

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
DE TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمور
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Mémoire de fin d'études

N° D'ORDRE :

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en
Pharmacie

Thème

**Nanomédicaments à base de minéraux, bienfaits et
risques. Quel avenir pour les produits commercialisés
en Algérie ?**

Réalisé par :

Mme Yassa Kamelia & Mr Tarzout Djaffar

Encadré par :

Dr S. REBIHA

Membre de jury :

Pr M.MAMOU PrHU Faculté de médecine UMMTO Président

Dr S. IGUEBLALENE MAHU Faculté de médecine UMMTO Examinatrice

Remerciements



Nos remerciements s'adressent en premier lieu au bon Dieu tout puissant, de nous avoir donné la force et la volonté pour réaliser et accomplir à terme ce travail.

*Nos profonds remerciements s'adressent en deuxième lieu à notre chère promotrice **Dr S. REBIHA** d'avoir accepté de nous encadrer, pour sa disponibilité, ses conseils, son dévouement et surtout sa patience tout au long de ce travail.*

*Nos remerciements vont également à **Dr KESSAL Fatma** et au **Pr MAMOU Marzouk** de nous avoir accompagnés tout au long de notre cursus universitaire.*

Nous remercions tous les professionnels de la santé de la région Tizi-Ouzou, qui ont contribué à la réalisation de l'enquête, ainsi que monsieur Lamhane, monsieur Boukhalfa Arezki ayant contribué à la réalisation de ce projet de fin d'études.

Nous tenons à remercier la contribution de l'ensemble des membres de jury représenté par :

***Pr M. MAMOU**, président de jury*

***Dr S. IGUEBLALENE** : examinatrice de notre travail*

Enfin, nous n'oserons jamais oublier de remercier tout le corps professoral de (BIOMEDICAL ET CHU), pour le travail énorme qu'ils effectuent afin de nous créer les conditions les plus favorables au bon déroulement de nos études.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma famille, Elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Particulièrement à mon cher père, pour son amour inestimable, ces sacrifices, sa confiance, son soutien qu'il a su m'inculquer tout au long de mes études, que dieu le préserve.

À la mémoire de ma mère que dieu l'accueille dans son vaste paradis.

À ma grande sœur « FATHILAH » pour sa tendresse ET sa complicité. À mes chères sœurs « HAYAT, NESRINE, MERIEME ET HASSINAH » pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral À mes chers frères, « YASSIN, RAFIK et ABD EL ARHAMAN » sur qui j'ai pu et je pourrai compter dans l'avenir

À mes chers amis Sidali et Dahman Pour leur aide et support dans les moments difficiles.

DJAFAR

Dédicace

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire " Ya Kayoum " à Dieu tout puissant.

Je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère Fasia : grâce à toi maman j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime maman et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue.

A mon très cher père Rabah : Permet moi de t'exprimer mon grand amour Mon attachement et ma plus haute considération pour Votre personne. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Vous n'avez jamais cessé de déployer tous vos efforts afin de subvenir à nos besoins, nous encourager et nous aider à choisir le chemin de la Réussite. Cher père, veuillez trouver, dans ce modeste travail, le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A mes frères Ghiles et Amine, A mes sœurs Fatma, Celina et Yasmine : A tous les moments d'enfance passés avec vous, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté. Votre précieux soutien, votre encouragement tout au long de mes années d'étude, votre amour et votre affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance.

A mon mari : Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu. Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur. Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tous nos rêves.

A mon fils Abdellah : Avoir un enfant est le plus beau cadeau qu'Allah puisse me faire. Le fait de savoir qu'il est là me donne d'avantage le courage et la volonté de mener à bien mes travaux, Puisse le bon DIEU le faire grandir dans la sagesse et la bonne santé.

A la mémoire de mon grand père paternel : Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.

A mon âme sœur et ma meilleure amie Ilhem, qui depuis des années m'encourage, me comprend et a toujours été à mes côtés, que dieu lui donne du bonheur, santé et réussite.

Kamelia

Table des matières

Remerciements	ii
Table des matières	v
Liste des abréviations	xi
Liste des tableaux	xiii
Liste des figures	xvi
INTRODUCTION	1

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Généralités Sur le nanomonde

1. Nano monde.....	2
2. Nanomatériaux.....	3
3. Nanoparticules.....	3
3.1. Définition	3
3.2. Représentation des nanoparticules	4
3.3. Caractéristiques des nanoparticules.....	4
3.4. Origine des nanoparticules	6
3.5. Domaines d'application des nanoparticules	8
3.6. Intérêts des nanoparticules.....	10

Chapitre II : Nanomédicaments à base de minéraux

1. Définition d'un Nanomédicament.....	12
2. Historique.....	12
3. Vectorisation des nanomédicaments.....	13
3.1. Types de ciblages.....	14
3.2. Nano-vecteurs	15
4. Nanomédicaments dans le corps humain.....	16
4.1. Pharmacocinétiques des nanomédicaments.....	16

4.1.1.	Administration.....	17
4.1.2.	Absorption et distribution.....	17
4.1.3.	Métabolisme.....	17
4.1.4.	Elimination.....	18
5.	Mécanisme d'action des nanomédicaments.....	18
6.	Nanomédicaments reconnus.....	19
6.1.	Ferrumoxide.....	19
6.2.	Ferumoxytol.....	19
6.3.	Sirolimus.....	20
7.	Nanoparticules minérales	21
7.1.	Nanoparticules de dioxyde de titane	21
7.1.1.	Présentation du minéral	21
7.1.2.	Propriétés des nanoparticules de dioxyde de titane	21
7.1.3.	Types des nanoparticules et domaines d'application	23
7.1.3.1.	Différentes formes nano particulières du TiO ₂	23
7.1.3.2.	Domaines d'application des nanoparticules de TiO ₂	24
7.2.	Oxyde de fer	25
7.2.1	Présentation du minéral.....	25
7.2.2.	Propriétés des nanoparticules de l'oxyde de fer.....	25
7.2.3.	Types des nanoparticules et domaines d'application	26
7.2.3.1.	Différentes formes nano particulières de l'oxyde de fer	26
7.2.3.2.	Domaines d'application des nanoparticules de l'oxyde de fer	27
7.3.	Silice minérale	28
7.3.1.	Présentation du minéral	28
7.3.2.	Propriétés des nanoparticules de la silice	29
7.3.3.	Types des nanoparticules et domaines d'application	29
7.3.3.1.	Différentes formes nano particulières de la silice.....	29

7.3.3.2.	Domaines d'application des nanoparticules de la silice	29
7.4.	Nanoparticules d'argent	30
7.4.1.	Présentation du minéral	30
7.4.2.	Propriétés des nanoparticules d'argent	30
7.4.3.	Types des nanoparticules et domaines d'application	31
7.4.3.1.	Différentes formes nano particulières d'argent	31
7.4.3.2.	Domaines d'application des nanoparticules d'argent	31
7.5.	Nanoparticules d'or	32
7.5.1.	Présentation du minéral	32
7.5.2.	Propriétés des nanoparticules d'or	32
7.5.3.	Types des nanoparticules et domaines d'application	32
7.5.3.1.	Différentes formes nano particulières d'or	32
7.5.3.2.	Domaines d'application des nanoparticules d'or	33
7.6.	Nanotubes de carbone	34
7.6.1.	Présentation du minéral	34
7.6.2.	Propriétés des nanotubes de carbone	34
7.6.3.	Types des nanoparticules et domaines d'application	34
7.6.3.1.	Différentes formes nano particulières du carbone.....	34
7.6.3.2.	Domaines d'application des nanotubes de carbone.....	35
7.7.	Carbonate de calcium	36
7.7.1.	Présentation du minéral	36
7.7.2.	Propriétés des nanoparticules du carbonate de calcium	36
7.7.3.	Types des nanoparticules et domaines d'application	37
7.7.3.1.	Différentes formes nano particulières du carbonate de calcium	37
7.7.3.2.	Domaines d'application des nanoparticules du carbonate de calcium...	37
8.	Applications des nanoparticules minérales en oncologie	39
8.1.	Principes d'action des nanoparticules.....	39

8.2. Niveau de ciblage de la nanotechnologie.....	39
8.3. Exemples des nanoparticules minérales utilisées en oncologie : cas des nanoparticules d'or.....	40
9. Nanotoxicité	40
9.1. Impacts des nanoparticules en fonction des voies d'administration	41
9.1.1. Poumons.....	42
9.1.2. Peau	42
9.1.3. Foie.....	43
9.1.4. Cerveau.....	44

