<p>[372]</p>
<p>Acide ursolique extrait de <i>Mirabilis jalapa</i></p>	<p>antivirale anti- fongique et anti - bactérienne</p>	<p>Observation d'une augmentation de la capacité de charge et de l'absorption cellulaire. Une libération prolongée avec une biodisponibilité améliorée. Cytotoxicité in vitro, inhibition de la prolifération, arrêt du cycle cellulaire G2 / M et effets apoptotiques contre les cellules HepG2 du carcinome hépatocellulaire humain.</p>	<p>[373]</p>
<p>Axitinib(AXT) et celastrol(CST) extraits de <i>Tripterygium wilfordii</i> et <i>Celastrus regelii</i></p>	<p>anti-inflammatoire, modulation de l'immunité et activité antiproliférative et proapoptotique.</p>	<p>Les résultats indiquent que la combinaison médicamenteuse AXT/CST chargée dans un nanosupport inhibe la prolifération cellulaire et induit l'apoptose en bloquant la fonction mitochondriale, ce qui améliore l'efficacité antitumorale.</p>	<p>[374]</p>
<p>Paclitaxel extrait de <i>Taxus brevifolia</i></p>	<p>Activité anti-cancéreuse</p>	<p>Amélioration de la stabilité, de la capacité de dissolution et de la libération prolongée in vitro du paclitaxel. Observation d'un degré de dispersion élevé qui permet l'administration intraveineuse de médicaments hydrophobes. Manifestation d'un effet cytotoxique défini et constamment promu contre les cellules cancéreuses in vitro.</p>	<p>[375]</p>

1.5.2.4 Nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone (NTC) sont des nanomatériaux découverts par le scientifique japonais Iijima en 1991, ils sont formés d'atomes de carbone disposés en une série de cycles benzéniques condensés enroulés en une structure tubulaire [376]. Ce sont des allotropes de carbone, en graphite, qui se présentent sous deux formes selon le nombre de couche : les nanotubes de carbone à paroi unique de 0.4 à 2 nm (SWCNT) et les nanotubes de carbone à parois multiples de 2 à 100 nm (MWCNT) (figure 31). Ils sont synthétisés par trois techniques principales, à savoir la décharge d'arc électrique, l'ablation laser et le dépôt chimique en phase vapeur (CVD) [377].

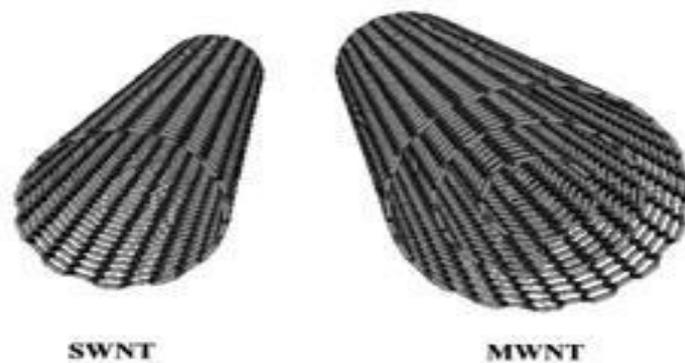


Figure 31 : Schéma des différentes formes de nanotube de carbone [378].

Les propriétés structurelles, mécaniques et électroniques impressionnantes dues à leur petite taille et masse, à leur forte puissance mécanique et à leur haute conductivité électrique et thermique rendent les NTC parfaitement adaptés à des fins médicales. En effet, ils se sont avérés être excellents véhicules pour l'administration de médicaments et de biomolécules et aussi pour le diagnostic et la régénération tissulaire [379]. Cela est due à leur structure creuse qui améliore leur capacité de chargement ainsi qu'à leur capacité à traverser les membranes cytoplasmiques et nucléaires sans produire d'effets toxiques et de ce fait elles favorisent l'absorption cellulaire des molécules et de les gardent intactes.

Cette découverte a ouvert une nouvelle voie pour les préparations médicamenteuses à base de plantes. Xiaoxia Liao a pu charger sur un complexe MWNT-chitosane de la phycocyanine utilisée pour ses propriétés antiprolifératives et pro-apoptotiques sur différentes lignées cellulaires cancéreuses. Ce dernier montre une amélioration l'activité anticancéreuse de la phycocyanine [380]. Le tableau ci-dessous donne un aperçu sur d'autres études faites dans le domaine d'administration de phytoconstituants via les nanotubes de carbone. (Tableau XXV)

Tableau XXV : Formulations à base d'extraits de plantes chargées dans des nanotubes de carbone.

Extraits de plantes	Activités thérapeutiques	Apports de la nanoparticule	Réfs.
Quercétine	Anticancéreuse	Augmentation de la solubilité et la biocompatibilité.	[381]
Berbérine extraite de <i>Berberis aristata</i>	Action neuroprotectrice.	Développement de nanotube de carbone multiparois chargés de berbérine pour une gestion efficace de la maladie d'Alzheimer. Confirmation du potentiel d'absorption des formulations de MWCNT chargées de BRB sur des lignées cellulaires SH-SY5Y.	[382]
Paclitaxel extrait de <i>Taxus brevifolia</i>	Anticancéreuse	Un Ciblage des folates montre que les MWCNT fonctionnalisés présentent une cytotoxicité accrue par rapport au PTX, donnant ainsi une délivrance intracellulaire efficace de PTX et augmentation de son potentiel anticancéreux.	[383]
Camptothécine extraite de <i>Camptotheca acuminata</i>	Anticancéreuse	Augmentation significative de la cytotoxicité du Hcpt chargé sur lesMWCNT par rapport au médicament simple.	[383]
Extraits de <i>Ocimum tenuiflorum</i>	Diagnostic et traitement de l'infertilité.	Capacité de ciblage sur la partie intracellulaire des spermatozoïdes sans perturber la membrane. Le composite AgNP-MWCNT convient ainsi au diagnostic de la fertilité et son traitement.	[384]

2 Profil toxicologique des nanophytomédicaments

Bien que les nouveaux systèmes de délivrance présentent un potentiel dans l'administration des phytoconstituants, leur similarité avec certaines nanoparticules (naturelles et industrielles) dont la toxicité a déjà été démontrée, pousse les chercheurs à s'interroger sur les conséquences de ces nanosystèmes suite à leur introduction dans l'organisme. Actuellement, le profil toxicologique des nanophytomédicaments est mal connu et ce dernier est directement corrélé à celui des nanoparticules. L'évaluation de leur toxicité semble être une démarche compliquée car la nanotoxicologie ne répond pas aux mêmes règles que la toxicologie classique. Cela est dû d'une part au comportement des nanoparticules et d'autre part à la grande hétérogénéité des méthodes d'analyse rendant difficile la synthèse de tous les résultats. De plus, les expérimentations sont souvent le reflet d'une exposition aiguë à des doses importantes et non d'une exposition chronique à de faibles doses, en raison des données épidémiologiques limitées et de l'absence des dispositifs de mesure de l'exposition [385].

2.1 Les caractéristiques des nanoparticules à l'origine de leur toxicité

Les propriétés physicochimiques des nanoparticules influencent la façon dont elles interagissent avec les cellules et, par conséquent, leur toxicité potentielle globale. On verra ci-dessous les principales caractéristiques des NPs qui influencent leur toxicité.

- ✓ La taille : Si la petite taille des nanoparticules les rend si attrayantes en médecine et dans l'industrie pharmaceutique, c'est également ce même paramètre qui est à l'origine de plusieurs mécanismes de toxicité. En effet, la réduction de la taille au niveau nanométrique entraîne une augmentation surface/volume, donc plus de molécules réactives à la surface augmentant ainsi la toxicité intrinsèque [386]–[388].
- ✓ Charge de surface : La charge de surface des NPs peut affecter leur absorption cellulaire ainsi que la façon dont elles interagissent avec les organites et les biomolécules. Des études montrent que la toxicité des nanoparticules augmente avec la charge de surface. Cela suggère que plus la charge positive de la nanoparticule est élevée, plus elle a d'interactions électrostatiques avec la cellule conduisant à une plus grande toxicité [389].
- ✓ La forme : La forme peut également affecter les niveaux de toxicité. Une étude montre que les nanoparticules de Fe en bâtonnets produisent des réponses inflammatoires et cytotoxiques beaucoup plus élevées que celles du Fe sous forme de sphères dans une lignée cellulaire de macrophages murins [388], [389].

- ✓ Composition chimique : bien que la toxicité des NPs dépende fortement de leur taille et de leur forme, l'influence de la composition chimique ne doit pas être négligée. La cause la plus fréquente de l'effet toxique des NPs est la fuite d'ions métalliques. Par exemple, certains métaux tels que l'Ag sont toxiques et par conséquent endommagent les membranes cellulaires, ce qui conduit à leur apoptose. D'autres comme le Fe et le Zn sont biologiquement utiles, mais à des concentrations élevées, peuvent endommager les voies cellulaires et provoquer une toxicité [389].

Il est à noter également que les méthodes conventionnelles de synthèse des nanoparticules nécessitant l'utilisation d'agents chimiques tels que : les agents réducteurs et les stabilisants, lesquels ont une toxicité déjà prouvée, peuvent influencer la toxicité des nanoparticules. Afin de diminuer cette dernière, les chercheurs ont développé une nouvelle approche de synthèse qui est la chimie verte, notamment utilisée pour la synthèse des nanoparticules métalliques et magnétiques [390], [391].

2.2 Les mécanismes de toxicité

2.2.1 Induction du stress oxydatif

L'un des principaux mécanismes de nanotoxicité est la génération de ROS tels que les radicaux d'anions superoxyde et le peroxyde d'hydrogène. Une augmentation de la surface des NPs est généralement accompagnée d'une réactivité chimique élevée conduisant potentiellement à une production accrue de ROS [392]. Les NPs, en perturbant la stabilité membranaire des mitochondries et donc la respiration mitochondriale entraînent une libération subséquente de ROS dans le cytoplasme. Ce processus amplifie le déséquilibre oxydatif provoquant différents effets toxiques. Cependant, la génération de ROS peut être un effet recherché dans les traitements anti-cancéreux [387], [392].

2.2.2 Interaction nanoparticules- biomolécules

Dans un milieu biologique, les nanoparticules en solution ne sont pas présentes "nues", mais sont rapidement recouvertes par des molécules qui s'adsorbent à leur surface. Du fait de l'importance de cette surface spécifique, les nanoparticules interagissent avec un grand nombre de molécules comme les lipides, les glucides, les acides nucléiques et majoritairement les protéines. On parle d'ailleurs de couronne de protéines ou de bio-corona. Cette dernière constitue alors « l'identité biologique » de la nanoparticule car elle représente le premier élément en contact avec les cellules [393]. Cette nouvelle entité peut influencer la réponse biologique selon la nature des biomolécules qui la constitue pouvant ainsi induire des effets

indésirables notamment une hémolyse, activation plaquettaire et activation des récepteurs de mort cellulaire [387], [394]. Une étude de la littérature sur la liaison nanoparticule-protéine montre que la grande majorité des nanoparticules étudiés jusqu'à présent se lient aux apolipoprotéines [395] notamment l'apolipoprotéine E [396] induisant ainsi une neurotoxicité car cette dernière est impliquée dans la transmission neuronale [387], [397].

2.2.3 Induction d'un processus inflammatoire

Bien que l'inflammation constitue une défense importante contre les infections, des études ont révélé que les nanoparticules pourraient déclencher l'activation des inflammasomes. Une fois activés, la production d'un certain nombre de cytokines, telles que l'interféron- α et les interleukines conduit à une cascade de réactions immunitaires [398]. Des conséquences graves telles que la fibrose et les granulomes bronchiques ont été observées chez des animaux de laboratoire après instillation ou inhalation de nanoparticules tels que les nanotubes de carbone à des doses élevées [386].

2.2.4 Génotoxicité

Les NPs de petite taille (<10 nm) peuvent pénétrer directement dans le noyau cellulaire et influencer la fonction de l'ADN, ce qui peut provoquer des réponses génotoxiques, telles que la fragmentation chromosomique, ruptures de brins d'ADN, mutations ponctuelles, adduits oxydatifs de l'ADN et altérations des gènes [399]. En outre, la génération de ROS induite par les nanoparticules contribue également à cette génotoxicité [386].

3 Questions éthiques, impact social et aspects réglementaires des nanophytomédicaments

Dans le domaine de la thérapie l'une des plus grande avancées est le développement de vecteurs capables d'acheminer le médicament au site cible, qu'ils soient synthétiques sous le terme de nanomédicaments ou à base de plantes sous le terme de nanophytomédicaments. Etant donné que les nanophytomédicaments font partie intégrantes de la nanomédecine, leur éthique et leur législation sont les même que pour cette dernière. Nous développerons donc par la suite les différentes problématiques rencontrées dans ce domaine.

3.1 Questions éthiques relatives à la nanomédecine

La nanomédecine est différente de la médecine conventionnelle sous plusieurs aspects et peut donc remettre en question certains principes établis, ouvrant la porte à un large spectre

de problèmes potentiels. Dans la littérature, on observe l'absence de consensus quant à la nécessité d'études éthiques et réglementaire sur le sujet. En effet, certains conviennent que les progrès de la nanotechnologie posent des défis éthiques et sociaux, alors que d'autres soutiennent le fait que la nanomédecine réitère essentiellement les mêmes questions rencontrées dans le domaine médical. Des problèmes conceptuels sont décrits : Le risque et l'incertitude associés aux nanoparticules; y compris le risque non mesurable d'exposition aux nanomatériaux dans la recherche et sur le lieu de travail, le risque de cécité morale, l'éthique sociale et les systèmes de santé publique et l'absence de réglementation proprement dite [400].

3.2 Risques et incertitudes associés aux nanoparticules

L'existence d'innombrables nanomatériaux et l'absence de propriétés communes rendent difficile la réalisation d'études complètes englobant toutes les nanoparticules et empêchant par la même occasion l'établissement de normes et de méthodes d'analyses et de caractérisations communes. Les propriétés de la matière peuvent changer à l'échelle nanométrique, par conséquent la sécurité de ses matériaux peut être discutable [401]. Comme le montre le conseil des académies Canadienne [402], les variations de taille et de forme peuvent avoir des effets dramatiques et imprévisibles mais elles ne sont pas les seules sources d'instabilité. En effet, les nanomatériaux étant fortement dépendant de leur environnement, leur composition peut changer à l'intérieur de l'organisme [403]. Des études qui vont dans ce sens, ont montré que certains types de nanomatériaux peuvent activer les mécanismes intracellulaires déclenchés habituellement par la présence de corps étrangers toxiques [404]. De plus, les nanomatériaux peuvent migrer du site d'exposition initial vers d'autres parties du corps et s'y accumuler provoquant divers effets indésirables dont les mécanismes restent inconnus [405]. Concernant le risque non mesurable d'exposition aux nanoparticules dans la recherche et sur le lieu de travail, l'incertitude entourant la nature des nanoparticules et les effets potentiels de l'exposition à court et à long terme créent un problème éthique pour les personnes exposées à ces matériaux. Ce problème touche non seulement les chercheurs et les travailleurs initialement exposés, mais tous les individus tout au long de la chaîne de production [406]. Pour résoudre ces problèmes, un système normalisé d'évaluation de l'incertitude est nécessaire. Les principales lacunes qui empêchent une telle évaluation comprennent un manque de mesures d'exposition fiables, des technologies de surveillance abordables, des données et des modèles d'exposition sur la toxicité des nanomatériaux et des stratégies d'essai efficaces.

3.3 Le risque de cécité morale

L'absence d'un prisme éthique et de réglementation en nanomédecine pourrait induire un aveuglement moral qui conduirait à des recherches abusives et au non-respect des droits de l'homme. Les facteurs contribuant à cette cécité comprennent: le pouvoir et l'influence du chercheur; un manque de formation et de pratique éthique adéquate, la dépendance des populations sélectionnées comme sujets de recherche; la pression du gouvernement pour mener des recherches perçues comme une priorité nationale, détachement extrême et manque d'empathie envers les sujets de recherche et la croyance en la légitimité d'utiliser les personnes en phase terminale de leur maladie sans tenir compte des principes de dignité humaine [407]. Dès lors le monde de la recherche en particulier et la société en générale se trouvent confronter à un dilemme, celui de choisir entre la génération de méthodes efficaces de diagnostic et de traitement et celui de l'impératif éthique qui est de protéger les intérêts et le bien être des patients et des autres individus bénéficiant de ces percées ou impliqués dans la recherche en nanomédecine.