PARTIE PRATIQUE

1. Matériels et méthodes.....	47
1.1. Choix du thème	47
1.2. Objectifs.....	47
1.3. Description de l'étude.....	47
1.3.1. Types de l'étude.....	47
1.3.2. Lieu de l'étude	47
1.3.3. Population de l'étude	47
1.3.4. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	48
1.4. Organisation de la collecte des données.....	48
1.4.1. Outils de recueils.....	48
1.4.2. Méthodologie	50
2. Analyses et discussion des résultats.....	51
2.1. Analyses des Résultats.....	51
2.1.1. Résultats de l'enquête menés auprès des médecins.....	51
2.1.1.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	51
2.1.1.2. Connaissance des nanomédicaments à base de minéraux.....	52

2.1.1.3. Prescription des nanomédicaments.....	53
2.1.1.4. Nombre des patients traités par ces nanomédicaments.....	55
2.1.1.5. Délivrance des nanomédicaments à base de minéraux.....	55
2.1.1.6. But d'utilisation des nanomédicaments à base de minéraux.....	55
2.1.1.7. Suivi thérapeutique des nanomédicaments à base de minéraux.....	56
2.1.1.8. Services hospitaliers auxquels sont destinés ce type de nanomédicaments.....	56
2.1.1.9. Proscription des nanomédicaments	57
2.1.1.10. Bienfaits et risques des nanomédicaments à base de minéraux.....	58
2.1.1.11. Recommandation des nanomédicaments a base de minéraux.....	60
2.1.1.12. Nanoparticules inorganiques et cancer.....	61
2.1.2. Résultats de l'enquête menée auprès du personnel de l'industrie pharmaceutique	61
2.1.2.1. Secteur d'exercice du personnel de l'industrie	61
2.1.2.2. Production des nanomédicaments à base de minéraux.....	62
2.1.2.3. Demande et source des nanomédicaments	63
2.1.2.4. Problèmes rencontrés au cours de la fabrication	64
2.1.2.5. Plan de la production des nanomédicaments à base de minéraux en Algérie.....	66
2.1.2.6. Contraintes de l'industrie pharmaceutique en Algérie	66
2.2. Discussion	67
2.2.1. Contraintes et biais.....	67
2.2.2. Discussion des résultats.....	67
2.2.2.1. Discussion des résultats obtenus à partir de l'enquête menée auprès des médecins	67
2.2.2.1.1. Connaissance des nanomédicaments à base de minéraux.....	68
2.2.2.1.2. Prescription.....	68
2.2.2.1.3. Délivrance et utilisation.....	68

2.2.2.1.4. Bienfaits et risque des nanomédicaments.....	69
2.2.2.2. Discussion des résultats obtenus à partir de l'enquête menée auprès du personnel de l'industrie pharmaceutique	71
Conclusion.....	74
Conclusion générale.....	76
Annexes	
Références bibliographiques	
Résumé	

Liste des Abréviations

ACCC : Association Catalane de Communication Scientifique (ACCC)

BHE: Barrière hémato encéphalique

CCA : carbonate de calcium amorphe.

CNTs: Nanotubes de Carbone

EPR : Enhanced Permeability and Retention

FDA: Food and Drug Administration

g: Gramme

HA : Hydrox Apatite

HPC : Homogénéiseur Haute Pression

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

mTOR : Mammalian target of rapamycin

mg: Milligramme

nm: Nanomètre

PACA: Poly (Alkyl Cyano Acrylate)

PEG : Polyéthylène Glycol

PA : Principe Actif.

SPION : Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles

SNC : Système Nerveux Central

SWCNT : Single-Walled Carbon Nanotubes

UFC-Que choisir : Union fédérale des consommateurs—Que choisir,

UPSA : Union de Pharmacologie Scientifique Appliquée

USPIO: Ultra Small Super Paramagnetic Iron Oxide

UV : Ultra-Violet

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

% : Pourcentage

Formule chimique

Ag : Argent

Au : Symbole chimique de l'or

CaCo₃ : Carbonate de Calcium

TiO₂ : Dioxyde de Titane

Liste des figures

Figures de la partie théorique

Figure 01 : Frontières du nano monde.....	2
Figure 02 : Représentation d'une nanoparticule.....	4
Figure 03 : Différentes formes des Nanoparticules.....	5
Figure 04: Agglomérats et agrégats	6
Figure 05: Classement des nano-objets en fonction de leur origine de formation (librement inspiré de l'INRS).....	7
Figure 06 : Domaines d'application des nanoparticules.....	8
Figure 07: Distribution du nombre de publications concernant les nanosciences et nanotechnologies dans la santé (cercle intérieur) comparé à la recherche dans la santé en général (cercle extérieur).....	9
Figure 08: Fonctionnalités propres aux nanoparticules.....	10
Figure 09 : Importance relative de l'usage des NPS minérales dans divers produits selon les secteurs d'application.....	11
Figure 10: Dates clés de l'histoire des nano médicaments.....	13
Figure 11 : Cœur et la couronne constituant les nanovecteurs.....	14
Figure 12: Pourcentage des nanoparticules utilisées.....	15
Figure 13 : Principaux nano-objets utilisés en tant que vecteurs.....	16
Figure 14: Pharmacocinétique des nanomédicaments.....	16

Figure 15 : Formes géométriques de TiO_2	23
Figure 16 : Structure cristallographique de (a) rutile, (b) anastase, (c) brookite.....	23
Figure 17 : Structure cristallographique de (a) wustite, (b) magnétite, (c) hématite.....	26
Figure 18 : Schéma illustrant la fonctionnalisation des nano-oxydes de fer et leur reconnaissance par des cellules cibles.....	27
Figure 19 : Différentes formes des nanoparticules d'argent, (triangulaires (à gauche), hémisphériques (moyen) et cubiques (à droite)).....	31
Figure 20 : Nanoparticules composites or/silice conçues pour absorber les radiations proches infrarouges.....	33
Figure 21 : Différentes variétés allotropiques du carbone.....	35
Figure 22: Représentation d'une nanoparticule d'or, transportant une molécule thérapeutique. Du PEG et un ligand y sont greffés.....	40
Figure 23 : Risques des nanoparticules sur la santé selon les voies d'administration.....	41
 Figures de la partie pratique	
Figure 01 : Critères de prescription des nanomédicaments à base de minéraux	54
Figure 02 : Avis des médecins sur le suivi thérapeutique des nanomédicaments.....	56
Figure 03 : Services hospitaliers auxquels sont destinés nanomédicaments à base de minéraux présents sur le marché.....	57
Figure 04 : Bienfaits des nanomédicaments.....	58
Figure 05 : Risques des nanomédicaments à base de minéraux.....	59
Figure 06 : Pourcentage du risque des nanomédicaments sur le consommateur de drogue et alcool.....	60
Figure 07 : Recommandation des nanomédicaments à base de minéraux aux patients.....	60
Figure 08: Distribution du personnel selon le secteur d'exercice.....	62
Figure 09 : Fréquence de la demande des nanomédicaments.....	63

Figure 10: Source des nanomédicaments.....	64
Figure 11: Problèmes rencontrés par les laboratoires fournissant des nanomédicaments à base de minéraux.....	65
Figure 12 : Prix des nanomédicaments.....	65
Figure 13 : Plan de la production locale selon quelques personnels de l'industrie	66
Figure 14 : Contraintes de l'industrie pharmaceutique en Algérie.....	66

Liste des tableaux

Tableaux de la partie théorique

Tableau I : Domaines d'application en fonction du type de nanoparticules.....	9
Tableau II : Propriétés physiques des NPs de TiO_2	22
Tableau III : Autres propriétés des nanoparticules de TiO_2	22
Tableau IV : Applications et rôle de TiO_2 dans les médicaments.....	24
Tableau V : Propriétés physico-chimiques des oxydes de fer.....	25
Tableau VI : Propriétés magnétiques des nanoparticules magnétiques en fonction de leur taille.....	26
Tableau VII : Différentes formes nano-particulaire de la silice.....	29
Tableau VIII : Etudes rapportés sur l'utilisation des CaCO_3 - NP comme vecteur d'administration des médicaments.....	38
Tableau IX : Impacts des nanoparticules au niveau des poumons.....	42
Tableau X : Impacts des nanoparticules au niveau de la peau.....	43
Tableau XI : Impacts des nanoparticules au niveau du foie.....	44
Tableau XII : Impacts des nanoparticules au niveau du cerveau.....	45

Tableaux de la partie pratique :

Tableau XIII : Critères d'inclusion.....	48
Tableau XIV : Critères d'exclusion	48
Tableau XV : Type de formation des médecins.....	51

Tableau XVI : Lieu d'exercice des médecins interrogés.....	52
Tableau XVII : Connaissance des "nanomédicaments" par les médecins.....	53
Tableau XVIII : Pourcentage de prescription des nanomédicaments	53
Tableau XIX : Type de prescription.....	54
Tableau XX : Nombre de patients traités par les nanomédicaments à base de minéraux.....	55
Tableau XXI : Délivrance des nanomédicaments à base de minéraux	55
Tableau XXII : But d'utilisation des nanomédicaments à base de minéraux	56
Tableau XXIII : Critères incitant à proscrire les nanomédicaments à base de minéraux.....	57
Tableau XXIV : Avis des médecins sur le risque des nanomédicament sur la femme enceinte.....	59
Tableau XXV : Avis des médecins sur le risque des nanoparticules inorganiques (minérales) à provoquer le cancer	61
Tableau XXVI : Secteur d'exercice du personnel de l'industrie.....	62
Tableau XXVII : Intérêts des laboratoires fournisseurs aux nanomédicaments à base de minéraux.....	62
Tableau XXVIII : Nombre de nanomédicaments fabriqués par usine.....	63

Glossaire

Allotropie : Propriété d'un corps simple ou composé minéral existant sous différentes formes physiques (1)

Argyria : Est une affection caractérisée par une coloration gris bleuâtre à gris ardoise de la peau et des muqueuses causée par le dépôt de particules d'argent dans la peau. (2)

Apoptose : Mort cellulaire programmée. (3)

Astrocytes : Cellules gliales impliquées dans le « nettoyage du cerveau ». Les astrocytes jouent un rôle clé dans la communication entre deux neurones en les aidant à former des synapses renforcées pour consolider l'apprentissage. (4)

Broyage à billes : Appareil destiné à broyer et homogénéiser de petits volumes d'échantillons jusqu'à une granulométrie nanométrique. (5)

Bottom-up: approche « ascendante » vient des laboratoires de recherche et des nanosciences. Elle consiste à construire les nanomatériaux atome par atome, molécule par molécule ou agrégat par agrégat. (6)

Graphène : Cristal de carbone dont les atomes sont disposés dans un plan selon un motif hexagonal.

Granulome : Type de réponse inflammatoire sous la forme d'une accumulation délimitée d'histiocytes macrophages. Les granulomes apparaissent dans des particules ou des micro-organismes que le corps ne peut pas traiter correctement. (7)

Kératinocytes : Cellule majoritaire de l'épiderme responsable de la kératinisation, c'est à dire d'une part importante de la protection extérieure. (8)

Longilignes: Filiformes. (9)

Liaison de van der Waals : Il s'agit d'une liaison de type intermoléculaire qui s'exerce entre les molécules d'une substance (contrairement aux liaisons de covalence qui sont des liaisons intramoléculaires car elles s'établissent entre les atomes d'une même molécule). (10)

Maladie de parkinson : Est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones : les neurones à dopamine de la substance noire du cerveau. (11)

Mésoporeux: Taille des pores de 2 à 50 nm. (12)

Nano sphère : Nanoparticule utilisée comme vecteur de médicament, qui possède une structure de forme sphérique dans laquelle, à travers différentes substances formant une matrice, sont dispersées de façon homogène les molécules du principe actif à acheminer jusqu'aux cellules malades.(13)

Opsonisation : opération au cours de laquelle une substance étrangère à l'organisme (antigène) est reconnue par le système immunologique et désignée comme devant être détruite. (14)

Opsonines : anticorps ou d'autres protéines qui se lient aux antigènes inconnus pour les « marquer » et favoriser leur phagocytose. (14)

Ostéoconduction : capacité de l'os à se développer sur une surface.

Registre R-Nano : Un registre indispensable à l'évaluation des risques sanitaires liés aux nanomatériaux. (15)

Silicates : Ensemble des minéraux caractérisés par le motif élémentaire tétraédrique comportant un atome Si au centre, des atomes O aux quatre sommets, et constituants essentiels des roches magmatiques et métamorphiques. (16)

Silanes : Composé hydrogéné de silicium, préparé par électrolyse des silicates, ils ont la formule générale $\text{Si}_n \text{H}_{2n+2}$ et sont des analogues aux alcanes. (17)

Top-Down: L'approche « descendante », issue de la microélectronique. Elle consiste à réduire et plus précisément à miniaturiser les systèmes actuels en optimisant les technologies industrielles existantes. (6)

Théranostique : nouvelle discipline biologique qui vient de faire son apparition, elle consiste à étudier le comportement spécifique d'une tumeur afin de choisir le traitement le plus adapté (18).

Introduction

Les nanosciences et nanotechnologies, promettent des progrès remarquables dans de nombreux domaines comme la santé, les biotechnologies, l'énergie, l'électronique ou les technologies de l'information, elles ont permis l'émergence de nombreuses applications industrielles, notamment dans le domaine pharmaceutique en tant que vecteurs de substances actives, qui seraient capables de cibler très précisément la zone à traiter sans disperser le principe actif dans l'ensemble de l'organisme et qui pourraient ainsi détruire la bactérie ou le virus en question, ils font l'objet depuis quelques années d'un intérêt croissant. Cette branche de science s'intéresse aux nano-objets (dont une dimension est inférieure à 100 nm).

Parmi les nano-objets les plus étudiés, on trouve des nanoparticules minérales de nombreux matériaux comme l'or, la silice, les oxydes métalliques (par exemple TiO_2) et les semi-conducteurs (par exemple ZnS , CdSe) pour les cristaux quantiques.

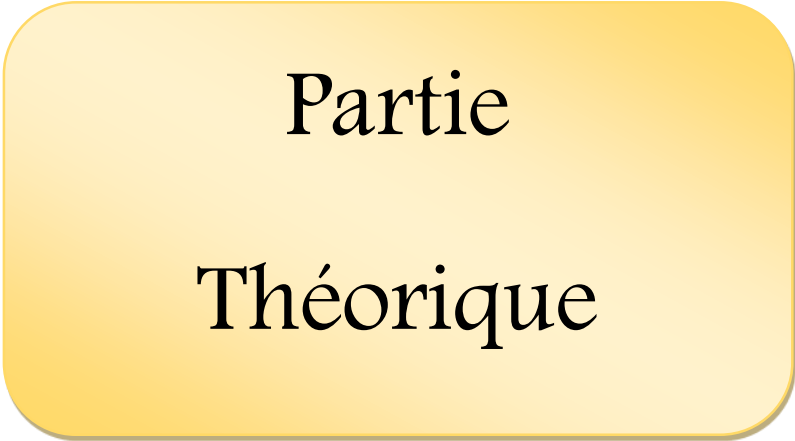
Par leur taille, les particules nanométriques acquièrent des propriétés nouvelles, comparées à leur équivalent macroscopique. La résistance, la conductivité, la solubilité et la réactivité des matériaux s'améliorent, leur utilisation permettrait d'améliorer les fonctionnalités des matériaux, de réduire l'utilisation de substances chimiques, de mieux gérer les ressources disponibles. (19)

L'objectif de notre travail :

- Contribuer à évaluer globalement les nanomédicaments à base de minéraux en Algérie.
- Révéler la contribution des professionnels de la santé aux déclarations concernant les risques et bienfaits des nanomédicaments ou leur méconnaissance de cette procédure à travers une enquête réalisée.
- Révéler les différents obstacles et recueillir les propositions pour l'amélioration de la production pharmaceutique dans notre pays.
- Etudier la situation actuelle ainsi que le futur des nanomédicaments en Algérie.

Ce mémoire est constitué de deux parties:

- La première partie est consacrée à l'étude bibliographique.
- La seconde partie est réservée à la présentation et à la discussion des résultats expérimentaux.

A yellow rounded rectangle with a thin black border, centered on the page. It contains the text 'Partie Théorique' in a black serif font.