3.4 L'éthique sociale dans les systèmes de santé publique

L'avancée de la nanomédecine et ses applications potentielles soulève plusieurs questions socio-économiques, notamment dans le cadre de la santé publique. Par exemple, le prix élevé attendu des produits nanomédicaux, au moins dans les premiers stades de la commercialisation, soulève le débat sur le principe de justice avec l'inégalité socio-économique et donc l'incapacité de certains à y accéder, cela pourraient creuser le fossé social au sein et entre les individus et les sociétés [408].

3.5 Aspects réglementaires

Bien que certaines des questions éthiques concernant la nanomédecine ne soient pas susceptibles d'être résolues, d'autres peuvent être réglées par voie réglementaire et d'autres se dissoudront probablement avec l'expérience. Le lancement de programmes éducatifs sur l'éthique, la société et les questions juridiques par des parties prenantes telles que les gouvernements, peut contribuer au développement d'organes d'examen et en même temps refléter l'intérêt et l'importance que la société porte aux questions éthiques. Des exemples de tels programmes ont été lancés par certains organismes : l'Initiative nationale américaine sur les nanotechnologies pour développer des programmes de recherche et d'enseignement sur les questions éthiques, sociales et juridiques liées à la nanotechnologie et le groupe de travail de la plateforme technologique européenne sur la nanomédecine. Ce dernier se concentre sur

l'analyse de l'environnement éthique, réglementaire, social et économique actuel dans lequel la nanomédecine se développe en Europe. Autres exemples, l'organisation de tables rondes entre : l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, l'Organisation internationale de normalisation (ISO), le Comité européen de normalisation (CEN), les organisations non gouvernementales (ONG) et les experts en éthique pour analyser l'impact de la nanomédecine sur les systèmes sociaux, l'économie, l'éthique médicale et les questions de réglementation publique dont les objectifs sont multiples à savoir : Elaborer des critères et un plan d'action pour la mise en œuvre du principe de recherche et d'innovation responsables (RRI) dans la R&D nanomédicales; Fournir des informations sur la RRI aux petites et moyennes entreprises par le biais de publications et de cours de formation élaborés par le conseil consultatif de la traduction en nanomédecine; et enfin, articuler des critères pour l'inclusion du RRI dans les programmes, les certifications et les évaluations des propositions [409], [410].

Les aspects juridiques de la nanotechnologie et de la nanomédecine sont compliqués vu leur interdisciplinarité. Pour gérer les problèmes dans des domaines aussi récents avec leurs termes et caractéristiques spécifiés, il est essentiel de parvenir à un dialogue optimal entre les spécialistes des différents domaines. Les normes joueront un rôle important et seraient très utiles pour résoudre les problèmes juridiques potentiels.

Conclusion

L'examen de notre revue de littérature relative à la nanomédecine et à son apport dans le développement de nouveaux systèmes de délivrance pour les extraits de plantes nous a permis de mettre en évidence l'ampleur de la production d'articles sur le sujet au cours de ces vingt dernières années, avec comme fait marquant l'intérêt du thème pour la recherche médicale. Notre présent travail rend compte d'un certain nombre de points. Dans le premier chapitre, on note l'absence de consensus quant à une définition précise et universelle de la nanotechnologie, de l'échelle nanométrique et de la nanomédecine. Par ailleurs, nous nous sommes rendu compte que le champ d'application de cette discipline est étendu. Certaines applications sont déjà effectives, pendant que d'autres ont besoin de plus d'expérimentations, ce qui nous amène à dire que la nanomédecine est encore aux prémices de sa vie et que de plus amples études doivent être menées. Le deuxième chapitre, qui porte sur l'application de la nanomédecine aux extraits de plantes et l'étude de leurs systèmes de délivrance sous plusieurs aspects nous a permis de souligner un certain nombre de points. Le premier étant l'existence d'un nombre innombrable de nanoparticules pouvant être utilisées comme systèmes de délivrance, compte tenu de la limitation du nombre de pages, nous n'avons répertorié que celles qui sont les plus mentionnées dans la littérature à savoir 23 nanoparticules. En second lieu, nous avons constaté que certains extraits de plantes comme la curcumine avec 17 études, le paclitaxel avec 13 études, la quercétine avec 10 études, la silymarine / silybine avec 11 études, l'artémésinine avec 5 études sur un total de 151 études ont été les plus répétées dans la littérature et ont fait l'objet d'un plus grand nombre de recherches par rapport aux autres extraits de plantes cités dans notre revue. Nous avons également retenu que dans toutes les études effectuées les nouveaux systèmes de délivrance ont contribué à améliorer les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques des extraits de plantes utilisés pour la formulation de nanophytomédicaments. Cependant, plusieurs problèmes subsistent à commencer par le manque d'étude concernant le profil toxicologique de ces nanosystèmes, l'absence de réglementation clairement définie et de réponses aux questions éthiques que soulève la recherche et le développement dans le domaine de la nanomédecine.

Les résultats de la présente recherche doivent être interprétés avec prudence pour plusieurs raisons compte tenu des nombreux biais existants ; (1) L'impossibilité de réaliser une revue de la littérature complète ; (2) La revue ne peut refléter qu'un consensus général

malgré les efforts d'objectivité fournis par les auteurs ; (3) Les revues de littérature sont encore plus vulnérables aux biais que les sources primaires car de nombreux biais cognitifs sont possibles au moment de l'interprétation des sources ; (4) Le biais de publication à savoir la tendance à publier les études les plus réussites et valorisantes ; (5) Un biais de compétence est parfois possible car il peut être difficile pour l'éditeur de trouver des experts ayant une vision assez large du champ disciplinaire ; (6) le biais de langue et (7) l'inaccessibilité de certains articles car ces derniers sont souvent payants, en particulier les plus récents et la variabilité des termes utilisés.

On peut donc conclure de façon générale que les études concernant l'utilisation des nouveaux systèmes de délivrance pour les extraits de plantes sont de plus en plus nombreuses. Pour ce qui est de la production des nanomédicaments à base d'extraits de plantes à l'échelle industrielle, elle n'est encore qu'à sa phase initiale. Même si un grand nombre de recherches sont en cours, beaucoup d'études doivent être encore réalisées en nanotoxicologie, mais il est également nécessaire d'établir un cadre juridique et éthique pour réglementer l'utilisation de ces nouveaux systèmes de délivrance.

Bibliographie:

- [1] « “Les grands mythes fondateurs” des nanos : la loi de Moore ou l’héritage du talk de Feynman de 1959 ».
- [2] « Nanotechnologies et santé - CNRS sagascience », mars 19, 2021.
<https://sagascience.cnrs.fr/dosnano/accueil.htm> (consulté le mars 19, 2021).
- [3] « Les espaces politiques des substances chimiques », mars 12, 2021.
<https://journals.openedition.org/rac/8246> (consulté le mars 12, 2021).
- [4] A. Gnach, T. Lipinski, A. Bednarkiewicz, J. Rybka, et J. A. Capobianco, « Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity », *Chem Soc Rev*, vol. 44, n° 6, p. 1561-1584, mars 2015, doi: 10.1039/c4cs00177j.
- [5] « What It Is and How It Works | National Nanotechnology Initiative ». <https://www.nano.gov/nanotech-101/what> (consulté le juin 15, 2021).
- [6] « Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE », p. 3.
- [7] « World Technology Evaluation Center, Inc. Report Archive ».
- [8] P.-Y. Badillo, « Les nanotechnologies : un nouveau paradigme », 2012, Consulté le: juin 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:77622>
- [9] C. L. D. Youta, « Utilisation de nanoparticules pour délivrer des protéines dans les épithéliums respiratoires: caractérisation des mécanismes impliqués », p. 201.
- [10] U. européenne D. générale de la recherche, *Nanotechnologies: Principles, Applications, Implications and Hands-on Activities*. Office for Official Publications of the European Communities, 2012.
- [11] « Les nanoparticules magnétiques :: Onconano ». <https://onconano2.webnode.fr/traitement-du-cancer/vectorisation/les-nanoparticules-magnetiques/> (consulté le mars 27, 2021).
- [12] D. A. Walker, B. Kowalczyk, M. O. de la Cruz, et B. A. Grzybowski, « Electrostatics at the nanoscale », *Nanoscale*, vol. 3, n° 4, Art. n° 4, 2011, doi: 10.1039/CONR00698J.
- [13] P.-Y. Badillo, « Les nanotechnologies : un nouveau paradigme », in *Cahier N°5 de l’Agence Nationale de la Recherche (ANR)*, 2012. Consulté le: juin 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-grenoble-alpes.fr/hal-01134846>
- [14] « Nanomatériaux, nanoparticules. Terminologie et définitions - Risques - INRS », mars 22, 2021. <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/terminologie-definition.html>
- [15] P. Boisseau et B. Loubaton, « Nanomedicine, nanotechnology in medicine », *Comptes Rendus Physique*, vol. 12, n° 7, p. 620-636, sept. 2011, doi: 10.1016/j.crhy.2011.06.001.
- [16] W. Lu, J. Yao, X. Zhu, et Y. Qi, « Nanomedicines: Redefining traditional medicine », *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 134, p. 111103, févr. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2020.111103.
- [17] « ISO/TS 80004-4:2011(fr), Nanotechnologies — Vocabulaire — Partie 4: Matériaux nanostructurés ». <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:80004:-4:ed-1:v1:fr> (consulté le juin 15, 2021).
- [18] « Nanomatériaux, nanoparticules. Effets sur la santé - Risques - INRS ». <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/effets-sante.html> (consulté le juin 15, 2021).
- [19] « Nanomatériaux, nanoparticules. Terminologie et définitions - Risques - INRS ». <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/terminologie-definition.html> (consulté le févr. 28, 2021).
- [20] W. L. Filippini et D. Sutherland, « Chapter 7 – Fabrication Methods », p. 21.
- [21] A. Bernal, C. Calcagno, W. J. M. Mulder, et C. Pérez-Medina, « Imaging-guided nanomedicine development », *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 63, p. 78-85, août 2021, doi: 10.1016/j.cbpa.2021.01.014.

- [22] T. F. Massoud et S. S. Gambhir, « Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light », *Genes Dev*, vol. 17, n° 5, p. 545-580, mars 2003, doi: 10.1101/gad.1047403.
- [23] P. O. of the E. Union, « NanoData landscape compilation : update report 2017. », nov. 26, 2018. <http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/69470216-f1f6-11e8-9982-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF> (consulté le avr. 15, 2021).
- [24] W. L. Filippini et D. Sutherland, « Chapter 1 – Medicine and Healthcare », p. 33.
- [25] D. Sboui, « Développement et évaluation d'un micro-biocapteur électrochimique pour l'immuno-détection en temps réel de *Legionella pneumophila* dans les échantillons environnementaux », p. 183.
- [26] « Nanotechnology Improving Healthcare Through Invitro Biosensors and Integrated Devices and In-vivo Implantable Devices and Medical Imaging », *AZoNano.com*, août 23, 2006. <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1701> (consulté le avr. 16, 2021).
- [27] E. Team, « Microfluidics: A general overview of microfluidics », *Elveflow*, févr. 2021, Consulté le: avr. 14, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elveflow.com/microfluidic-reviews/general-microfluidics/a-general-overview-of-microfluidics/>
- [28] J. Xiao, Y. Liu, L. Su, D. Zhao, L. Zhao, et X. Zhang, « Microfluidic Chip-Based Wearable Colorimetric Sensor for Simple and Facile Detection of Sweat Glucose », *Anal. Chem.*, vol. 91, n° 23, p. 14803-14807, déc. 2019, doi: 10.1021/acs.analchem.9b03110.
- [29] S. L. Stott *et al.*, « Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, n° 43, p. 18392-18397, oct. 2010, doi: 10.1073/pnas.1012539107.
- [30] E. T. Turanlı et E. Everest, « Nanomedicine », in *Low-Dimensional and Nanostructured Materials and Devices: Properties, Synthesis, Characterization, Modelling and Applications*, H. Ünlü, N. J. M. Horing, et J. Dabrowski, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2016, p. 579-587. doi: 10.1007/978-3-319-25340-4_23.
- [31] « SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé ». <https://www.leem.org/publication/sante-2030-une-analyse-prospective-de-linnovation-en-sante> (consulté le avr. 19, 2021).
- [32] « Les nanomédicaments : définition et applications en thérapeutique ». <https://www.edimark.fr/lettre-infectiologue/nanomedicaments-definition-applications-therapeutique> (consulté le avr. 19, 2021).
- [33] E. Fattal, « Nanotechnologies pour la nanomédecine », p. 19.
- [34] V. Gadekar *et al.*, « Nanomedicines accessible in the market for clinical interventions », *Journal of Controlled Release*, vol. 330, p. 372-397, févr. 2021, doi: 10.1016/j.jconrel.2020.12.034.
- [35] *Les nanosciences - Tome 3 - Marcel Lahmani, Patrick Boisseau, ... - Librairie Eyrolles*. Consulté le: juin 12, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/les-nanosciences-tome-3-9782701144702/>
- [36] *Nanotechnologies - Les nanos vont-elles changer notre vie ? - Louis... - Librairie Eyrolles*. Consulté le: juin 12, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/nanotechnologies-les-nanos-vont-elles-changer-notre-vie--9782916647036/>
- [37] T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, D. Boyle, et A. Mittleman, « Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors », *Cancer Res*, vol. 38, n° 8, p. 2628-2635, août 1978.
- [38] A. Gallud, « Functionalized Nanoparticles for Drug Delivery, One- and Two-photon Photodynamic Therapy as a Promising Treatment of Retinoblastoma », *J Clin Exp Ophthalmol*, vol. 04, n° 04, 2013, doi: 10.4172/2155-9570.1000288.
- [39] D. E. J. G. J. Dolmans, D. Fukumura, et R. K. Jain, « Photodynamic therapy for cancer », *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, n° 5, Art. n° 5, mai 2003, doi: 10.1038/nrc1071.