Partie Théorique

Chapitre I

Généralités sur le nano monde

1.Nano monde

Depuis quelques dizaines d'années, les recherches s'orientent vers l'infiniment petit : le nano monde. L'unité de référence est le nanomètre (nm). Le préfixe nano vient du grec Nanos qui signifie nain. Un nanomètre équivaut à un milliardième de mètre ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m} = 0,000000001 \text{ m}$). (20)

C'est ce qui permet de nous rapprocher de la taille d'un atome : 0,1 nm. À cette taille, il est tout à fait possible de manipuler la matière, atome par atome, de la fabriquer, d'améliorer ses propriétés chimiques, physiques ou électroniques. Associant les compétences des chercheurs en chimie, physique et biologie, plusieurs voies prometteuses s'ouvrent à la science dans l'univers des matériaux, de l'électronique ou de la médecine. (21)

- La figure 01 illustre l'échelle du nanomètre par rapport à des matières comme l'ADN, ou une bactérie...

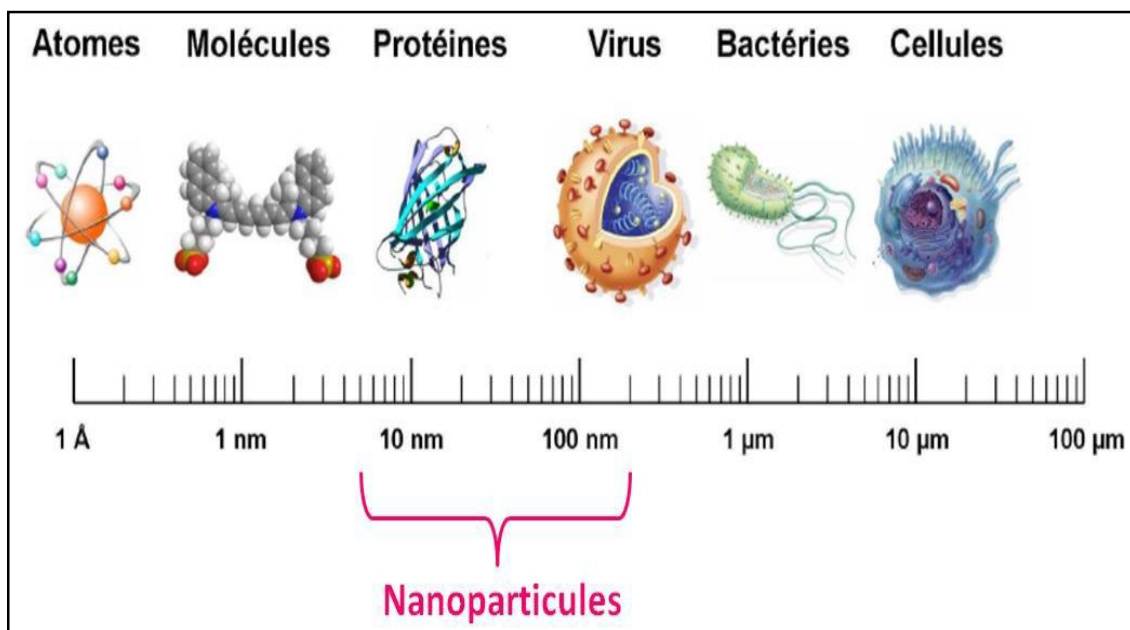


Figure 01 : Frontières du nanomonde. (22)

2. Nanomatériaux

La Commission européenne leur donne la définition suivante :

« Un nanomatériau est un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres ou sous forme d'agrégat ou encore sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 et 100 nm ». (6)

Les nano-objets sont des matériaux dont une, deux ou trois dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique c'est-à-dire approximativement entre 1 et 100 nm.

Parmi les nano-objets, il est possible de distinguer trois catégories (6):

- Nanoparticules : voir le sous-titre suivant.

3. Nanoparticules

- Nanotubes : se rapportent à des nano-objets dont deux dimensions externes sont à l'échelle nanométrique et la troisième dimension significativement supérieure, ces termes désignent des nano-objets longilignes de section comprise entre 1 et quelques dizaines de nm et de longueur comprise entre 500 et 10 000 nm.
- Nano-feuillets : définissent des nano-objets dont une dimension externe se situe à l'échelle nanométrique et les deux autres dimensions sont significativement supérieures (nano-feuillets d'argile, nano-plaquettes de sélénure de cadmium, etc.).

3.1. Définition

Une nanoparticule, également appelée particule ultrafine, est définie comme étant un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique ; c'est donc une particule dont le diamètre est inférieur à 100 nanomètres. Une autre définition plus large existe, qualifiant de nanoparticule un assemble d'atomes dont au moins une dimension se situe à l'échelle nanométrique. (21)

3.2. Représentation des nanoparticules

De façon schématique, les nanoparticules sont composées de trois « couches », depuis l'intérieur jusqu'à l'extérieur :

- Un matériau cœur, généralement d'origine chimique ou métallique.

- Eventuellement des molécules biologiques qui peuvent être greffées sur la nanoparticule.
- une capsule.

Schématiquement, les nanoparticules peuvent être sphériques, cubiques ou en forme de tube.

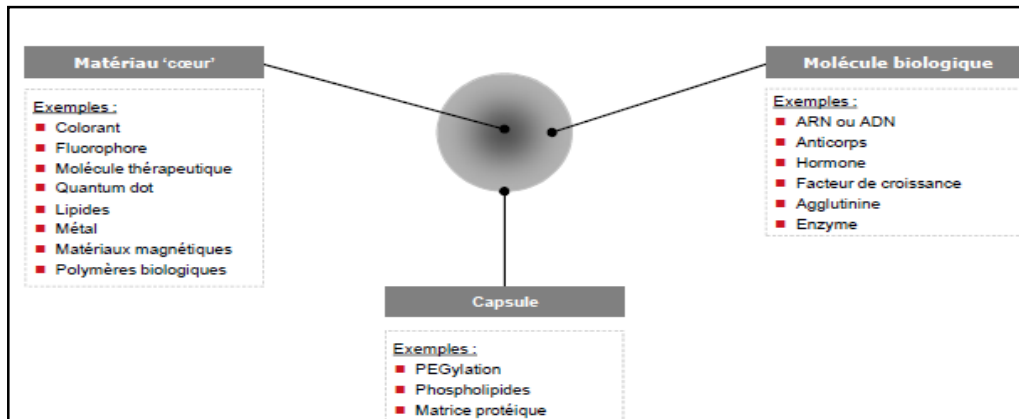


Figure 02 : Représentation d'une nanoparticule(23)

3.3. Caractéristiques des nanoparticules

Les Nanoparticules ont des caractéristiques très différentes de celles des atomes ou autres matériaux. Elles leurs sont spécifiques, et nous permettent de les classer.

- Taille :

Grâce à leur petite taille nanométrique, les nanoparticules ont la particularité d'avoir deux types de dispersion :

- **Mono-dispersion** : une seule et même taille.
- **Poly-dispersion** : une gamme de plusieurs tailles plus ou moins importantes.

La taille joue un rôle très important dans la réactivité des particules. Par exemple, pour les atomes d'arsenic avec les particules d'oxyde de fer ; plus le diamètre des particules est petit, plus leur capacité dans la rétention des atomes d'arsenic sera forte. (24)

- Forme

Les nanoparticules sont caractérisées par leurs diverses formes (sphériques, tubes, plaques...), tellement nombreuses qu'il est difficile de les classer toutes.

La figure suivante illustre quelques types de nanoparticules.

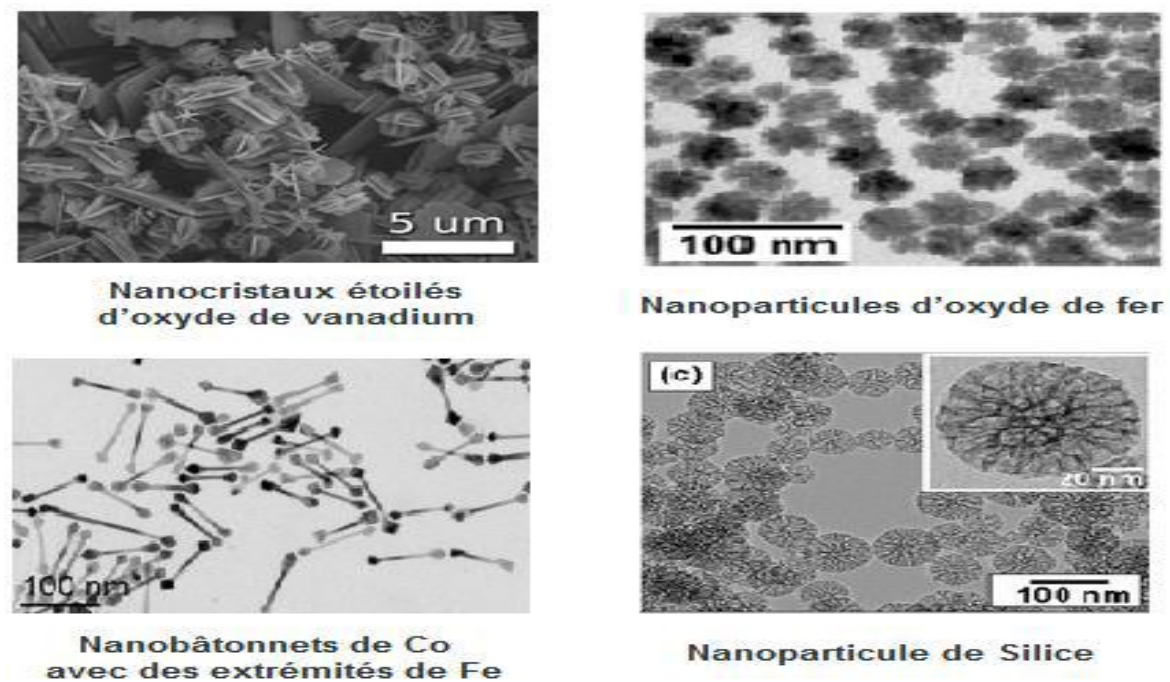


Figure 03 : Différentes formes de nanoparticules (25)

- Agrégation et agglomération

Grâce à leur surface particulière et selon le milieu dans lequel elles se trouvent, les nanoparticules peuvent se présenter sous trois formes :

- Nanoparticules primaires.
- Agglomérats : ce sont des nanoparticules primaires liées par des liaisons très faibles telles que les liaisons de Van Der Waals.
- **Agrégats** : ce sont des nanoparticules primaires liées par des liaisons chimiques très fortes telles que les liaisons covalentes.
- La figure suivante illustre ces trois différentes formes de regroupement :



Figure 04: Agglomérats et agrégats (26)

- **Surface spécifique**

On entend par « surface spécifique » la surface réelle totale d'une particule par unité de masse de produit par rapport à sa taille apparente.

La particularité de la surface d'une nanoparticule réside dans le fait que la plupart de ces atomes se trouvent sur la surface ce qui va conférer à la nanoparticule sa propriété de réactivité avec le milieu où elle se présente. (27)

Grâce à cette caractéristique, plus la surface spécifique augmente, plus la taille des particules va diminuer, donc, plus leurs réactivités chimiques et biologiques vont augmenter.

Les propriétés physico-chimiques particulières résultant des nanoparticules, ont permis l'essor de nouveaux produits, ce qui a révolutionné le monde qu'on connaissait avant, et cela dans plusieurs domaines d'activité.

3.4. Origine des nanoparticules

Si le marché des nanotechnologies, définies comme un ensemble de procédés de fabrication et de manipulation de structures à l'échelle nanométrique, qui n'a fait son apparition que dans les années 1980, les nanoparticules non intentionnellement générées par l'Homme existent depuis toujours.

Ainsi, il existe trois classes de nanoparticules en fonction de leur provenance, résumées en figure 5.

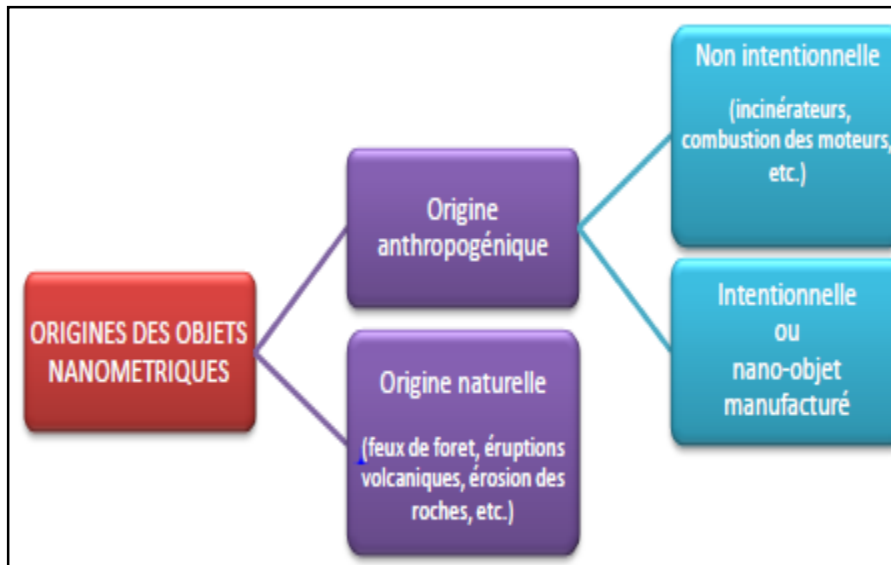


Figure 05 : Classement des nano-objets en fonction de leur origine de formation (librement inspiré de l'INRS).

- Les nanoparticules d'origine naturelle résultent essentiellement des phénomènes de nucléation et de condensation des gaz et vapeurs dans l'atmosphère comme les fumées volcaniques et les incendies de forêts.
- Les nanoparticules d'origine anthropogéniques non intentionnelles sont issues des procédés chauds tels que les fumées de soudage, la combustion des moteurs ou encore les activités industrielles.
- Les nanoparticules d'origine anthropogénique intentionnelles se retrouvent sous la dénomination de nanoparticules manufacturées.

3.5. Domaines d'application des nanoparticules

De nos jours, de plus en plus, les nanoparticules sont utilisées dans différents domaines, et cela grâce à leurs propriétés particulières.

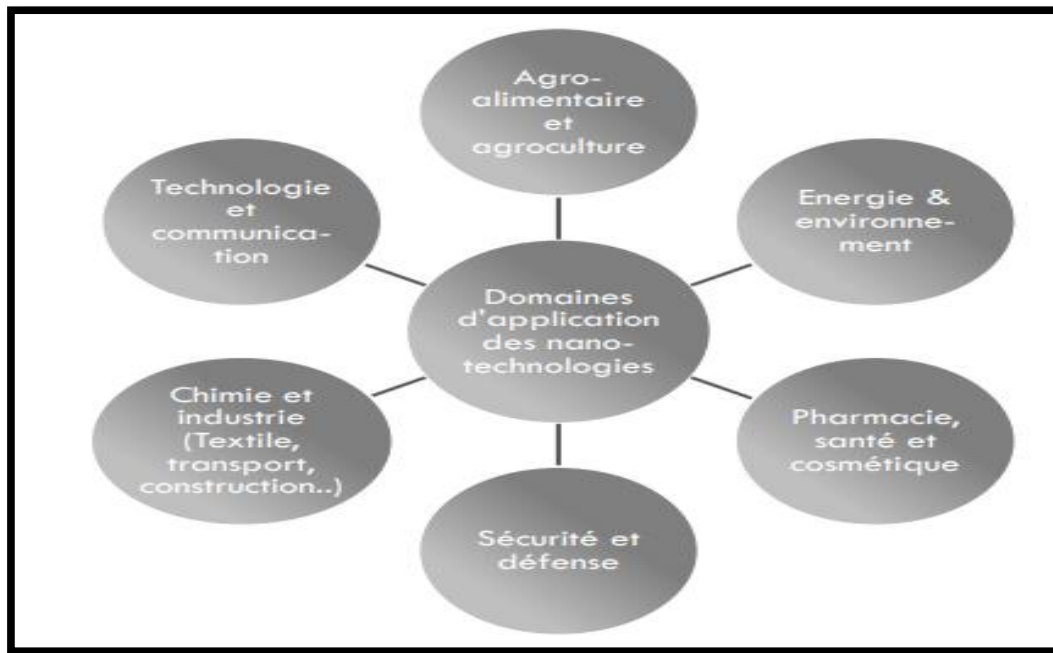


Figure 06 : Domaines d'application des nanoparticules

- Santé

Les nanotechnologies ont de nombreuses applications en santé désignées sous le terme général de nanomédecine ou nano-thérapie. Les nanoparticules sont déjà utilisées dans l'imagerie médicale comme agent de contraste pour la RMN, imagerie optique.