- [40] R. Weissleder, « A clearer vision for in vivo imaging », *Nature Biotechnology*, vol. 19, n° 4, Art. n° 4, avr. 2001, doi: 10.1038/86684.
- [41] B. Pelaz *et al.*, « Diverse Applications of Nanomedicine », *ACS Nano*, vol. 11, n° 3, p. 2313-2381, mars 2017, doi: 10.1021/acsnano.6b06040.
- [42] Y. Panis, « Thérapie génique », p. 3, 1998.
- [43] L. Zuo, W. Wei, M. Morris, J. Wei, M. Gorbounov, et C. Wei, « New Technology and Clinical Applications of Nanomedicine », p. 18.
- [44] H.-Y. Lee, K. A. Mohammed, et N. Nasreen, « Nanoparticle-based targeted gene therapy for lung cancer », *Am J Cancer Res*, vol. 6, n° 5, p. 1118-1134, mai 2016.
- [45] E. B. Lindblad, « Aluminium adjuvants—in retrospect and prospect », *Vaccine*, vol. 22, n° 27, p. 3658-3668, sept. 2004, doi: 10.1016/j.vaccine.2004.03.032.
- [46] S. M. Metcalfe et T. M. Fahmy, « Targeted nanotherapy for induction of therapeutic immune responses », *Trends in Molecular Medicine*, vol. 18, n° 2, p. 72-80, févr. 2012, doi: 10.1016/j.molmed.2011.11.002.
- [47] M. Zaman, M. F. Good, et I. Toth, « Nanovaccines and their mode of action », *Methods*, vol. 60, n° 3, p. 226-231, mai 2013, doi: 10.1016/j.ymeth.2013.04.014.
- [48] A. Pallotta, « Impact des nanotechnologies sur les dispositifs médicaux », p. 125.
- [49] B. Pelaz *et al.*, « Diverse Applications of Nanomedicine », *ACS Nano*, vol. 11, n° 3, p. 2313-2381, mars 2017, doi: 10.1021/acsnano.6b06040.
- [50] H. Q. Yin, R. Langford, et R. E. Burrell, « Comparative evaluation of the antimicrobial activity of ACTICOAT antimicrobial barrier dressing », *J Burn Care Rehabil*, vol. 20, n° 3, p. 195-200, juin 1999, doi: 10.1097/00004630-199905000-00006.
- [51] N. Ahmed, H. Fessi, et A. Elaissari, « Theranostic applications of nanoparticles in cancer », *Drug Discovery Today*, vol. 17, n° 17, p. 928-934, sept. 2012, doi: 10.1016/j.drudis.2012.03.010.
- [52] Patrick Boisseau, Bertrand Loubaton., « Nanomédecine, Nanotechnologie en médecine. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences », 2011.
- [53] F. C. Oliveira *et al.*, « High loads of nano-hydroxyapatite/graphene nanoribbon composites guided bone regeneration using an osteoporotic animal model », *IJN*, vol. Volume 14, p. 865-874, janv. 2019, doi: 10.2147/IJN.S192456.
- [54] C.-B. Nelly, « PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ARTICULAIRES PAR AROMATHERAPIE ET PHYTOTHERAPIE », p. 195.
- [55] « Wichtl M. et Anton R., 2003. Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. ».
- [56] K. Hardy *et al.*, « Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus », *Naturwissenschaften*, vol. 99, n° 8, p. 617-626, août 2012, doi: 10.1007/s00114-012-0942-0.
- [57] J. Pierre, « L'histoire de la pharmacie commence au IIIe millénaire avant le Christ : Samuel-Norah Kramer, L'Histoire commence à Sumer », p. 3.
- [58] « Les plantes médicinales en Égypte pharaonique : du mythe à la médecine ». https://culture.uliege.be/jcms/prod_195168/fr/les-plantes-medicinales-en-egypte-pharaonique-du-mythe-a-la-medecine (consulté le mai 24, 2021).
- [59] P. Ghalioungui, *La médecine des pharaons: magie et science médicale dans l'Égypte ancienne*. Paris: R. Laffont, 1983.
- [60] « Abayomi-Sofowora-Plantes-medi-Inconnue.pdf ».
- [61] E. Universalis, « CLAUDE GALIEN », *Encyclopædia Universalis*. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/claude-galien/> (consulté le mai 25, 2021).
- [62] « Dictionnaire des plantes médicinales - Daniel Jourdain », *Scribd*. <https://fr.scribd.com/document/99912077/Dictionnaire-des-plantes-medecinales-Daniel-Jourdain> (consulté le mai 25, 2021).
- [63] G. Eugène-Humbert, « La période arabe de la science médicale : Boubaker Ben Yahia, Aperçu sur la « période arabe » de l'histoire de la médecine », p. 4.

- [64] R. Jazi et F. O. Asli, « La pharmacopée d'Avicenne », *pharm*, vol. 86, n° 317, p. 8-28, 1998, doi: 10.3406/pharm.1998.4582.
- [65] P. Faraj, P. A. Berbich, P. B. Lazrak, P. T. Chkili, P. M. T. Alaoui, et P. A. Belmahi, « UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT », p. 158.
- [66] P. Babulka, « Plantes médicinales du traitement des pathologies rhumatismales: de la médecine traditionnelle à la phytothérapie moderne », *Phytothérapie*, vol. 5, n° 3, p. 137-145, août 2007, doi: 10.1007/s10298-007-0240-8.
- [67] D. Kassel, « Bilan de l'exposition « De l'apothicaire au pharmacien » », *pharm*, vol. 87, n° 323, p. 390-398, 1999, doi: 10.3406/pharm.1999.4990.
- [68] « Traité pratique de phytothérapie », p. 1.
- [69] K. Bouzouita, « Phytovigilance : enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda », Thesis, 2016. Consulté le: juin 21, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15321>
- [70] W. Schaffner, B. Häfelfinger, et B. Ernst, *Les Plantes Médicinales et leurs propriétés. Manuel d'herboristerie*. 1993.
- [71] J.-Y. Chabrier, « Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie », p. 184.
- [72] P. P. Piccerelle, « DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE », p. 99.
- [73] « Bruneton J. Éléments de phytochimie et de pharmacognosie, Ed. Tec&Doc Lavoisier, 1987. »
- [74] *Du bon usage des plantes médicinales ; 57 plantes et leur meilleure forme galénique - Claire Laurant-Berthoud, Catherine Mollet, Albert-Claude Quemoun - Jouvence - Grand format - La baignoire d'Archimède BRIVE LA GAILLARDE*. Consulté le: juin 13, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.labaigoiredarchimede.com/livre/9782889116799-du-bon-usage-des-plantes-medicinales-57-plantes-et-leur-meilleure-forme-galenique-claire-laurant-berthoud-catherine-mollet-albert-claude-quemoun/>
- [75] S. Khogta, J. Patel, K. Barve, et V. Londhe, « Herbal nano-formulations for topical delivery », *Journal of Herbal Medicine*, vol. 20, p. 100300, avr. 2020, doi: 10.1016/j.hermed.2019.100300.
- [76] O. F. Kunle, H. O. Egharevba, et P. O. Ahmadu, « Standardization of herbal medicines - a review. », *International Journal of Biodiversity and Conservation*, vol. 4, n° 3, p. 101-112, 2012.
- [77] « La Phytothérapie – la base bien documentée de la Médecine classique », *Bull Med Suisses*, vol. 94, n° 05, p. 161-163, janv. 2013, doi: 10.4414/bms.2013.01132.
- [78] S. Khogta, J. Patel, K. Barve, et V. Londhe, « Herbal nano-formulations for topical delivery », *Journal of Herbal Medicine*, vol. 20, p. 100300, avr. 2020, doi: 10.1016/j.hermed.2019.100300.
- [79] S. H. Ansari, F. Islam, et M. Sameem, « Influence of nanotechnology on herbal drugs: A Review », *J Adv Pharm Technol Res*, vol. 3, n° 3, p. 142-146, juill. 2012.
- [80] K. Kesarwani et R. Gupta, « Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview », *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 3, n° 4, p. 253-266, avr. 2013, doi: 10.1016/S2221-1691(13)60060-X.
- [81] D. Guimarães, A. Cavaco-Paulo, et E. Nogueira, « Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications », *International Journal of Pharmaceutics*, p. 120571, avr. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120571.
- [82] « Encapsulation methods of active molecules for drug delivery », *Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems*, p. 289-306, janv. 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-819838-4.00008-0.
- [83] « Lipid-Based Nanoparticles for Drug Delivery Systems », *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*, p. 47-76, janv. 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-814031-4.00003-9.
- [84] A. Ghauri, I. Ghauri, A. M. A. Elhissi, et W. Ahmed, « Chapter 14 - Characterization of cochleate nanoparticles for delivery of the anti-asthma drug beclomethasone dipropionate », in *Advances in Medical and Surgical Engineering*, W. Ahmed, D. A. Phoenix, M. J. Jackson, et C. P. Charalambous, Éd. Academic Press, 2020, p. 267-277. doi: 10.1016/B978-0-12-819712-7.00014-0.

- [85] R. Kadian, « NANOPARTICLES: A PROMISING DRUG DELIVERY APPROACH », *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, p. 30-35, janv. 2018, doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22035.
- [86] S. Bhatia, « Nanoparticles Types, Classification, Characterization, Fabrication Methods and Drug Delivery Applications », in *Natural Polymer Drug Delivery Systems: Nanoparticles, Plants, and Algae*, S. Bhatia, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2016, p. 33-93. doi: 10.1007/978-3-319-41129-3_2.
- [87] « Preparation of NPs by emulsion evaporation method. », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Preparation-of-NPs-by-emulsion-evaporation-method_fig4_292671903 (consulté le mai 14, 2021).
- [88] « Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles- A review | Request PDF ». https://www.researchgate.net/publication/279545193_Different_techniques_for_preparation_of_polymeric_nanoparticles-_A_review (consulté le mai 13, 2021).
- [89] C. I. C. Crucho et M. T. Barros, « Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods », *Materials Science and Engineering: C*, vol. 80, p. 771-784, nov. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2017.06.004.
- [90] « Natural polymeric biodegradable nanoblend for macromolecules delivery | Request PDF ». https://www.researchgate.net/publication/311995678_Natural_polymeric_biodegradable_noblend_for_macromolecules_delivery (consulté le mai 29, 2021).
- [91] « Preparation of chitosan NPs by ion gelation technology. | Download Scientific Diagram ». https://www.researchgate.net/figure/Preparation-of-chitosan-NPs-by-ion-gelation-technology_fig5_292671903 (consulté le juin 08, 2021).
- [92] « Lipid Film Hydration Method for Preparation of Liposomes », *Ebrary*. /61019/engineering/lipid_film_hydration_method_preparation_liposomes (consulté le juin 06, 2021).
- [93] « Nanotechnology applications in drug controlled release », *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*, p. 81-116, janv. 2018, doi: 10.1016/B978-0-12-813689-8.00003-3.
- [94] « Nanosuspension drug delivery system: preparation, characterization, postproduction processing, dosage form, and application », *Nanostructures for Drug Delivery*, p. 413-443, janv. 2017, doi: 10.1016/B978-0-323-46143-6.00013-0.
- [95] V. P. Chavda, « Chapter 4 - Nanobased Nano Drug Delivery: A Comprehensive Review », in *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems*, S. S. Mohapatra, S. Ranjan, N. Dasgupta, R. K. Mishra, et S. Thomas, Éd. Elsevier, 2019, p. 69-92. doi: 10.1016/B978-0-12-814029-1.00004-1.
- [96] « Encapsulation Efficiency | SpringerLink ». https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-662-44324-8_1945 (consulté le juin 06, 2021).
- [97] E. M. Merisko-Liversidge et G. G. Liversidge, « Nanoparticules de médicaments : formulation de composés peu solubles dans l'eau », *Toxicol Pathol*, vol. 36, n° 1, p. 43-48, janv. 2008, doi: 10.1177/0192623307310946.
- [98] V. Piazzini, E. Monteforte, C. Luceri, E. Bigagli, A. R. Bilia, et M. C. Bergonzi, « Nanoemulsion for improving solubility and permeability of Vitex agnus-castus extract: formulation and in vitro evaluation using PAMPA and Caco-2 approaches », *Drug Deliv*, vol. 24, n° 1, p. 380-390, nov. 2017, doi: 10.1080/10717544.2016.1256002.
- [99] S. Jordanovska, « Les nanoparticules dans l'industrie pharmaceutique : comparaison des méthodes de fabrication », *undefined*, 2015, Consulté le: juin 12, 2021. [En ligne]. Disponible sur: </paper/Les-nanoparticules-dans-l%E2%80%99industrie-pharmaceutique-Jordanovska/c64e0031fb7b23aab367dfa46368896ef45fe274>
- [100] J. Kreuter, « Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 47, n° 1, p. 65-81, mars 2001, doi: 10.1016/S0169-409X(00)00122-8.

- [101] H. C. Chong, K. K. Fong, et F. Hayati, « Skin ulceration as a complication from unexpected extravasation injury: A case report », *Ann Med Surg (Lond)*, vol. 64, p. 102267, avr. 2021, doi: 10.1016/j.amsu.2021.102267.
- [102] Z. Zhao, A. Ukidve, J. Kim, et S. Mitragotri, « Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery », *Cell*, vol. 181, n° 1, p. 151-167, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.001.
- [103] V. Torchilin, « Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect », *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 63, n° 3, p. 131-135, mars 2011, doi: 10.1016/j.addr.2010.03.011.
- [104] W. Liu *et al.*, « Targeting strategies of oral nano-delivery systems for treating inflammatory bowel disease », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 600, p. 120461, mai 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120461.
- [105] M. F. Attia, N. Anton, J. Wallyn, Z. Omran, et T. F. Vandamme, « An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites », *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 71, n° 8, p. 1185-1198, août 2019, doi: 10.1111/jphp.13098.
- [106] T. T. Hoang Thi, E. H. Pilkington, D. H. Nguyen, J. S. Lee, K. D. Park, et N. P. Truong, « The Importance of Poly(ethylene glycol) Alternatives for Overcoming PEG Immunogenicity in Drug Delivery and Bioconjugation », *Polymers (Basel)*, vol. 12, n° 2, p. 298, févr. 2020, doi: 10.3390/polym12020298.
- [107] J. S. Suk, Q. Xu, N. Kim, J. Hanes, et L. M. Ensign, « PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery », *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 99, n° Pt A, p. 28-51, avr. 2016, doi: 10.1016/j.addr.2015.09.012.
- [108] M. S. de Almeida, E. Susnik, B. Drasler, P. Taladriz-Blanco, A. Petri-Fink, et B. Rothen-Rutishauser, « Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine », *Chemical Society Reviews*, vol. 50, n° 9, p. 5397-5434, 2021, doi: 10.1039/D0CS01127D.
- [109] M. F. Attia, N. Anton, J. Wallyn, Z. Omran, et T. F. Vandamme, « An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites », *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 71, n° 8, p. 1185-1198, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.13098>.
- [110] J. Fang, H. Nakamura, et H. Maeda, « The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect », *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 63, n° 3, p. 136-151, mars 2011, doi: 10.1016/j.addr.2010.04.009.
- [111] G. Villaverde et A. Baeza, « Targeting strategies for improving the efficacy of nanomedicine in oncology », *Beilstein J Nanotechnol*, vol. 10, p. 168-181, janv. 2019, doi: 10.3762/bjnano.10.16.
- [112] Z. Liu *et al.*, « In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice », *Nat Nanotechnol*, vol. 2, n° 1, p. 47-52, janv. 2007, doi: 10.1038/nnano.2006.170.
- [113] W. Cai *et al.*, « Peptide-labeled near-infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects », *Nano Lett*, vol. 6, n° 4, p. 669-676, avr. 2006, doi: 10.1021/nl052405t.
- [114] C. Xu, J. Xie, N. Kohler, E. G. Walsh, Y. E. Chin, et S. Sun, « Monodisperse magnetite nanoparticles coupled with nuclear localization signal peptide for cell-nucleus targeting », *Chem Asian J*, vol. 3, n° 3, p. 548-552, mars 2008, doi: 10.1002/asia.200700301.
- [115] R. Tachibana, H. Harashima, Y. Shinohara, et H. Kiwada, « Quantitative studies on the nuclear transport of plasmid DNA and gene expression employing nonviral vectors », *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 52, n° 3, p. 219-226, nov. 2001, doi: 10.1016/s0169-409x(01)00211-3.
- [116] A. M. Derfus, W. C. W. Chan, et S. N. Bhatia, « Intracellular Delivery of Quantum Dots for Live Cell Labeling and Organelle Tracking », *Advanced Materials*, vol. 16, n° 12, p. 961-966, 2004, doi: 10.1002/adma.200306111.
- [117] J. Lu, M. Liong, Z. Li, J. I. Zink, et F. Tamanoi, « Biocompatibility, Biodistribution, and Drug-Delivery Efficiency of Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy in Animals », *Small*, vol. 6, n° 16, p. 1794-1805, 2010, doi: 10.1002/smll.201000538.

- [118] W. I. Hagens, A. G. Oomen, W. H. de Jong, F. R. Cassee, et A. J. A. M. Sips, « What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? », *Regul Toxicol Pharmacol*, vol. 49, n° 3, p. 217-229, déc. 2007, doi: 10.1016/j.yrtph.2007.07.006.
- [119] M. Li, K. T. Al-Jamal, K. Kostarelos, et J. Reineke, « Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoparticles », *ACS Nano*, vol. 4, n° 11, p. 6303-6317, nov. 2010, doi: 10.1021/nn1018818.
- [120] H. A. Lee, T. L. Leavens, S. E. Mason, N. A. Monteiro-Riviere, et J. E. Riviere, « Comparison of quantum dot biodistribution with a blood-flow-limited physiologically based pharmacokinetic model », *Nano Lett*, vol. 9, n° 2, p. 794-799, févr. 2009, doi: 10.1021/nl803481q.
- [121] S. M. Moghimi, A. C. Hunter, et J. C. Murray, « Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice », *Pharmacol Rev*, vol. 53, n° 2, p. 283-318, juin 2001.
- [122] Y. Nishioka et H. Yoshino, « Lymphatic targeting with nanoparticulate system », *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 47, n° 1, p. 55-64, mars 2001, doi: 10.1016/s0169-409x(00)00121-6.
- [123] H. I. Labouta et M. Schneider, « Interaction of inorganic nanoparticles with the skin barrier: current status and critical review », *Nanomedicine*, vol. 9, n° 1, p. 39-54, janv. 2013, doi: 10.1016/j.nano.2012.04.004.
- [124] F. Larese Filon, M. Mauro, G. Adami, M. Bovenzi, et M. Crosera, « Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation », *Regul Toxicol Pharmacol*, vol. 72, n° 2, p. 310-322, juill. 2015, doi: 10.1016/j.yrtph.2015.05.005.
- [125] T. Ramezani, Z. Zhang, et B. B. Michniak-Kohn, « Development and characterization of polymeric nanoparticle-based formulation of adapalene for topical acne therapy », *Nanomedicine*, vol. 13, n° 1, p. 143-152, janv. 2017, doi: 10.1016/j.nano.2016.08.008.
- [126] T. Gunasekaran, T. Haile, T. Nigusse, et M. D. Dhanaraju, « Nanotechnology: an effective tool for enhancing bioavailability and bioactivity of phytomedicine », *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 4, p. S1-S7, mai 2014, doi: 10.12980/APJTB.4.2014C980.
- [127] S. Onoue, S. Yamada, et H.-K. Chan, « Nanodrugs: pharmacokinetics and safety », *Int J Nanomedicine*, vol. 9, p. 1025-1037, févr. 2014, doi: 10.2147/IJN.S38378.
- [128] M. Socha, « Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines: Application à l'absorption par voie orale et à la furtivité », p. 261.
- [129] « Fate of nanomedicines in the lungs | Request PDF ». https://www.researchgate.net/publication/251667713_Fate_of_nanomedicines_in_the_lungs (consulté le juin 17, 2021).
- [130] F. Lagarce, « Devenir des nanoparticules utilisées comme médicament dans l'organisme », *Techniques de l'Ingénieur*, p. MED5050, 2014.
- [131] P. J. A. Borm et W. Kreyling, « Toxicological hazards of inhaled nanoparticles--potential implications for drug delivery », *J Nanosci Nanotechnol*, vol. 4, n° 5, p. 521-531, mai 2004, doi: 10.1166/jnn.2004.081.
- [132] « Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16903270/> (consulté le juin 17, 2021).
- [133] F. Gentile, M. Ferrari, et P. Decuzzi, « The Transport of Nanoparticles in Blood Vessels: The Effect of Vessel Permeability and Blood Rheology », *Ann Biomed Eng*, vol. 36, n° 2, p. 254-261, févr. 2008, doi: 10.1007/s10439-007-9423-6.
- [134] Y. Ys *et al.*, « Pharmacokinetic properties and tissue storage of FITC conjugated SA-MnMEIO nanoparticles in mice », *Curr. Appl. Phys.*, vol. 9, n° 4, p. E304-E307, 2009.
- [135] W. Yang, J. I. Peters, et R. O. Williams, « Inhaled nanoparticles--a current review », *Int J Pharm*, vol. 356, n° 1-2, p. 239-247, mai 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.02.011.
- [136] M. A. Videira, M. F. Botelho, A. C. Santos, L. F. Gouveia, J. J. P. de Lima, et A. J. Almeida, « Lymphatic uptake of pulmonary delivered radiolabelled solid lipid nanoparticles », *J Drug Target*, vol. 10, n° 8, p. 607-613, déc. 2002, doi: 10.1080/1061186021000054933.
- [137] « Mécanisme de clairance des nanomatériaux durs par le foie - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27525571/> (consulté le juin 17, 2021).

- [138] J. Lu, M. Liong, Z. Li, J. I. Zink, et F. Tamanoi, « Biocompatibility, Biodistribution, and Drug-Delivery Efficiency of Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy in Animals », *Small*, vol. 6, n° 16, p. 1794-1805, août 2010, doi: 10.1002/smll.201000538.
- [139] R. S. H. Yang *et al.*, « Persistent tissue kinetics and redistribution of nanoparticles, quantum dot 705, in mice: ICP-MS quantitative assessment », *Environ Health Perspect*, vol. 115, n° 9, p. 1339-1343, sept. 2007, doi: 10.1289/ehp.10290.
- [140] G. L *et al.*, « Aggregation effects on the magnetic properties of iron oxide colloids. », *Nanotechnology*, vol. 30, n° 11, p. 112001-112001, janv. 2019, doi: 10.1088/1361-6528/aafbff.
- [141] K. Briley-Saebo, A. Bjørnerud, D. Grant, H. Ahlstrom, T. Berg, et G. M. Kindberg, « Hepatic cellular distribution and degradation of iron oxide nanoparticles following single intravenous injection in rats: implications for magnetic resonance imaging », *Cell Tissue Res*, vol. 316, n° 3, p. 315-323, juin 2004, doi: 10.1007/s00441-004-0884-8.
- [142] M. Longmire, P. L. Choyke, et H. Kobayashi, « Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats », *Nanomedicine (Lond)*, vol. 3, n° 5, p. 703-717, oct. 2008, doi: 10.2217/17435889.3.5.703.
- [143] H. S. Choi *et al.*, « Renal clearance of quantum dots », *Nat Biotechnol*, vol. 25, n° 10, p. 1165-1170, oct. 2007, doi: 10.1038/nbt1340.
- [144] M. Cho *et al.*, « The impact of size on tissue distribution and elimination by single intravenous injection of silica nanoparticles », *Toxicol Lett*, vol. 189, n° 3, p. 177-183, sept. 2009, doi: 10.1016/j.toxlet.2009.04.017.
- [145] F. K *et al.*, « Biliary excretion of polystyrene microspheres depends on the type of receptor-mediated uptake in rat liver. », *Biochim Biophys Acta*, vol. 1526, n° 2, p. 221-226, mai 2001, doi: 10.1016/s0304-4165(01)00132-5.
- [146] S. Jordanovska, « Les nanoparticules dans l'industrie pharmaceutique: comparaison des méthodes de fabrication », p. 61.
- [147] « Drug Delivery Aspects of Herbal Medicines - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128093986000159> (consulté le mai 30, 2021).
- [148] « PEGylation and its alternatives: A summary », *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems*, p. 363-376, janv. 2018, doi: 10.1016/B978-0-08-101750-0.00014-3.
- [149] E. Bernabeu, M. Cagel, E. Lagomarsino, M. Moretton, et D. Chiappetta, « Paclitaxel: What has been done and the challenges remain ahead », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 526, mai 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.016.
- [150] « Optimization of drug loading to improve physical stability of paclitaxel-loaded long-circulating liposomes - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541107/> (consulté le mai 08, 2021).
- [151] Z. Li, H. Jiang, C. Xu, et L. Gu, « A review: Using nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of phenolic phytochemicals », *Food Hydrocolloids*, vol. 43, p. 153-164, janv. 2015, doi: 10.1016/j.foodhyd.2014.05.010.
- [152] S. S. Kesharwani, V. Jain, S. Dey, S. Sharma, P. Mallya, et V. A. Kumar, « An overview of advanced formulation and nanotechnology-based approaches for solubility and bioavailability enhancement of silymarin », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 60, p. 102021, déc. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.102021.
- [153] M. Elmowafy *et al.*, « Silymarin loaded liposomes for hepatic targeting: In vitro evaluation and HepG2 drug uptake », *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 50, n° 2, p. 161-171, oct. 2013, doi: 10.1016/j.ejps.2013.06.012.
- [154] L. Risaliti *et al.*, « Artemisia annua essential oil extraction, characterization, and incorporation in nanoliposomes, smart drug delivery systems against Candida species », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 59, p. 101849, oct. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101849.

- [155] C. Sinico *et al.*, « Liposomal incorporation of *Artemisia arborescens* L. essential oil and in vitro antiviral activity », *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 59, n° 1, p. 161-168, janv. 2005, doi: 10.1016/j.ejpb.2004.06.005.
- [156] Y. Xiang *et al.*, « Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of Baicalin liposome on cerebral ischemia reperfusion injury rats via intranasal administration », *Brain Research*, vol. 1726, p. 146503, janv. 2020, doi: 10.1016/j.brainres.2019.146503.
- [157] « Enhanced Solubility and Bioavailability of Naringenin via Liposomal Nanoformulation: Preparation and In Vitro and In Vivo Evaluations | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1208%2Fs12249-016-0537-8> (consulté le mai 06, 2021).
- [158] R. Fernández-García, A. Lalatsa, L. Statts, F. Bolás-Fernández, M. P. Ballesteros, et D. R. Serrano, « Transferosomes as nanocarriers for drugs across the skin: Quality by design from lab to industrial scale », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 573, p. 118817, janv. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118817.
- [159] H. S. Rahman *et al.*, « Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications », *IJN*, vol. Volume 15, p. 2439-2483, avr. 2020, doi: 10.2147/IJN.S227805.
- [160] R. Sapkota et A. K. Dash, « Liposomes and transferosomes: a breakthrough in topical and transdermal delivery », *Therapeutic Delivery*, vol. 12, n° 2, p. 145-158, févr. 2021, doi: 10.4155/tde-2020-0122.
- [161] K. K. Sarwa, B. Mazumder, M. Rudrapal, et V. K. Verma, « Potential of capsaicin-loaded transferosomes in arthritic rats », *Drug Delivery*, vol. 22, n° 5, p. 638-646, juill. 2015, doi: 10.3109/10717544.2013.871601.
- [162] « Flexible nano-sized lipid vesicles for the transdermal delivery of colchicine; in vitro/in vivo investigation », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 49, p. 24-34, févr. 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2018.10.036.
- [163] « Full article: Development and optimization of apigenin-loaded transferosomal system for skin cancer delivery: in vitro evaluation ». <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2016.1247850> (consulté le mai 07, 2021).
- [164] K. Lu *et al.*, « Preparation of a nano emodin transferosome and study on its anti-obesity mechanism in adipose tissue of diet-induced obese rats », *Journal of Translational Medicine*, vol. 12, n° 1, p. 72, mars 2014, doi: 10.1186/1479-5876-12-72.
- [165] A. P. Pandit, S. B. Omase, et V. M. Mute, « A chitosan film containing quercetin-loaded transferosomes for treatment of secondary osteoporosis », *Drug Deliv. and Transl. Res.*, vol. 10, n° 5, p. 1495-1506, oct. 2020, doi: 10.1007/s13346-020-00708-5.
- [166] H. P. Nandure, D. P. Puranik, P. Giram, et V. Lone, « Ethosome: A Novel Drug Carrier », p. 13.
- [167] « Transethosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on Transdermal Drug Delivery System | IntechOpen ». <https://www.intechopen.com/books/nanomedicines/transethosomes-and-nanoethosomes-recent-approach-on-transdermal-drug-delivery-system> (consulté le mai 29, 2021).
- [168] N. V. Pakhale, S. B. Gondkar, et R. B. Saudagar, « Ethosomes: Transdermal Drug Delivery System », *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 9, n° 3, Art. n° 3, mai 2019, doi: 10.22270/jddt.v9i3.2692.
- [169] J. Tarafdar, I. Rathore, R. Kaur, et A. Jain, « Biosynthesis of Nanonutrients for Agricultural Applications », in *NanoAgroceuticals & NanoPhytoChemicals*, 1^{re} éd., B. Singh, O. P. Katare, et E. B. Souto, Éd. Boca Raton, FL : CRC Press, Taylor & Francis Group, 2019.: CRC Press, 2018, p. 15-30. doi: 10.1201/9781351139281-2.
- [170] H. Kausar *et al.*, « Optimization of ethosomes for topical thymoquinone delivery for the treatment of skin acne », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 49, p. 177-187, févr. 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2018.11.016.
- [171] « Nouveau système d'administration de médicaments à base de plantes: un aperçu Sarangi MK, Padhi S - Arch Med Health Sci ». <https://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=2321->

4848;year=2018;volume=6;issue=1;spage=171;epage=179;aulast=Sarangi#ft4 (consulté le mai 21, 2021).

- [172] D. Paolino, C. Celia, E. Trapasso, F. Cilurzo, et M. Fresta, « Paclitaxel-loaded ethosomes®: Potential treatment of squamous cell carcinoma, a malignant transformation of actinic keratoses », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 81, n° 1, p. 102-112, mai 2012, doi: 10.1016/j.ejpb.2012.02.008.
- [173] L.-N. Shen, Y.-T. Zhang, Q. Wang, L. Xu, et N.-P. Feng, « Enhanced in vitro and in vivo skin deposition of apigenin delivered using ethosomes », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 460, n° 1, p. 280-288, janv. 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.11.017.
- [174] I. M. Abdulbaqi, Y. Darwis, R. A. Assi, et N. A. K. Khan, « Transethosomal gels as carriers for the transdermal delivery of colchicine: statistical optimization, characterization, and ex vivo evaluation », *DDDT*, vol. 12, p. 795-813, avr. 2018, doi: 10.2147/DDDT.S158018.
- [175] S. Moghassemi et A. Hadjizadeh, « Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review », *J Control Release*, vol. 185, p. 22-36, juill. 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.015.
- [176] D. Anghore et G. T. Kulkarni, « Development of Novel Nano Niosomes As Drug Delivery System of *Spermacoce hispida* Extract and *In Vitro* Antituberculosis Activity », *CNM*, vol. 2, n° 1, août 2017, doi: 10.2174/2405461502666170314151949.
- [177] N. O. Sahin, « Niosomes as Nanocarrier Systems », in *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*, M. R. Mozafari, Éd. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007, p. 67-81. doi: 10.1007/978-1-4020-6289-6_4.
- [178] H. S. Rahman *et al.*, « <p>Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications</p> », *IJN*, vol. 15, p. 2439-2483, avr. 2020, doi: 10.2147/IJN.S227805.
- [179] A. Priprem, K. Janpim, S. Nualkaew, et P. Mahakunakorn, « Topical Niosome Gel of Zingiber cassumunar Roxb. Extract for Anti-inflammatory Activity Enhanced Skin Permeation and Stability of Compound D », *AAPS PharmSciTech*, vol. 17, n° 3, p. 631-639, juin 2016, doi: 10.1208/s12249-015-0376-z.
- [180] M. Barani, M. Mirzaei, M. Torkzadeh-Mahani, et M. H. Nematollahi, « Lawsone-loaded Niosome and its antitumor activity in MCF-7 breast Cancer cell line: a Nano-herbal treatment for Cancer », *DARU J Pharm Sci*, vol. 26, n° 1, p. 11-17, sept. 2018, doi: 10.1007/s40199-018-0207-3.
- [181] M. S. Alam, A. Ahad, L. Abidin, M. Aqil, S. R. Mir, et M. Mujeeb, « Embelin-loaded oral niosomes ameliorate streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats », *Biomed Pharmacother*, vol. 97, p. 1514-1520, janv. 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.073.
- [182] A. Gunes *et al.*, « Niosomes of Nerium oleander extracts: In vitro assessment of bioactive nanovesicular structures », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 37, p. 158-165, févr. 2017, doi: 10.1016/j.jddst.2016.12.013.
- [183] A. Budhiraja et G. Dhingra, « Development and characterization of a novel antiacne niosomal gel of rosmarinic acid », *Drug Delivery*, vol. 22, n° 6, p. 723-730, août 2015, doi: 10.3109/10717544.2014.903010.
- [184] M. Alam *et al.*, « Development, characterization and efficacy of niosomal diallyl disulfide in treatment of disseminated murine candidiasis », *Nanomedicine*, vol. 9, n° 2, p. 247-256, févr. 2013, doi: 10.1016/j.nano.2012.07.004.
- [185] P. Chaikul, N. Khat-Udomkiri, K. Iangthanasarat, J. Manosroi, et A. Manosroi, « Characteristics and in vitro anti-skin aging activity of gallic acid loaded in cationic CTAB niosome », *Eur J Pharm Sci*, vol. 131, p. 39-49, avr. 2019, doi: 10.1016/j.ejps.2019.02.008.
- [186] J. Purkayastha et J. Ghosh, « Phytosomes: The Novel Drug Delivery System for Phytomedicine », in *New Age Herbals: Resource, Quality and Pharmacognosy*, B. Singh et K. V. Peter, Éd. Singapore: Springer, 2018, p. 455-464. doi: 10.1007/978-981-10-8291-7_21.