La recherche médicale travaille sur des applications thérapeutiques multiples, et imagine de nouveaux médicaments de type nanorobot qui libère le principe actif au cœur de la cellule comme la neutron thérapie utilisée en oncologie.

Plusieurs aires thérapeutiques se distinguent : le traitement des cancers, des troubles cardiovasculaires, du diabète, des maladies infectieuses, des maladies inflammatoires et troubles musculosquelettiques, et des maladies neurodégénératives et psychiatriques. (28) Pour le moment, c'est le domaine de l'oncologie qui a été l'objet de la majorité des recherches en nanotechnologies dans la santé comme le montre le cercle intérieur de la Figure 7. (29)

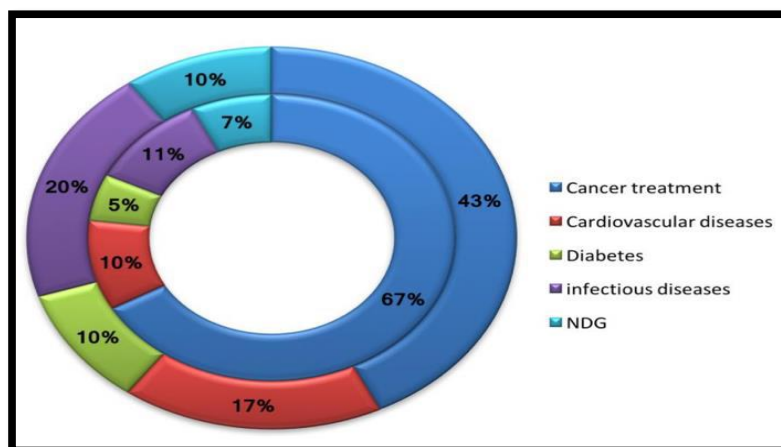


Figure 07 : Distribution du nombre de publications concernant les nanosciences et nanotechnologies dans la santé (cercle intérieur) comparé à la recherche dans la santé en général (cercle extérieur). (29)

Voici un tableau montrant le domaine d'application selon le type de nanoparticules :

Tableau I : Domaines d'application en fonction du type de nanoparticules. (79)

types de nanoparticules	domaine d'application
Fullerènes	Electronique, piles, stockage des données et des gaz additifs dans le plastique
Graphènes	Télécommunication
Nanotube de carbone	Applications potentielles en composites polymériques, émetteurs d'électrons, stockage de gaz
Nano-fibres	Stockage de gaz, support catalytique
Noir de carbone	Pigments, agents de remplacement des caoutchoucs (pneus)
Métaux	Marqueurs pour diagnostic médical, agents de traitement anticancéreux (Au), propriétés antimicrobiennes (Ag), combustible (Al)
Oxydes métalliques	Plastique et caoutchouc (SiO_2), crème solaire (TiO_2 , ZnO)

3.6. Intérêts des nanoparticules

Les fonctionnalités multiples des nanoparticules ont pour objectif d'augmenter la spécificité et l'efficacité des nanoparticules ainsi que de diminuer la toxicité.

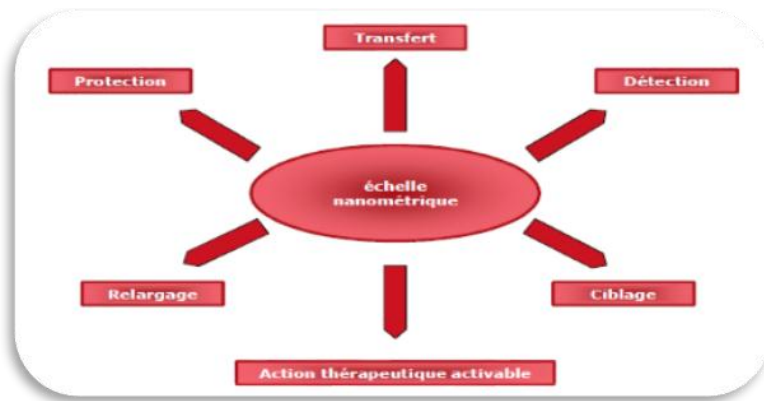


Figure 08 : Fonctionnalités propres aux nanoparticules.

Chapitre II

Nanomédicaments à base de minéraux

Introduction aux nanomédicaments :

Le développement des nanotechnologies a transformé de nombreux secteurs de l'industrie, avec des applications importantes dans les domaines de la biotechnologie, cosmétique, sciences de l'alimentation et la pharmacie. En particulier l'application stratégique des nanotechnologies en recherche et développement pharmaceutique a conduit à la réussite du développement des nanomédicaments. (30)

Ces médicaments du futur fonctionnent comme des missiles à tête chercheuse. L'utilisation de nanovecteurs particuliers offre aujourd'hui des réponses aux difficultés rencontrées par la thérapeutique classique. Elle consiste à intégrer un principe actif dans un vecteur (micelle, liposome, enveloppe de polymère biodégradable...) ou à utiliser des nanomatériaux minéraux (nanoparticules d'or, silicium poreux...) pour adresser spécifiquement ce médicament à un tissu cible, sans qu'il soit distribué ailleurs dans l'organisme. (31)

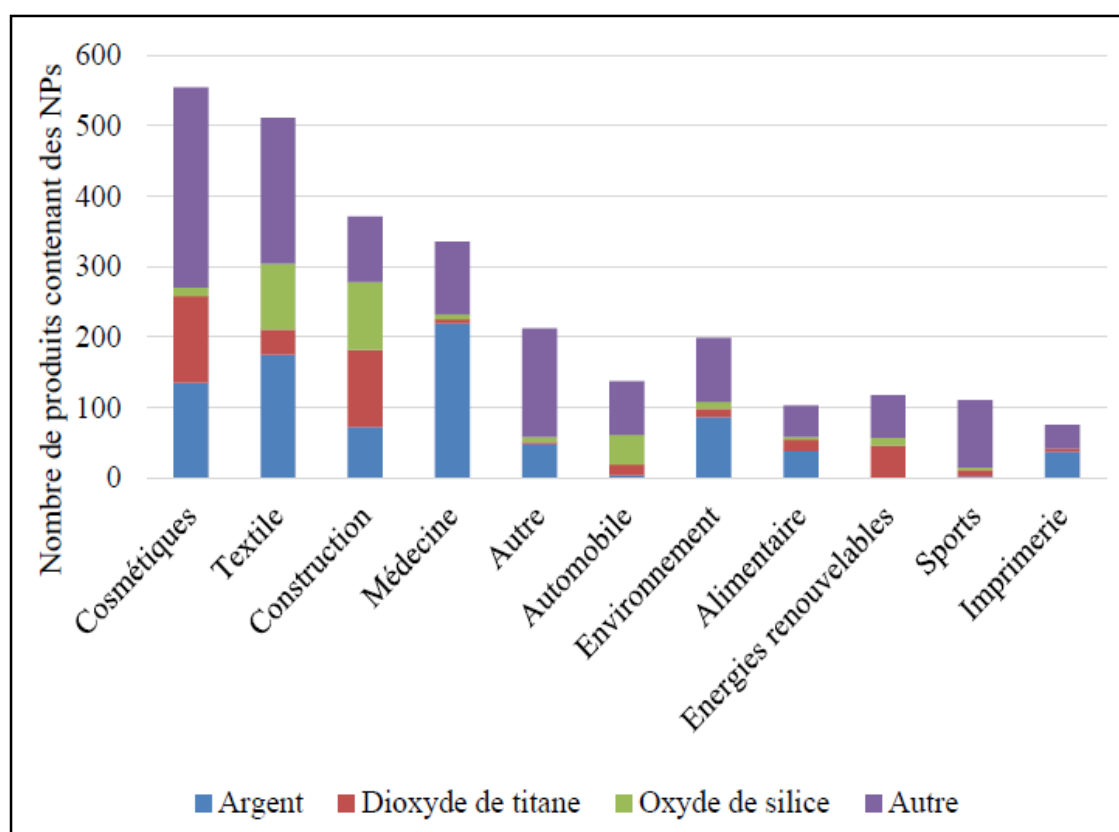


Figure 9 : Importance relative de l'usage de NPs minérales dans divers produits selon les secteurs d'application. (33)

1. Définition d'un nanomédicament

Les nanomédicaments sont des formes galéniques de molécules actives existantes afin de moduler leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et d'améliorer leur index thérapeutique (32), composé d'un principe actif (molécule qui va guérir la zone malade) et un véhicule (vecteur) de taille nanométriques (milliardième de mètre).