- [187] A. K. B, P. Habbu, Thimmasetty, Lakshman, P. Hullatti, et R. K. S, « Phytosomes as Novel Drug Delivery System for Herbal Medicine ?A Review », *Systematic Reviews in Pharmacy*, vol. 8, n° 1, p. 5-7, 2017, doi: 10.5530/srp.2017.1.2.
- [188] J. A. S. Suryawanshi, « Phytosome: An emerging trend in herbal drug treatment », *JMGG*, vol. 3, n° 6, p. 109-114, août 2011, doi: 10.5897/JMGG.9000031.
- [189] D. Jain, « Phytosome: A Novel Drug Delivery System for Herbal Medicine », *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, vol. 2, p. 224-228, mars 2010.
- [190] « The preparation of silybin-phospholipid complex and the study on its pharmacokinetics in rats - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16300915/> (consulté le mai 24, 2021).
- [191] D. Tedesco, S. Steidler, S. Galletti, M. Tameni, O. Sonzogni, et L. Ravarotto, « Efficacy of silymarin-phospholipid complex in reducing the toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks », *Poult Sci*, vol. 83, n° 11, p. 1839-1843, nov. 2004, doi: 10.1093/ps/83.11.1839.
- [192] K. Maiti, K. Mukherjee, A. Gantait, H. N. Ahamed, B. Pada, et P. K. Mukherjee, « Enhanced Therapeutic Benefit of Quercetin–Phospholipid Complex in Carbon Tetrachloride–Induced Acute Liver Injury in Rats: A Comparative Study », p. 7.
- [193] A. Sanjana, M. G. Ahmed, et J. Gowda BH, « Development and evaluation of dexamethasone loaded cubosomes for the treatment of vitiligo », *Materials Today: Proceedings*, mai 2021, doi: 10.1016/j.matpr.2021.04.120.
- [194] W. S. Alharbi et K. M. Hosny, « Development and optimization of ocular in situ gels loaded with ciprofloxacin cubic liquid crystalline nanoparticles », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 57, p. 101710, juin 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101710.
- [195] S. J. Bryant, E. K. Bathke, et K. J. Edler, « Bottom-up cubosome synthesis without organic solvents », *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 601, p. 98-105, nov. 2021, doi: 10.1016/j.jcis.2021.05.072.
- [196] P. Naidjonoka *et al.*, « Bicontinuous cubic liquid crystalline phase nanoparticles stabilized by softwood hemicellulose », *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 203, p. 111753, juill. 2021, doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111753.
- [197] Z. Karami et M. Hamidi, « Cubosomes: remarkable drug delivery potential », *Drug Discovery Today*, vol. 21, n° 5, p. 789-801, mai 2016, doi: 10.1016/j.drudis.2016.01.004.
- [198] « Novel piperine-loaded Tween-integrated monoolein cubosomes as brain-ta | IJN ». <https://www.dovepress.com/novel-piperine-loaded-tween-integrated-monoolein-cubosomes-as-brain-ta-peer-reviewed-fulltext-article-IJN> (consulté le juin 12, 2021).
- [199] « Curcumin Loaded Nano Cubosomal Hydrogel: Preparation, In Vitro Characterization and Antibacterial Activity », *Chem Sci Trans*, janv. 2015, doi: 10.7598/cst2015.913.
- [200] N. Ou *et al.*, « Evaluation of optimum conditions for *Achyranthes bidentata* polysaccharides encapsulated in cubosomes and immunological activity in vitro », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 109, p. 748-760, avr. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.064.
- [201] « Mechanism of action of herbs and their active constituents used in hair loss treatment », *Fitoterapia*, vol. 114, p. 18-25, oct. 2016, doi: 10.1016/j.fitote.2016.08.008.
- [202] A. A. Matloub, M. M. AbouSamra, A. H. Salama, M. Z. Rizk, H. F. Aly, et G. I. Fouad, « Cubic liquid crystalline nanoparticles containing a polysaccharide from *Ulva fasciata* with potent antihyperlipidaemic activity », *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 26, n° 2, p. 224-231, févr. 2018, doi: 10.1016/j.jsps.2017.12.007.
- [203] V. S. Kulkarni, *Handbook of non-invasive drug delivery systems: non-invasive and minimally-invasive drug delivery systems for pharmaceutical and personal care products*, 1. ed. Amsterdam: Elsevier/William Andrew, 2010.
- [204] G. A. Hussein et W. G. Pitt, « Micelles and Nanoparticles for Ultrasonic Drug and Gene Delivery », *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 60, n° 10, p. 1137-1152, juin 2008, doi: 10.1016/j.addr.2008.03.008.

- [205] H. S. Rahman *et al.*, « <p>Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications</p> », *IJN*, vol. 15, p. 2439-2483, avr. 2020, doi: 10.2147/IJN.S227805.
- [206] K. Letchford et H. Burt, « A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes », *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 65, n° 3, p. 259-269, mars 2007, doi: 10.1016/j.ejpb.2006.11.009.
- [207] L. Zhao *et al.*, « Curcumin loaded mixed micelles composed of Pluronic P123 and F68: Preparation, optimization and in vitro characterization », *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 97, p. 101-108, sept. 2012, doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.04.017.
- [208] K. Kataoka *et al.*, « Doxorubicin-loaded poly(ethylene glycol)-poly(beta-benzyl-L-aspartate) copolymer micelles: their pharmaceutical characteristics and biological significance », *J Control Release*, vol. 64, n° 1-3, p. 143-153, févr. 2000, doi: 10.1016/s0168-3659(99)00133-9.
- [209] A. R. Bilia, M. C. Bergonzi, C. Guccione, M. Manconi, A. M. Fadda, et C. Sinico, « Vesicles and micelles: Two versatile vectors for the delivery of natural products », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 32, p. 241-255, avr. 2016, doi: 10.1016/j.jddst.2015.09.007.
- [210] « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100026.html (consulté le mai 29, 2021).
- [211] H. M. Aliabadi, M. Shahin, D. R. Brocks, et A. Lavasanifar, « Disposition of Drugs in Block Copolymer Micelle Delivery Systems », *Clin Pharmacokinet*, vol. 47, n° 10, p. 619-634, oct. 2008, doi: 10.2165/00003088-200847100-00001.
- [212] S. Biswas, P. Kumari, P. M. Lakhani, et B. Ghosh, « Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery », *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 83, p. 184-202, févr. 2016, doi: 10.1016/j.ejps.2015.12.031.
- [213] Z. Wang *et al.*, « LyP-1 Modification To Enhance Delivery of Artemisinin or Fluorescent Probe Loaded Polymeric Micelles to Highly Metastatic Tumor and Its Lymphatics », *Mol. Pharmaceutics*, vol. 9, n° 9, p. 2646-2657, sept. 2012, doi: 10.1021/mp3002107.
- [214] A. R. Bilia, L. Scalise, M. C. Bergonzi, et F. Vincieri, « Effect of Surfactants and Solutes (Glucose and NaCl) on Solubility of Kavain—A Technical Note », *AAPS PharmSciTech*, vol. 9, n° 2, p. 444-448, mars 2008, doi: 10.1208/s12249-008-9064-6.
- [215] T. Qin *et al.*, « Paclitaxel/sunitinib-loaded micelles promote an antitumor response in vitro through synergistic immunogenic cell death for triple-negative breast cancer », *Nanotechnology*, vol. 31, n° 36, p. 365101, juin 2020, doi: 10.1088/1361-6528/ab94dc.
- [216] H. M. Eid et P. S. Haddad, « The Antidiabetic Potential of Quercetin: Underlying Mechanisms », *Curr Med Chem*, vol. 24, n° 4, p. 355-364, 2017, doi: 10.2174/0929867323666160909153707.
- [217] M. Gou *et al.*, « Curcumin-loaded biodegradable polymeric micelles for colon cancer therapy in vitro and in vivo », *Nanoscale*, vol. 3, n° 4, p. 1558-1567, avr. 2011, doi: 10.1039/c0nr00758g.
- [218] Y. Sun, Y. Li, Y. Shen, J. Wang, J. Tang, et Z. Zhao, « Enhanced oral delivery and anti-gastroesophageal reflux activity of curcumin by binary mixed micelles », *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 45, n° 9, p. 1444-1450, sept. 2019, doi: 10.1080/03639045.2019.1628041.
- [219] P. Anantaworasakul et S. Okonogi, « Encapsulation of Sesbania grandiflora extract in polymeric micelles to enhance its solubility, stability, and antibacterial activity », *Journal of Microencapsulation*, vol. 34, n° 1, p. 73-81, janv. 2017, doi: 10.1080/02652048.2017.1284277.
- [220] R. K. Harwansh, R. Deshmukh, et M. A. Rahman, « Nanoemulsion: Promising nanocarrier system for delivery of herbal bioactives », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 51, p. 224-233, juin 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.03.006.
- [221] R. K. Harwansh, R. Deshmukh, et M. A. Rahman, « Nanoemulsion: Promising nanocarrier system for delivery of herbal bioactives », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 51, p. 224-233, juin 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.03.006.

- [222] M. Goutayer, « Nano-émulsions pour la vectorisation d'agents thérapeutiques ou diagnostiques ; étude de la biodistribution par imagerie de fluorescence in vivo ». déc. 11, 2008.
- [223] « (PDF) Nanoemulsions — Advances in Formulation, Characterization and Applications in Drug Delivery ». https://www.researchgate.net/publication/337672965_Nanoemulsions_-_Advances_in_Formulation_Characterization_and_Applications_in_Drug_Delivery (consulté le juin 04, 2021).
- [224] H. Choudhury *et al.*, « Improvement of cellular uptake, in vitro antitumor activity and sustained release profile with increased bioavailability from a nanoemulsion platform », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 460, n° 1-2, p. 131-143, janv. 2014, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.10.055.
- [225] J. Qi *et al.*, « Enhanced effect and mechanism of water-in-oil microemulsion as an oral delivery system of hydroxysafflor yellow A », *Int J Nanomedicine*, vol. 6, p. 985-991, 2011, doi: 10.2147/IJN.S18821.
- [226] Z. Zeng *et al.*, « Preparation, characterization and relative bioavailability of oral elemene o/w microemulsion », *Int J Nanomedicine*, vol. 5, p. 567-572, sept. 2010, doi: 10.2147/ijn.s12485.
- [227] K. Bhargava, D. S. Conti, S. R. P. da Rocha, et Y. Zhang, « Application of an oregano oil nanoemulsion to the control of foodborne bacteria on fresh lettuce », *Food Microbiol*, vol. 47, p. 69-73, mai 2015, doi: 10.1016/j.fm.2014.11.007.
- [228] V. Ghosh, A. Mukherjee, et N. Chandrasekaran, « Ultrasonic emulsification of food-grade nanoemulsion formulation and evaluation of its bactericidal activity », *Ultrason Sonochem*, vol. 20, n° 1, p. 338-344, janv. 2013, doi: 10.1016/j.ultsonch.2012.08.010.
- [229] R. Censi, V. Martena, E. Hoti, L. Malaj, et P. Di Martino, « Permeation and skin retention of quercetin from microemulsions containing Transcutol® P », *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 38, n° 9, p. 1128-1133, sept. 2012, doi: 10.3109/03639045.2011.641564.
- [230] R. Conte, I. D. Luca, A. D. Luise, O. Petillo, A. Calarco, et G. Peluso, « New Therapeutic Potentials of Nanosized Phytomedicine », *J nanosci nanotechnol*, vol. 16, n° 8, p. 8176-8187, août 2016, doi: 10.1166/jnn.2016.12809.
- [231] P. Yingchoncharoen, D. S. Kalinowski, et D. R. Richardson, « Lipid-Based Drug Delivery Systems in Cancer Therapy: What Is Available and What Is Yet to Come », *Pharmacol Rev*, vol. 68, n° 3, p. 701-787, juill. 2016, doi: 10.1124/pr.115.012070.
- [232] X. Nie *et al.*, « Oral Nano Drug Delivery Systems for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: An Available Administration Strategy for Antidiabetic Phytocompounds », *IJN*, vol. Volume 15, p. 10215-10240, déc. 2020, doi: 10.2147/IJN.S285134.
- [233] K. Letchford et H. Burt, « A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 65, n° 3, p. 259-269, mars 2007, doi: 10.1016/j.ejpb.2006.11.009.
- [234] S. Beg, A. Barkat, et F. J. Ahmad, Éd., *Nanophytomedicine, Texte d'origine: Concept to Clinic*. Springer Singapore, 2020. doi: 10.1007/978-981-15-4909-0.
- [235] P. Ganesan, H.-M. Ko, I.-S. Kim, et D.-K. Choi, « Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models », *IJN*, vol. 10, n° 1, p. 6757-6772, oct. 2015, doi: 10.2147/IJN.S93918.
- [236] V. Kakkar et I. P. Kaur, « Evaluating potential of curcumin loaded solid lipid nanoparticles in aluminium induced behavioural, biochemical and histopathological alterations in mice brain », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 49, n° 11, p. 2906-2913, nov. 2011, doi: 10.1016/j.fct.2011.08.006.
- [237] A. Singh *et al.*, « Nanocarrier based formulation of Thymoquinone improves oral delivery: Stability assessment, in vitro and in vivo studies », *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 102, p. 822-832, févr. 2013, doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.08.038.

- [238] P. Chonpathompikunlert, J. Wattanathorn, et S. Muchimapura, « Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease », *Food Chem Toxicol*, vol. 48, n° 3, p. 798-802, mars 2010, doi: 10.1016/j.fct.2009.12.009.
- [239] M. Yusuf, M. Khan, R. A. Khan, et B. Ahmed, « Preparation, characterization, in vivo and biochemical evaluation of brain targeted Piperine solid lipid nanoparticles in an experimentally induced Alzheimer's disease model », *Journal of Drug Targeting*, vol. 21, n° 3, p. 300-311, avr. 2013, doi: 10.3109/1061186X.2012.747529.
- [240] A. Ahangarpour, A. A. Oroojan, L. Khorsandi, M. Kouchak, et M. Badavi, « Solid Lipid Nanoparticles of Myricitrin Have Antioxidant and Antidiabetic Effects on Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Model and Myotube Cell of Male Mouse », *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2018, p. e7496936, juill. 2018, doi: 10.1155/2018/7496936.
- [241] R. Chen, S. Wang, J. Zhang, M. Chen, et Y. Wang, « Aloe-emodin loaded solid lipid nanoparticles: formulation design and in vitro anti-cancer study », *Drug Deliv*, vol. 22, n° 5, p. 666-674, 2015, doi: 10.3109/10717544.2014.882446.
- [242] C.-F. Luo *et al.*, « Pharmacokinetics, tissue distribution and relative bioavailability of puerarin solid lipid nanoparticles following oral administration », *Int J Pharm*, vol. 410, n° 1-2, p. 138-144, mai 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.064.
- [243] C.-F. Luo *et al.*, « Metabolic profile of puerarin in rats after intragastric administration of puerarin solid lipid nanoparticles », *Int J Nanomedicine*, vol. 8, p. 933-940, 2013, doi: 10.2147/IJN.S39349.
- [244] C. Zhang *et al.*, « Preparation and optimization of triptolide-loaded solid lipid nanoparticles for oral delivery with reduced gastric irritation », *Molecules*, vol. 18, n° 11, p. 13340-13356, oct. 2013, doi: 10.3390/molecules181113340.
- [245] « Methods for preparation of nanostructured lipid carriers », *Methods*, mai 2021, doi: 10.1016/j.ymeth.2021.05.003.
- [246] S. F. A. Albaayit, A. Rasedee, et N. Abdullah, « Zerumbone-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Gel Facilitates Wound Healing in Rats », *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 30, n° 2, p. 272-278, avr. 2020, doi: 10.1007/s43450-020-00023-7.
- [247] S. M. A. Ghani, N. Z. I. Roslan, R. Muda, et A. Abdul-Aziz, « Encapsulation of Ficus deltoidea Extract in Nanostructured Lipid Carrier for Anti-melanogenic Activity », *BioNanoSci.*, vol. 11, n° 1, p. 8-20, mars 2021, doi: 10.1007/s12668-020-00786-2.
- [248] « Transdermal drug delivery of triptolide-loaded nanostructured lipid carriers: Preparation, pharmacokinetic, and evaluation for rheumatoid arthritis », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 554, p. 235-244, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.024.
- [249] M. A. Kalam *et al.*, « Oral bioavailability enhancement and hepatoprotective effects of thymoquinone by self-nanoemulsifying drug delivery system », *Materials Science and Engineering: C*, vol. 76, p. 319-329, juill. 2017, doi: la.
- [250] N. Nordin *et al.*, « Characterization and toxicity of citral incorporated with nanostructured lipid carrier », *PeerJ*, vol. 6, p. e3916, janv. 2018, doi: 10.7717/peerj.3916.
- [251] S. Rubab *et al.*, « Enhanced neuroprotective and antidepressant activity of curcumin-loaded nanostructured lipid carriers in lipopolysaccharide-induced depression and anxiety rat model », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 603, p. 120670, juin 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120670.
- [252] P. Adhikari, P. Pal, A. K. Das, S. Ray, A. Bhattacharjee, et B. Mazumder, « Nano lipid-drug conjugate: An integrated review », *Int J Pharm*, vol. 529, n° 1-2, p. 629-641, août 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.039.
- [253] S. Beg, M. A. Barkat, et F. J. Ahmad, Éd., *Nanophytomedicine: Concept to Clinic*. Singapore: Springer Singapore, 2020. doi: 10.1007/978-981-15-4909-0.
- [254] Y. R. Neupane, M. D. Sabir, N. Ahmad, M. Ali, et K. Kohli, « Lipid drug conjugate nanoparticle as a novel lipid nanocarrier for the oral delivery of decitabine: ex vivo gut permeation

- studies », *Nanotechnology*, vol. 24, n° 41, p. 415102, oct. 2013, doi: 10.1088/0957-4484/24/41/415102.
- [255] P. Adhikari, P. Pal, A. Kr. Das, S. Ray, A. Bhattacharjee, et B. Mazumder, « Nano lipid-drug conjugate: An integrated review », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 529, n° 1, p. 629-641, août 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.039.
- [256] D. Irby, C. Du, et F. Li, « Lipid-Drug Conjugate for Enhancing Drug Delivery », *Mol Pharm*, vol. 14, n° 5, p. 1325-1338, mai 2017, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b01027.
- [257] S. Sahu, S. Saraf, C. D. Kaur, et S. Saraf, « Biocompatible nanoparticles for sustained topical delivery of anticancer phytoconstituent quercetin », *Pak J Biol Sci*, vol. 16, n° 13, p. 601-609, juill. 2013, doi: 10.3923/pjbs.2013.601.609.
- [258] H. S. Rahman *et al.*, « Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications », *Int J Nanomedicine*, vol. 15, p. 2439-2483, avr. 2020, doi: 10.2147/IJN.S227805.
- [259] M. Pan *et al.*, « Plumbagin-loaded aptamer-targeted poly D,L-lactic-co-glycolic acid-b-polyethylene glycol nanoparticles for prostate cancer therapy », *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, n° 30, p. e7405, juill. 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000007405.
- [260] V. Sanna, I. A. Siddiqui, M. Sechi, et H. Mukhtar, « Resveratrol-loaded nanoparticles based on poly(epsilon-caprolactone) and poly(D,L-lactic-co-glycolic acid)-poly(ethylene glycol) blend for prostate cancer treatment », *Mol Pharm*, vol. 10, n° 10, p. 3871-3881, oct. 2013, doi: 10.1021/mp400342f.
- [261] H. S. Rahman *et al.*, « Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications », *Int J Nanomedicine*, vol. 15, p. 2439-2483, 2020, doi: 10.2147/IJN.S227805.
- [262] S. A. Charman, W. N. Charman, M. C. Rogge, T. D. Wilson, F. J. Dutko, et C. W. Pouton, « Self-emulsifying drug delivery systems: formulation and biopharmaceutic evaluation of an investigational lipophilic compound », *Pharm Res*, vol. 9, n° 1, p. 87-93, janv. 1992, doi: 10.1023/a:1018987928936.
- [263] J. Ahmad, S. Amin, S. Singh, G. Mustafa, et M. A. Barkat, « Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Improving Efficacy of Bioactive Phytochemicals », in *Nanophytomedicine: Concept to Clinic*, S. Beg, M. A. Barkat, et F. J. Ahmad, Éd. Singapore: Springer, 2020, p. 71-87. doi: 10.1007/978-981-15-4909-0_5.
- [264] C. W. Pouton, « Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 27, n° 2, p. 335-348, déc. 1985, doi: 10.1016/0378-5173(85)90081-X.
- [265] « Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815001/> (consulté le juin 10, 2021).
- [266] A. Arya *et al.*, « Bioflavonoid hesperetin overcome bicalutamide induced toxicity by co-delivery in novel SNEDDS formulations: Optimization, in vivo evaluation and uptake mechanism », *Materials Science and Engineering: C*, vol. 71, p. 954-964, févr. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2016.11.006.
- [267] W. Wu, Y. Wang, et L. Que, « Enhanced bioavailability of silymarin by self-microemulsifying drug delivery system », *Eur J Pharm Biopharm*, vol. 63, n° 3, p. 288-294, juill. 2006, doi: 10.1016/j.ejpb.2005.12.005.
- [268] B. Shao *et al.*, « Enhanced oral bioavailability of Wurenchun (Fructus Schisandrae Chinensis extracts) by self-emulsifying drug delivery systems », *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 36, n° 11, p. 1356-1363, nov. 2010, doi: 10.3109/03639045.2010.480975.
- [269] J. Xi *et al.*, « Formulation development and bioavailability evaluation of a self-nanoemulsified drug delivery system of oleanolic acid », *AAPS PharmSciTech*, vol. 10, n° 1, p. 172-182, 2009, doi: 10.1208/s12249-009-9190-9.

- [270] J. Cui *et al.*, « Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems », *Int J Pharm*, vol. 371, n° 1-2, p. 148-155, avr. 2009, doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.12.009.
- [271] J. Tang, J. Sun, F. Cui, T. Zhang, X. Liu, et Z. He, « Self-emulsifying drug delivery systems for improving oral absorption of ginkgo biloba extracts », *Drug Deliv*, vol. 15, n° 8, p. 477-484, nov. 2008, doi: 10.1080/10717540802039089.
- [272] S. D. Mandawgade, S. Sharma, S. Pathak, et V. B. Patravale, « Development of SMEDDS using natural lipophile: application to beta-Artemether delivery », *Int J Pharm*, vol. 362, n° 1-2, p. 179-183, oct. 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.06.021.
- [273] P. Zhang, Y. Liu, N. Feng, et J. Xu, « Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of oridonin », *Int J Pharm*, vol. 355, n° 1-2, p. 269-276, mai 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.12.026.
- [274] S. S. N. Jk, A. J, et B. S, « Synergistic antioxidant action of vitamin E and rutin SNEDDS in ameliorating oxidative stress in a Parkinson's disease model », *Nanotechnology*, vol. 27, n° 37, sept. 2016, doi: 10.1088/0957-4484/27/37/375101.
- [275] B. K. Kang *et al.*, « Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 274, n° 1, p. 65-73, avr. 2004, doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.12.028.
- [276] S. Maurya, R. Arya, G. Rajpal, et R. C. Dhakar, « SELF-MICRO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS (SMEDDS): A REVIEW ON PHYSICO-CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS », *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, vol. 7, mai 2017, doi: 10.22270/jddt.v7i3.1453.
- [277] « Method for the preparation of SMEDDS | Download Scientific Diagram ». https://www.researchgate.net/figure/Method-for-the-preparation-of-SMEDDS_fig1_348407856 (consulté le juin 06, 2021).
- [278] L. A. D. Silva *et al.*, « Preparation of a solid self-microemulsifying drug delivery system by hot-melt extrusion », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 541, n° 1, p. 1-10, avr. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.020.
- [279] P. V. Dangre, R. M. Gilhotra, et S. N. Dhole, « Formulation and development of solid self micro-emulsifying drug delivery system (S-SMEDDS) containing chlorthalidone for improvement of dissolution », *Journal of Pharmaceutical Investigation*, vol. 46, n° 7, p. 633-644, déc. 2016, doi: 10.1007/s40005-016-0243-2.
- [280] « Development of a self-microemulsifying drug delivery system to enhance oral bioavailability of β -elemene in rats », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 23, n° 5, p. 485-491, janv. 2013, doi: 10.1016/S1773-2247(13)50070-0.
- [281] M. Aswar, M. Bhalekar, A. Trimukhe, et U. Aswar, « Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of curcumin attenuates depression in olfactory bulbectomized rats », *Heliyon*, vol. 6, n° 8, p. e04482, août 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04482.
- [282] C. Sornsuvit, D. Hongwiset, S. Yotsawimonwat, M. Toonkum, S. Thongsawat, et W. Taesotikul, « The Bioavailability and Pharmacokinetics of Silymarin SMEDDS Formulation Study in Healthy Thai Volunteers », *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2018, p. e1507834, juill. 2018, doi: 10.1155/2018/1507834.
- [283] D. M. Dhumal et K. G. Akamanchi, « Self-microemulsifying drug delivery system for camptothecin using new bicephalous heterolipid with tertiary-amine as branching element », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 541, n° 1, p. 48-55, avr. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.030.
- [284] W. Huang, H. Su, L. Wen, A. Shao, F. Yang, et G. Chen, « Enhanced anticancer effect of Brucea javanica oil by solidified self-microemulsifying drug delivery system », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 48, p. 266-273, déc. 2018, doi: 10.1016/j.jddst.2018.10.001.
- [285] P. Moreno et C. Bouillon, « Les dendrimères : un moyen de transport d'acides nucléiques », p. 8.

- [286] « Structure du dendrimère. | Télécharger le diagramme scientifique ». https://www.researchgate.net/figure/Dendrimer-structure_fig1_265550946 (consulté le avr. 27, 2021).
- [287] « Encapsulation de la curcumine dans des dendrimères de poly (amidoamine) pour la délivrance aux cellules cancéreuses | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10856-013-4969-3> (consulté le juin 01, 2021).
- [288] L. Gu *et al.*, « Polyamidomine dendrimers: an excellent drug carrier for improving the solubility and bioavailability of puerarin », *Pharmaceutical Development and Technology*, vol. 18, n° 5, p. 1051-1057, oct. 2013, doi: 10.3109/10837450.2011.653822.
- [289] « Partially PEGylated PAMAM dendrimers as solubility enhancers of Silybin: Pharmaceutical Development and Technology: Vol 23, No 7 ». <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450.2017.1315134> (consulté le juin 01, 2021).
- [290] O. Yesil-Celiktas, C. Pala, E. O. Cetin-Uyanikgil, et C. Sevimli-Gur, « Synthesis of silica-PAMAM dendrimer nanoparticles as promising carriers in Neuro blastoma cells », *Analytical Biochemistry*, vol. 519, p. 1-7, févr. 2017, doi: 10.1016/j.ab.2016.12.004.
- [291] L. Gupta *et al.*, « Dendrimer encapsulated and conjugated delivery of berberine: A novel approach mitigating toxicity and improving in vivo pharmacokinetics », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 528, n° 1-2, p. 88-99, août 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.073.
- [292] T. Ameller, V. Marsaud, P. Legrand, R. Gref, G. Barratt, et J.-M. Renoir, « Polyester-poly(ethylene glycol) nanoparticles loaded with the pure antiestrogen RU 58668: physicochemical and opsonization properties », *Pharm Res*, vol. 20, n° 7, p. 1063-1070, juill. 2003, doi: 10.1023/a:1024418524688.
- [293] E. Giani, K. Sparnacci, M. Laus, G. Palamone, V. Kapeliouchko, et V. Arcella, « PTFE–Polystyrene Core–Shell Nanospheres and Nanocomposites », *Macromolecules*, vol. 36, n° 12, p. 4360-4367, juin 2003, doi: 10.1021/ma0259970.
- [294] M. D. Baldissera *et al.*, « Solving the challenge of the blood-brain barrier to treat infections caused by *Trypanosoma evansi*: evaluation of nerolidol-loaded nanospheres in mice », *Parasitology*, vol. 144, n° 11, p. 1543-1550, sept. 2017, doi: 10.1017/S003118201700110X.
- [295] C. Li *et al.*, « Preparation and characterization of galactosylated bovine serum albumin nanoparticles for liver-targeted delivery of oridonin », *Int J Pharm*, vol. 448, n° 1, p. 79-86, mai 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.03.019.
- [296] J.-Y. Kim, T. Min, et S.-J. Lee, « Nanospheres loaded with curcumin promote gut epithelial motility through F-actin-related migration signaling events », *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 88, p. 108555, févr. 2021, doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108555.
- [297] K. S. Snima, P. Arunkumar, R. Jayakumar, et V.-K. Lakshmanan, « Silymarin encapsulated poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: a prospective candidate for prostate cancer therapy », *J Biomed Nanotechnol*, vol. 10, n° 4, p. 559-570, avr. 2014, doi: 10.1166/jbn.2014.1735.
- [298] J. P. Holz, M. K. Bottene, V. D. Jahno, S. Einloft, et R. Ligabue, « Menthol-loaded PLGA Micro and Nanospheres: Synthesis, Characterization and Degradation in Artificial Saliva », *Mat. Res.*, vol. 21, févr. 2018, doi: 10.1590/1980-5373-MR-2017-0488.
- [299] Y. Chen, J. Liu, X. Yang, X. Zhao, et H. Xu, « Oleanolic acid nanosuspensions: preparation, in-vitro characterization and enhanced hepatoprotective effect », *J Pharm Pharmacol*, vol. 57, n° 2, p. 259-264, févr. 2005, doi: 10.1211/0022357055407.
- [300] C. E. Mora-Huertas, H. Fessi, et A. Elaissari, « Polymer-based nanocapsules for drug delivery », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 385, n° 1-2, p. 113-142, janv. 2010, doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.018.
- [301] « nanoparticules polymériques - [Biologie de la peau] ». <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot257> (consulté le mai 29, 2021).