Les nanomédicaments sont en partie constitués de nanomatériaux. Ils répondent donc aux définitions et aux normes déterminées par l'Union européenne.

2. Historique

Au début du XXème siècle, Paul Ehrlich, a développé le concept de la « *Magic Bullet* » : une « balle magique » qui permettrait de cibler et de tuer spécifiquement les germes responsables de pathologies sans nuire au corps lui-même.

Ces travaux ont conduit au développement et au concept de traitements ciblés et spécifiques.

Par la suite, l'exploration du domaine de l'infiniment petit a inspiré de nombreux scientifiques.

La théorie de Mr. Ehrlich est devenue une réalité grâce à la vectorisation de médicaments à l'aide des nanotechnologies. Le principe est d'associer le principe actif à un nano vecteur qui a pour rôle d'encapsuler et de véhiculer efficacement un principe actif vers la cible souhaitée.

- En 1972, les premiers liposomes ont été utilisés pour le transport de principes actifs dans le sang par G. Gregoriadis.

- En 1977, Patrick Couvreur a développé des nano sphères à base de polymères poly ou PACA qui pourraient aujourd'hui contribuer à diversifier notre arsenal thérapeutique.

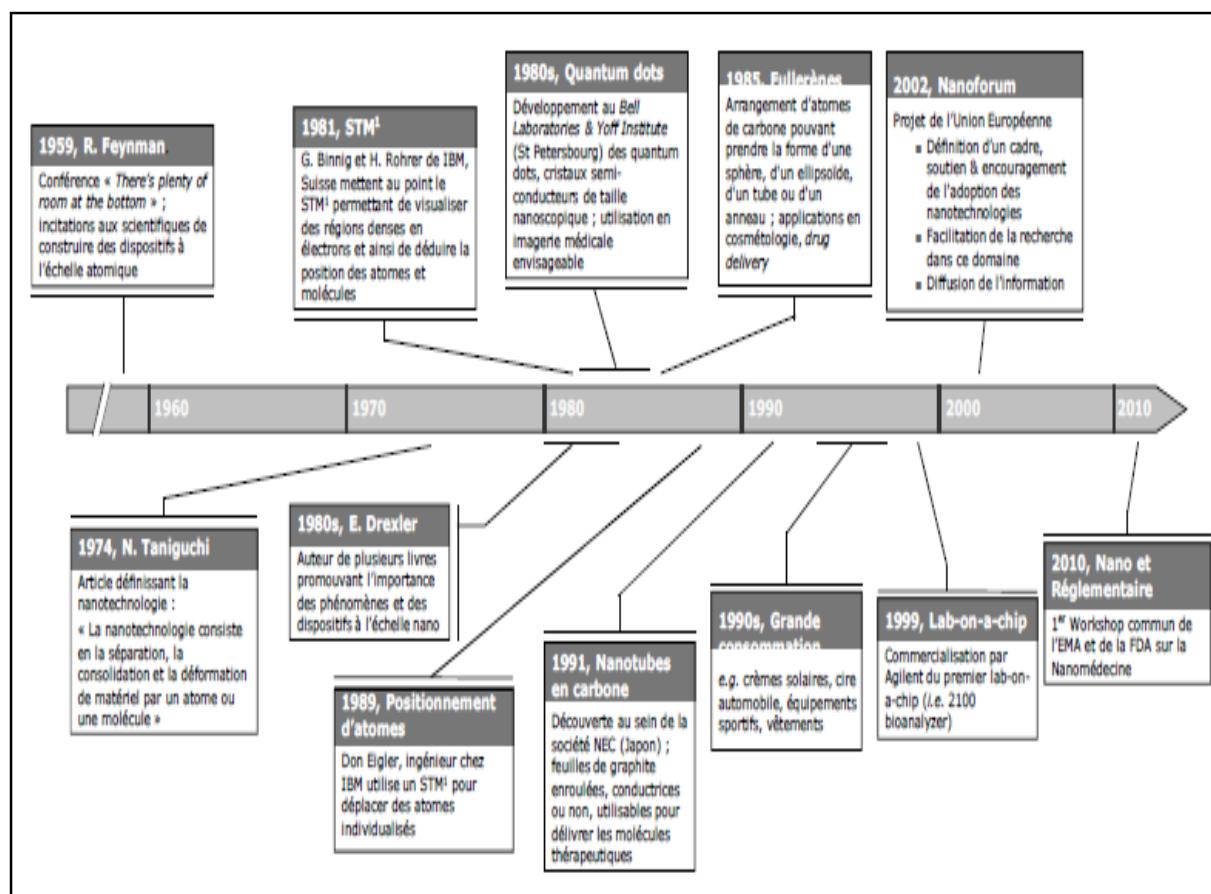


Figure 10 : Dates clés de l'histoire des nano médicaments. (34)

3. La vectorisation de médicament

Pour qu'un médicament soit efficace, il doit pouvoir pénétrer les barrières physiologiques et atteindre le tissu ou organe malade dans la même quantité administrée au départ et sans perdre son activité pharmacologique. Ensuite, une fois que la cible est atteinte, le médicament doit agir uniquement au niveau des cellules malades, sans avoir un effet sur les cellules saines. Grâce à l'augmentation de la concentration du médicament dans la cible et la diminution des effets indésirables dose-dépendants. Ce principe est connu sous le nom de vectorisation, ou ciblage du médicament. Dans le cas de nanoparticules, pour qu'elles puissent effectivement transporter le principe actif jusqu'au tissu ciblé, elles doivent pouvoir rester dans la circulation pendant longtemps sans être éliminées. (35)

3.1. Types de ciblage

A une taille micrométrique l'administration des suspensions pharmaceutiques par voie intraveineuse peut entraîner des risques d'embolie. A l'opposé, la conception de suspensions nano particulières permet de les adresser de manière spécifique vers les sites de lésions.

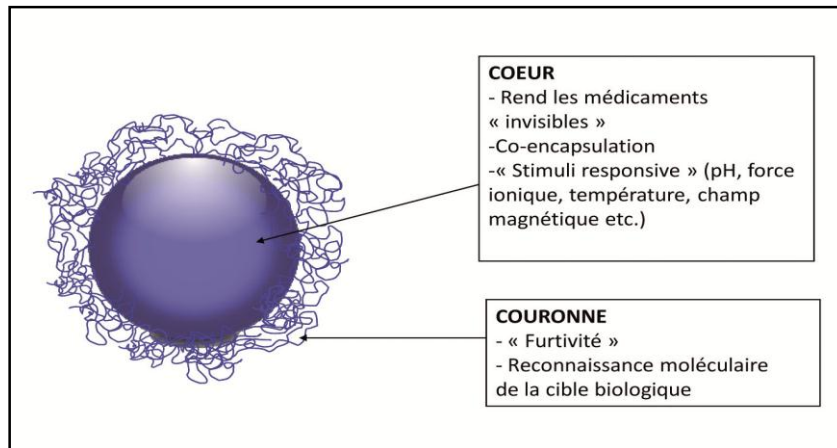


Figure11: Cœur et la couronne constituant les nanovecteurs

Cet acheminement peut résulter de deux types de ciblage : passif ou actif.

Ciblage passif : Dans ce type de ciblage, les particules circulent dans le sang, entrent dans leurs cibles sans qu'on n'ait rien besoin de faire, il utilise directement les propriétés intrinsèques des nanoparticules (le poids, la taille, l'effet EPR).

- **Ciblage actif :** Ce type de ciblage consiste à inclure un ligand ou un anticorps sur la nanoparticule spécifique d'une cible dans l'organisme.

Certaines cellules cibles sur expriment de nombreux récepteurs par rapport aux cellules saines. La fonctionnalisation des NPs par des ligands qui vont interagir avec leurs récepteurs correspondants permet de faciliter leur internalisation dans les cellules cibles.

Le ciblage par les nano-vecteurs de la 3ème génération (voir annexe I) implique d'utiliser un matériau constitutif de la nanoparticule permettant de fixer facilement et de manière durable la molécule d'adressage.