- [302] L. A. Tran et L. J. Wilson, « Nanomedicine: making controllable magnetic drug delivery possible for the treatment of breast cancer », *Breast Cancer Research*, vol. 13, n° 2, p. 303, mars 2011, doi: 10.1186/bcr2830.
- [303] S. Beg, M. A. Barkat, et F. J. Ahmad, Éd., *Nanophytomedicine: Concept to Clinic*. Singapore: Springer Singapore, 2020. doi: 10.1007/978-981-15-4909-0.
- [304] D. R. Sharma, J. Hazra, et P. K. Prajapati, « Nanophytomedicines: A Novel Approach to Improve Drug Delivery and Pharmacokinetics of Herbal Medicine », vol. 3, p. 4, 2017.
- [305] P. Sánchez-Moreno, H. Boulaiz, J. L. Ortega-Vinuesa, J. M. Peula-García, et A. Aránega, « Novel Drug Delivery System Based on Docetaxel-Loaded Nanocapsules as a Therapeutic Strategy Against Breast Cancer Cells », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 13, n° 4, Art. n° 4, avr. 2012, doi: 10.3390/ijms13044906.
- [306] J. Hureaux, « Nanocapsules lipidiques de paclitaxel et cancer bronchique: premières données d'efficacité et de toxicité chez la souris et méthodes d'aérosolisation à partir de lots précliniques », p. 101.
- [307] P. Ganesan, H.-M. Ko, I.-S. Kim, et D.-K. Choi, « Recent trends in the development of nanophytobioactive compounds and delivery systems for their possible role in reducing oxidative stress in Parkinson's disease models », *IJN*, p. 6757, oct. 2015, doi: 10.2147/IJN.S93918.
- [308] B. Carletto, A. Y. Koga, A. Novatski, R. M. Mainardes, L. C. Lipinski, et P. V. Farago, « Ursolic acid-loaded lipid-core nanocapsules reduce damage caused by estrogen deficiency in wound healing », *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 203, p. 111720, juill. 2021, doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111720.
- [309] Y. Hu et L. Qiu, « Polymersomes: Preparation and Characterization », in *Pharmaceutical Nanotechnology: Basic Protocols*, V. Weissig et T. Elbayoumi, Éd. New York, NY: Springer, 2019, p. 247-265. doi: 10.1007/978-1-4939-9516-5_17.
- [310] A. K. Sharma *et al.*, « Emerging era of "somes": polymersomes as versatile drug delivery carrier for cancer diagnostics and therapy », *Drug Deliv. and Transl. Res.*, vol. 10, n° 5, p. 1171-1190, oct. 2020, doi: 10.1007/s13346-020-00789-2.
- [311] F. Araste, A. Aliabadi, K. Abnous, S. M. Taghdisi, M. Ramezani, et M. Alibolandi, « Self-assembled polymeric vesicles: Focus on polymersomes in cancer treatment », *Journal of Controlled Release*, vol. 330, p. 502-528, févr. 2021, doi: 10.1016/j.jconrel.2020.12.027.
- [312] J. Yang *et al.*, « Quantification of oxymatrine in rat plasma by UPLC-MS/MS to support the pharmacokinetic analyses of oxymatrine-loaded polymersomes », *Anal. Methods*, vol. 6, n° 6, p. 1811-1817, févr. 2014, doi: 10.1039/C3AY42294A.
- [313] K. Goyal, A. Konar, B. S. H. Kumar, et V. Koul, « Lactoferrin-conjugated pH and redox-sensitive polymersomes based on PEG-S-S-PLA-PCL-OH boost delivery of bacosides to the brain », *Nanoscale*, vol. 10, n° 37, p. 17781-17798, sept. 2018, doi: 10.1039/C8NR03828G.
- [314] J. S. Lee et J. Feijen, « Biodegradable polymersomes as carriers and release systems for paclitaxel using Oregon Green® 488 labeled paclitaxel as a model compound », *Journal of Controlled Release*, vol. 158, n° 2, p. 312-318, mars 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2011.10.025.
- [315] E. Anooj *et al.*, « Nanogels: An overview of properties, biomedical applications, future research trends and developments », *Journal of Molecular Structure*, vol. 1239, p. 130446, sept. 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130446.
- [316] M. Suhail *et al.*, « Nanogels as drug-delivery systems: a comprehensive overview », *Therapeutic Delivery*, vol. 10, n° 11, p. 697-717, nov. 2019, doi: 10.4155/tde-2019-0010.
- [317] « Nanogels as drug-delivery systems: a comprehensive overview | Therapeutic Delivery ». <https://www.future-science.com/doi/10.4155/tde-2019-0010> (consulté le mai 29, 2021).
- [318] S. Moeinzadeh et E. Jabbari, « Nanostructure Formation in Hydrogels », in *Handbook of Nanomaterials Properties*, B. Bhushan, D. Luo, S. R. Schricker, W. Sigmund, et S. Zauscher, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, p. 285-297. doi: 10.1007/978-3-642-31107-9_62.

- [319] « Current trends and concepts in the design and development of nanogel carrier systems | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1007/s00289-018-2430-y> (consulté le mai 29, 2021).
- [320] B. Ashrafi *et al.*, « Mentha piperita essential oils loaded in a chitosan nanogel with inhibitory effect on biofilm formation against *S. mutans* on the dental surface », *Carbohydrate Polymers*, vol. 212, p. 142-149, mai 2019, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.02.018.
- [321] S. Zhavah *et al.*, « Encapsulation of Cuminum cyminum essential oils in chitosan-caffeic acid nanogel with enhanced antimicrobial activity against *Aspergillus flavus* », *Industrial Crops and Products*, vol. 69, p. 251-256, juill. 2015, doi: 10.1016/j.indcrop.2015.02.028.
- [322] S. T. Khalili *et al.*, « Encapsulation of Thyme essential oils in chitosan-benzoic acid nanogel with enhanced antimicrobial activity against *Aspergillus flavus* », *LWT - Food Science and Technology*, vol. 60, n° 1, p. 502-508, janv. 2015, doi: 10.1016/j.lwt.2014.07.054.
- [323] S. M. Haghighi, F. Tafvizi, et A. Mirzaie, « Encapsulation of Artemisia scoparia extract in chitosan-myristate nanogel with enhanced cytotoxicity and apoptosis against hepatocellular carcinoma cell line (Huh-7) », *Industrial Crops and Products*, vol. 155, p. 112790, nov. 2020, doi: 10.1016/j.indcrop.2020.112790.
- [324] S. Ramakrishna, *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*. World Scientific, 2005.
- [325] A. Eatemadi, H. Daraee, N. Zarghami, H. Melat Yar, et A. Akbarzadeh, « Nanofiber: Synthesis and biomedical applications », *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 44, n° 1, p. 111-121, janv. 2016, doi: 10.3109/21691401.2014.922568.
- [326] N. Khenoussi, A. Hekmati, E. Drean, L. Schacher, et D. Adolphe, « Etude Rhéologique de solutions de polymère destinés au filage de nanofibres par voie électrostatique », août 2009.
- [327] N. K. Rai, S. K. Singh, M. Tiwari, et L. K. Sharma, « Implications of Nanotechnology in Cancer Diagnostics and Therapeutics », in *Functional Bionanomaterials*, D. Thangadurai, J. Sangeetha, et R. Prasad, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2020, p. 271-291. doi: 10.1007/978-3-030-41464-1_12.
- [328] L. Zhou *et al.*, « Electrospun chitosan oligosaccharide/polycaprolactone nanofibers loaded with wound-healing compounds of Rutin and Quercetin as antibacterial dressings », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 183, p. 1145-1154, juill. 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.031.
- [329] « Enhanced Skin Regeneration by Herbal Extract-Coated Poly-L-Lactic Acid Nanofibrous Scaffold - Jouybar - 2017 - Artificial Organs - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aor.12926> (consulté le juin 08, 2021).
- [330] « Activité antimicrobienne in vitro de nanofibres de poly(acide lactique)/polyvinylpyrrolidone filées en solution chargées en huile de Copaiba (*Copaifera sp.*) - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928493114008194?via%3Dihub> (consulté le juin 08, 2021).
- [331] J. Zhao, Z. Duan, X. Ma, Y. Liu, et D. Fan, « Recent advances in systemic and local delivery of ginsenosides using nanoparticles and nanofibers », *Chinese Journal of Chemical Engineering*, vol. 30, p. 291-300, févr. 2021, doi: 10.1016/j.cjche.2020.11.012.
- [332] P. Tonglairoum, T. Ngawhirunpat, T. Rojanarata, R. Kaomongkolgit, et P. Opanasopit, « Fabrication and Evaluation of Nanostructured Herbal Oil/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin/Polyvinylpyrrolidone Mats for Denture Stomatitis Prevention and Treatment », *AAPS PharmSciTech*, vol. 17, n° 6, p. 1441-1449, déc. 2016, doi: 10.1208/s12249-016-0478-2.
- [333] N. B. Shelke, R. James, C. T. Laurencin, et S. G. Kumbar, « Polysaccharide biomaterials for drug delivery and regenerative engineering », *Polymers for Advanced Technologies*, vol. 25, n° 5, p. 448-460, 2014, doi: <https://doi.org/10.1002/pat.3266>.
- [334] A. T. Neffe, C. Wischke, M. Racheva, et A. Lendlein, « Progress in biopolymer-based biomaterials and their application in controlled drug delivery », *Expert Rev Med Devices*, vol. 10, n° 6, p. 813-833, nov. 2013, doi: 10.1586/17434440.2013.839209.

- [335] Y. Liu et N. Feng, « Nanocarriers for the delivery of active ingredients and fractions extracted from natural products used in traditional Chinese medicine (TCM) », *Adv Colloid Interface Sci*, vol. 221, p. 60-76, juill. 2015, doi: 10.1016/j.cis.2015.04.006.
- [336] M. Fathi, Á. Martín, et D. J. McClements, « Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems », *Trends in Food Science & Technology*, vol. 39, n° 1, p. 18-39, sept. 2014, doi: 10.1016/j.tifs.2014.06.007.
- [337] S. S. Biranje, P. V. Madiwale, K. C. Patankar, R. Chhabra, P. Dandekar-Jain, et R. V. Adivarekar, « Hemostasis and anti-necrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 121, p. 936-946, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.125.
- [338] F. Akhtar, M. M. A. Rizvi, et S. K. Kar, « Oral delivery of curcumin bound to chitosan nanoparticles cured Plasmodium yoelii infected mice », *Biotechnol Adv*, vol. 30, n° 1, p. 310-320, févr. 2012, doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.05.009.
- [339] Q. Tan, W. Liu, C. Guo, et G. Zhai, « Preparation and evaluation of quercetin-loaded lecithin-chitosan nanoparticles for topical delivery », *Int J Nanomedicine*, vol. 6, p. 1621-1630, 2011, doi: 10.2147/IJN.S22411.
- [340] L. Bu *et al.*, « Trans-resveratrol loaded chitosan nanoparticles modified with biotin and avidin to target hepatic carcinoma », *Int J Pharm*, vol. 452, n° 1-2, p. 355-362, août 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.007.
- [341] A. Anitha, D. Veerasikku Gopal, D. Bijukumar, D. Menon, S. Nair, et R. Jayakumar, « Preparation, characterization, in vitro drug release and biological studies of curcumin loaded dextran sulphate-chitosan nanoparticles », *Carbohydrate Polymers - CARBOHYD POLYM*, vol. 84, p. 1158-1164, mars 2011, doi: 10.1016/j.carbpol.2011.01.005.
- [342] H. S. Rahman *et al.*, « Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications », *Int J Nanomedicine*, vol. 15, p. 2439-2483, 2020, doi: 10.2147/IJN.S227805.
- [343] G. Cirillo, S. Hampel, U. G. Spizzirri, O. I. Parisi, N. Picci, et F. Iemma, « Carbon nanotubes hybrid hydrogels in drug delivery: a perspective review », *Biomed Res Int*, vol. 2014, p. 825017, 2014, doi: 10.1155/2014/825017.
- [344] A. Islam, M. Riaz, et T. Yasin, « Structural and viscoelastic properties of chitosan-based hydrogel and its drug delivery application », *Int J Biol Macromol*, vol. 59, p. 119-124, août 2013, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.04.044.
- [345] X. Li *et al.*, « In situ injectable nano-composite hydrogel composed of curcumin, N,O-carboxymethyl chitosan and oxidized alginate for wound healing application », *Int J Pharm*, vol. 437, n° 1-2, p. 110-119, nov. 2012, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.08.001.
- [346] « Elastin-Like Polypeptides: Therapeutic Applications for an Emerging Class of Nanomedicines ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767577/> (consulté le mai 31, 2021).
- [347] X. Wang, Y. Chen, F. Z. Dahmani, L. Yin, J. Zhou, et J. Yao, « Amphiphilic carboxymethyl chitosan-quercetin conjugate with P-gp inhibitory properties for oral delivery of paclitaxel », *Biomaterials*, vol. 35, n° 26, p. 7654-7665, août 2014, doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.053.
- [348] N. Khan *et al.*, « Oral administration of naturally occurring chitosan-based nanoformulated green tea polyphenol EGCG effectively inhibits prostate cancer cell growth in a xenograft model », *Carcinogenesis*, vol. 35, n° 2, p. 415-423, févr. 2014, doi: 10.1093/carcin/bgt321.
- [349] J. Suksaeree *et al.*, « Formulation, Physicochemical Characterization, and In Vitro Study of Chitosan/HPMC Blends-Based Herbal Blended Patches », *AAPS PharmSciTech*, vol. 16, n° 1, p. 171-181, févr. 2015, doi: 10.1208/s12249-014-0216-6.
- [350] M. A. Qureshi, F. Khatoon, M. A. Rizvi, et Md. Zafaryab, « Ethyl acetate *Salix alba* leaves extract-loaded chitosan-based hydrogel film for wound dressing applications », *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, vol. 26, n° 18, p. 1452-1464, déc. 2015, doi: 10.1080/09205063.2015.1100843.

- [351] A. Lustosa *et al.*, « In Situ Synthesis of Silver Nanoparticles in a Hydrogel of Carboxymethyl Cellulose with Phthalated-Cashew Gum as a Promising Antibacterial and Healing Agent », *IJMS*, vol. 18, n° 11, p. 2399, nov. 2017, doi: 10.3390/ijms18112399.
- [352] J. Chen, X. Qin, S. Zhong, S. Chen, W. Su, et Y. Liu, « Characterization of Curcumin/Cyclodextrin Polymer Inclusion Complex and Investigation on Its Antioxidant and Antiproliferative Activities », *Molecules*, vol. 23, n° 5, p. 1179, mai 2018, doi: 10.3390/molecules23051179.
- [353] H. Zhang *et al.*, « Redox-responsive PEGylated self-assembled prodrug-nanoparticles formed by single disulfide bond bridge periplocymarin-vitamin E conjugate for liver cancer chemotherapy », *Drug Delivery*, vol. 24, n° 1, p. 1170-1178, janv. 2017, doi: 10.1080/10717544.2017.1365393.
- [354] D. Thangadurai, J. Sangeetha, et R. Prasad, Éd., *Functional Bionanomaterials: From Biomolecules to Nanoparticles*. Cham: Springer International Publishing, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-41464-1.
- [355] M. Kumar, P. Sharma, R. Maheshwari, M. Tekade, S. K. Shrivastava, et R. K. Tekade, « Chapter 15 - Beyond the Blood-Brain Barrier: Facing New Challenges and Prospects of Nanotechnology-Mediated Targeted Delivery to the Brain », in *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Brain Tumors*, P. Kesharwani et U. Gupta, Éd. Academic Press, 2018, p. 397-437. doi: 10.1016/B978-0-12-812218-1.00015-4.
- [356] S. Faisal *et al.*, « Green Synthesis of Zinc Oxide (ZnO) Nanoparticles Using Aqueous Fruit Extracts of *Myristica fragrans*: Their Characterizations and Biological and Environmental Applications », *ACS Omega*, vol. 6, n° 14, p. 9709-9722, avr. 2021, doi: 10.1021/acsomega.1c00310.
- [357] K. S. M. Perez1 et M. A. Jr, « Synthesis of Gold Nanoparticle using Coconut for Encapsulation of Curcumin », *Oriental Journal of Chemistry*, vol. 37, n° 1, p. 116-119, févr. 2021.
- [358] M. T. Kelleni, « Resveratrol-zinc nanoparticles or pterostilbene-zinc: Potential COVID-19 mono and adjuvant therapy », *Biomed Pharmacother*, vol. 139, p. 111626, juill. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111626.
- [359] M. Ikram, B. Javed, N. I. Raja, et Z.-R. Mashwani, « Biomedical Potential of Plant-Based Selenium Nanoparticles: A Comprehensive Review on Therapeutic and Mechanistic Aspects », *Int J Nanomedicine*, vol. 16, p. 249-268, janv. 2021, doi: 10.2147/IJN.S295053.
- [360] H. I. O. Gomes, C. S. M. Martins, et J. A. V. Prior, « Silver Nanoparticles as Carriers of Anticancer Drugs for Efficient Target Treatment of Cancer Cells », *Nanomaterials*, vol. 11, n° 4, p. 964, avr. 2021, doi: 10.3390/nano11040964.
- [361] Y. Li *et al.*, « Polyethylenimine-functionalized silver nanoparticle-based co-delivery of paclitaxel to induce HepG2 cell apoptosis », *IJN*, vol. 11, p. 6693-6702, déc. 2016, doi: 10.2147/IJN.S122666.
- [362] J. Alonso, J. M. Barandiarán, L. Fernández Barquín, et A. García-Arribas, « Chapter 1 - Magnetic Nanoparticles, Synthesis, Properties, and Applications », in *Magnetic Nanostructured Materials*, A. A. El-Gendy, J. M. Barandiarán, et R. L. Hadimani, Éd. Elsevier, 2018, p. 1-40. doi: 10.1016/B978-0-12-813904-2.00001-2.
- [363] « Nanocarriers for targeted drug delivery », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 62, p. 102426, avr. 2021, doi: 10.1016/j.jddst.2021.102426.
- [364] B. Hafeez *et al.*, « Abstract 2208: Novel nanoparticle formulation of Plumbagin for pancreatic cancer treatment », *Cancer Research*, vol. 76, p. 2208-2208, juill. 2016, doi: 10.1158/1538-7445.AM2016-2208.
- [365] M. M. Yallapu *et al.*, « Curcumin-loaded magnetic nanoparticles for breast cancer therapeutics and imaging applications », *Int J Nanomedicine*, vol. 7, p. 1761-1779, 2012, doi: 10.2147/IJN.S29290.
- [366] A. C. H. Barreto *et al.*, « Magnetic nanoparticles for a new drug delivery system to control quercetin releasing for cancer chemotherapy », *J Nanopart Res*, vol. 13, n° 12, p. 6545-6553, déc. 2011, doi: 10.1007/s11051-011-0559-9.

- [367] S. Natesan, C. Ponnusamy, A. Sugumaran, S. Chelladurai, S. Shanmugam Palaniappan, et R. Palanichamy, « Artemisinin loaded chitosan magnetic nanoparticles for the efficient targeting to the breast cancer », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 104, p. 1853-1859, nov. 2017, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.137.
- [368] K. M *et al.*, « SIMULTANEOUS DIAGNOSIS AND DRUG DELIVERY BY SILYMARIN-LOADED MAGNETIC NANOPARTICLES », vol. 2, n° 3, p. 223-230, janv. 2015.
- [369] N. Poonia, V. Lather, et D. Pandita, « Mesoporous silica nanoparticles: a smart nanosystem for management of breast cancer », *Drug Discovery Today*, vol. 23, n° 2, p. 315-332, févr. 2018, doi: 10.1016/j.drudis.2017.10.022.
- [370] H. R. Rahimi, R. Nedaeinia, A. Sepehri Shamloo, S. Nikdoust, et R. Kazemi Oskuee, « Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations », *Avicenna J Phytomed*, vol. 6, n° 4, p. 383-398, 2016.
- [371] X. Xu *et al.*, « In vitro release and in vitro–in vivo correlation for silybin meglumine incorporated into hollow-type mesoporous silica nanoparticles », *IJN*, p. 753, févr. 2012, doi: 10.2147/IJN.S28348.
- [372] K. AbouAitah *et al.*, « Folic acid-conjugated mesoporous silica particles as nanocarriers of natural prodrugs for cancer targeting and antioxidant action », *Oncotarget*, vol. 9, n° 41, p. 26466-26490, mai 2018, doi: 10.18632/oncotarget.25470.
- [373] T. Li *et al.*, « pH-Sensitive mesoporous silica nanoparticles anticancer prodrugs for sustained release of ursolic acid and the enhanced anti-cancer efficacy for hepatocellular carcinoma cancer », *Eur J Pharm Sci*, vol. 96, p. 456-463, janv. 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2016.10.019.
- [374] J. Y. Choi *et al.*, « PEGylated lipid bilayer-supported mesoporous silica nanoparticle composite for synergistic co-delivery of axitinib and celastrol in multi-targeted cancer therapy », *Acta Biomater*, vol. 39, p. 94-105, juill. 2016, doi: 10.1016/j.actbio.2016.05.012.
- [375] J. Lin *et al.*, « PEGylated Lipid bilayer coated mesoporous silica nanoparticles for co-delivery of paclitaxel and curcumin: Design, characterization and its cytotoxic effect », *Int J Pharm*, vol. 536, n° 1, p. 272-282, janv. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.043.
- [376] H. He, L. A. Pham-Huy, P. Dramou, D. Xiao, P. Zuo, et C. Pham-Huy, « Carbon Nanotubes: Applications in Pharmacy and Medicine », *BioMed Research International*, vol. 2013, p. e578290, sept. 2013, doi: 10.1155/2013/578290.
- [377] « Carbon nanotubes in drug delivery: Focus on anticancer therapies », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 59, p. 101892, oct. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101892.
- [378] « Nanotubes de carbone ». <http://tpenanomedecine.weebly.com/nanotubes-de-carbone.html> (consulté le mai 29, 2021).
- [379] Hua He,^{1,2} Lien Ai Pham-Huy,³ Pierre Dramou,¹ Deli Xiao,¹ et Pengli Zuo,¹ and Chuong Pham-Huy⁴, « Carbon nanotubes: Application in Pharmacy and Medicine ».
- [380] « Phycocyanine: un médicament potentiel pour le traitement du cancer », *Zhejiang Binmei Biotechnology Co., Ltd.* <http://www.binmeibio-fr.com/info/phycocyanin-a-potential-drug-for-cancer-treat-25691323.html> (consulté le juin 19, 2021).
- [381] « Carbon Nanotubes for Delivery of Quercetin as Anticancer Drug: Theoretical Study », *Procedia Materials Science*, vol. 11, p. 131-136, janv. 2015, doi: 10.1016/j.mspro.2015.11.128.
- [382] S. Lohan, K. Raza, S. K. Mehta, G. K. Bhatti, S. Saini, et B. Singh, « Anti-Alzheimer's potential of berberine using surface decorated multi-walled carbon nanotubes: A preclinical evidence », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 530, n° 1, p. 263-278, sept. 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.080.
- [383] H. Jogi *et al.*, « Carbon nanotubes in the delivery of anticancer herbal drugs », *Nanomedicine*, vol. 13, n° 10, p. 1187-1220, mai 2018, doi: 10.2217/nnm-2017-0397.
- [384] « Potential targetability of multi-walled carbon nanotube loaded with silver nanoparticles photosynthesized from *Ocimum tenuiflorum* (tulsi extract) in fertility diagnosis: Journal of Drug Targeting: Vol 25, No 7 ». <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1061186X.2017.1306534> (consulté le juill. 11, 2021).

- [385] F. Greco *et al.*, « Reprotoxicité des nanoparticules », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 43, n° 1, Art. n° 1, janv. 2015, doi: 10.1016/j.gyobfe.2014.11.014.
- [386] Y. Wang, A. Santos, A. Evdokiou, et D. Losic, « An overview of nanotoxicity and nanomedicine research: principles, progress and implications for cancer therapy », *J. Mater. Chem. B*, vol. 3, n° 36, p. 7153-7172, sept. 2015, doi: 10.1039/C5TB00956A.
- [387] A. El-Ansary et S. Al-Daihan, « On the Toxicity of Therapeutically Used Nanoparticles: An Overview », *Journal of Toxicology*, vol. 2009, p. e754810, janv. 2009, doi: 10.1155/2009/754810.
- [388] H. Bahadar, F. Maqbool, K. Niaz, et M. Abdollahi, « Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models », *Iran Biomed J*, vol. 20, n° 1, p. 1-11, janv. 2016, doi: 10.7508/ibj.2016.01.001.
- [389] A. Sukhanova, S. Bozrova, P. Sokolov, M. Berestovoy, A. Karaulov, et I. Nabiev, « Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties », *Nanoscale Research Letters*, vol. 13, n° 1, p. 44, févr. 2018, doi: 10.1186/s11671-018-2457-x.
- [390] C. P. Devatha et A. K. Thalla, « Chapter 7 - Green Synthesis of Nanomaterials », in *Synthesis of Inorganic Nanomaterials*, S. Mohan Bhagyaraj, O. S. Oluwafemi, N. Kalarikkal, et S. Thomas, Éd. Woodhead Publishing, 2018, p. 169-184. doi: 10.1016/B978-0-08-101975-7.00007-5.
- [391] G. Pal, P. Rai, et A. Pandey, « Chapter 1 - Green synthesis of nanoparticles: A greener approach for a cleaner future », in *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, A. K. Shukla et S. Iravani, Éd. Elsevier, 2019, p. 1-26. doi: 10.1016/B978-0-08-102579-6.00001-0.
- [392] P. P. Fu, Q. Xia, H.-M. Hwang, P. C. Ray, et H. Yu, « Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species », *Journal of Food and Drug Analysis*, vol. 22, n° 1, p. 64-75, mars 2014, doi: 10.1016/j.jfda.2014.01.005.
- [393] L. Marichal, « Interactions protéines-nanoparticules : émergence de nouveaux facteurs déterminant la formation de la couronne de protéines », phdthesis, Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Consulté le: juill. 12, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01809525>
- [394] S. Mostafalou, H. Mohammadi, A. Ramazani, et M. Abdollahi, « Different biokinetics of nanomedicines linking to their toxicity; an overview », *DARU J Pharm Sci*, vol. 21, n° 1, p. 14, 2008-2231-21-14, déc. 2013, doi: 10.1186/2008-2231-21-14.
- [395] T. Cedervall *et al.*, « Detailed Identification of Plasma Proteins Adsorbed on Copolymer Nanoparticles », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 46, n° 30, p. 5754-5756, 2007, doi: 10.1002/anie.200700465.
- [396] I. Lynch, T. Cedervall, M. Lundqvist, C. Cabaleiro-Lago, S. Linse, et K. A. Dawson, « The nanoparticle–protein complex as a biological entity; a complex fluids and surface science challenge for the 21st century », *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 134-135, p. 167-174, oct. 2007, doi: 10.1016/j.cis.2007.04.021.
- [397] H. R. Kim *et al.*, « Translocation of Poly(ethylene glycol-co-hexadecyl)cyanoacrylate Nanoparticles into Rat Brain Endothelial Cells: Role of Apolipoproteins in Receptor-Mediated Endocytosis », *Biomacromolecules*, vol. 8, n° 3, p. 793-799, mars 2007, doi: 10.1021/bm060711a.
- [398] A. B. Perumal, R. B. Nambiar, P. S. Sellamuthu, et E. R. Sadiku, « 8 - Nanotoxicity of nanoparticles », in *Nanomedicine Manufacturing and Applications*, F. Verpoort, I. Ahmad, A. Ahmad, A. Khan, et C. Y. Chee, Éd. Elsevier, 2021, p. 125-147. doi: 10.1016/B978-0-12-820773-4.00019-6.
- [399] Z. Magdolenova, A. Collins, A. Kumar, A. Dhawan, V. Stone, et M. Dusinska, « Mechanisms of genotoxicity. A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles », *Nanotoxicology*, vol. 8, n° 3, p. 233-278, mai 2014, doi: 10.3109/17435390.2013.773464.
- [400] I. Allon, A. Ben-Yehudah, R. Dekel, J.-H. Solbakk, K.-M. Weltring, et G. Siegal, « Ethical issues in nanomedicine: Tempest in a teapot? », *Med Health Care and Philos*, vol. 20, n° 1, p. 3-11, mars 2017, doi: 10.1007/s11019-016-9720-7.

- [401] R. Taylor *et al.*, « Small Particles, Big Impacts: A Review of the Diverse Applications of Nanofluids », *Journal of Applied Physics*, vol. 113, p. 011301, janv. 2013, doi: 10.1063/1.4754271.
- [402] « Council of Canadian Academies | CCA ». <https://cca-reports.ca> (consulté le juin 03, 2021).
- [403] « Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity | Biointerphases | Full Text ». <https://biointerphases.springeropen.com/articles/10.1116/1.2815690> (consulté le juin 03, 2021).
- [404] G. Oberdörster, E. Oberdörster, et J. Oberdörster, « Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles », *Environ Health Perspect*, vol. 113, n° 7, p. 823-839, juill. 2005, doi: 10.1289/ehp.7339.
- [405] S. El Andaloussi, S. Lakhal, I. Mäger, et M. J. A. Wood, « Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers », *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 65, n° 3, p. 391-397, mars 2013, doi: 10.1016/j.addr.2012.08.008.
- [406] H. M. Braakhuis, A. G. Oomen, et F. R. Cassee, « Grouping nanomaterials to predict their potential to induce pulmonary inflammation », *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 299, p. 3-7, mai 2016, doi: 10.1016/j.taap.2015.11.009.
- [407] Solbakk, J.H., « Uses and abuses of biomedical research. In: Ethical eye: biomedical research. 35–50. Strasbourg Cedex: Council of Europe Publishing. » 2004.
- [408] N. Desai, « Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics », *AAPS J*, vol. 14, n° 2, p. 282-295, juin 2012, doi: 10.1208/s12248-012-9339-4.
- [409] G. Guerra, « European Regulatory Issues in Nanomedicine », *Nanoethics*, vol. 2, n° 1, p. 87-97, avr. 2008, doi: 10.1007/s11569-008-0031-1.
- [410] K. K. Jain, « Ethical and Regulatory Aspects of Nanomedicine », in *The Handbook of Nanomedicine*, New York, NY: Springer New York, 2017, p. 605-620. doi: 10.1007/978-1-4939-6966-1_18.

Résumé :

L'utilisation des plantes médicinales est une pratique courante dans le monde depuis l'antiquité. De nos jours, de nombreuses études ont clairement abordé l'efficacité de certaines plantes dans le traitement de différentes pathologies. Cependant, leurs effets thérapeutiques *in vitro* et *in vivo* n'ont pas pu être traduits pour une utilisation clinique en raison de plusieurs facteurs limitant tels qu'une administration systémique inefficace et une biodisponibilité réduite. Au cours des dernières décennies, des progrès extraordinaires ont été réalisés avec succès en nanotechnologie et dans son application médicale « la nanomédecine ». Cette nouvelle discipline a permis le développement de nouveaux systèmes pour l'encapsulation de principes actifs extraits de plantes. Il est confirmé que les formules avancées présentent des avantages extraordinaires par rapport aux systèmes conventionnels anciennement utilisés en termes de solubilité, de biodisponibilité, d'activité pharmacologique, de stabilité, de distribution, de libération prolongée et de dégradation à la fois physique et chimique. La présente revue met en évidence le développement de nouveaux nanosupports pour les composés actifs végétaux, leurs méthodes de préparation, le type d'ingrédients actifs utilisés et leurs applications biomédicales mais aussi les différentes questions toxicologiques et éthiques soulevées par ces systèmes.

Mots clés : nanomédecine, nanoparticules, nouveaux systèmes de délivrance, phytomédicaments.

Abstract

The use of medicinal plants has been a common practice around the world since ancient times. Nowadays, many studies have clearly addressed the effectiveness of certain plants in the treatment of different pathologies. However, their therapeutic effects *in vitro* and *in vivo* could not be translated for clinical use due to several limiting factors such as inefficient systemic administration and reduced bioavailability. During the last decades, extraordinary progress has been made with success in nanotechnology and in its medical application “nanomédecine”. This new discipline has enabled the development of new systems for the encapsulation of plant active ingredients. The advanced formulas are confirmed to have extraordinary advantages over conventional and previously used systems in terms of solubility, bioavailability, pharmacological activity, stability, distribution, prolonged liberation and both physical and chemical degradation. The current review highlights the development of new nanosupports for active plant compounds, their methods of preparation, the type of active ingredients used and their biomedical applications, as well as the various toxicological and ethical questions raised by these systems.

Keywords: nanomedicine, nanoparticles, new delivery systems, phytomedicines.