3.2 Nano-vecteurs

Les nano-vecteurs, également appelés nano-objets, sont des particules organiques ou inorganiques, dont au moins une des trois dimensions est inférieure à 100 nm (généralement de taille similaire à une protéine), employées dans la fabrication des produits d'hygiène, cosmétique, médicaments ou les dispositifs médicaux, 50 % des produits sont déclarés contenant des nanoparticules mais sans aucune information sur leur nature (manque de référence).

Parmi les nanoparticules identifiées, 41 % sont de nature inorganique, et ce sont les nanoparticules d'argent (Ag) qui sont les plus utilisées, suivies de celles de dioxyde de titane TiO_2 , puis de la silice SiO_2 . Quelques applications avec des nanoparticules contenant de l'oxyde de zinc (ZnO) ou de l'or (Au) sont également citées.

4 % des nanoparticules sont carbonées. (36)

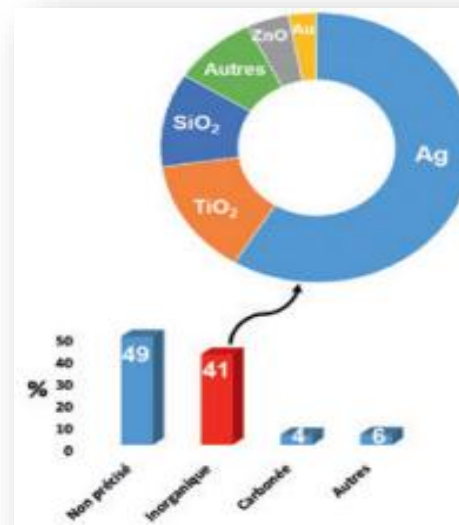


Figure 12 : Pourcentage des nanoparticules utilisées(36)

Parmi les nano-objets les plus représentatifs, on peut citer les nanoparticules de silice méso poreuse (Figure 13E), des quantum dots (Figure 13G), les nanoparticules d'or et ferromagnétique (Figure 13F), les liposomes, les micelles, les dendrimères, les nanocristaux de cellulose, ou encore les nanotubes de carbone (figure 13H).

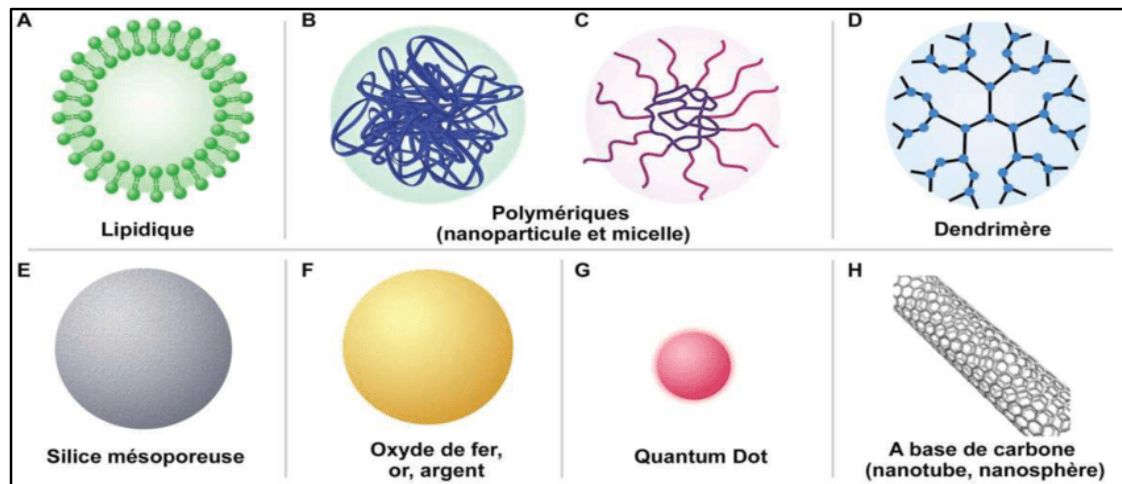


Figure 13 : Principaux nano-objets utilisés en tant que vecteurs (37)

- Les Types des nanovecteurs sont détaillés dans l'annexe I.

4. Nanomédicaments dans le corps humain

4.1. Pharmacocinétiques des nanomédicaments

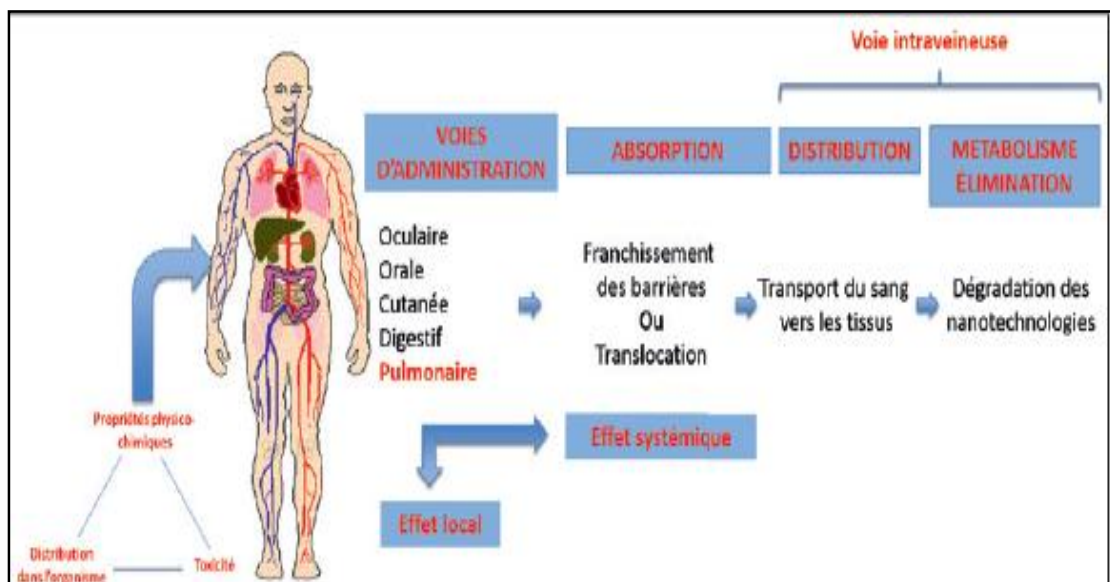


Figure 14 : Pharmacocinétique des nanomédicaments.(38)

4.1.1. Administration

Les voies d'administration des nanomédicaments sont très variables. Bien que la plupart des formulations sur le marché aient été envisagées pour la voie parentérale (particulièrement la voie intraveineuse), ils peuvent aussi être administrés par voie oculaire, orale, cutanée, digestive, nasale ou pulmonaire (pour ces dernières voies, les nanomédicaments peuvent être retenus localement et libérer la substance active in situ). (38)

4.1.2. Absorption et distribution

Le corps humain possède cependant des barrières qui ne sont pas toujours infranchissables. Une certaine quantité de nanoparticules pourra subir un phénomène d'absorption correspondant au franchissement de ces barrières, et cela au niveau des poumons et le tube digestif qui possèdent une grande surface favorisant l'absorption. Une fois dans le sang, leur distribution vers les tissus dépend de leur durée de vie dans le compartiment sanguin. Celle-ci est fonction de l'adsorption des protéines et plus précisément de ce qu'on appelle l'opsonisation.

L'action du médicament passe d'un effet local à un effet systémique puisque les particules se retrouvent dans le sang et seront ensuite transportées vers les tissus.

- Quand le nanomédicament est directement administré par voie intraveineuse, la phase d'absorption est absente et les particules se distribuent directement dans les tissus accessibles. Les propriétés physicochimiques des nanomédicaments conditionnent leur distribution dans l'organisme.

4.1.3 Métabolisme

Il existe peu d'études sur la métabolisation des nanomédicaments nanoparticulaires, la plupart des nanoparticules ne sont pas métabolisées. En revanche, certaines d'entre-elles peuvent adsorber des substances à leur surface. Ces dernières peuvent être métabolisées séparément après leur clivage, il n'existe pas d'indication d'une dégradation claire de nanoparticules de fullerènes et de silice (39) et des nanotubes de carbone (semblent rester intacts dans les urines de souris). (40)

A l'inverse, quelques études ont reporté un métabolisme des nanoparticules :

- Chez les rats exposés à des oxydes de fer supraparamagnétiques contenant des nanoparticules de magnétite dextran, du fer non supraparamagnétique a été relâché (41).
- Les nanotubes de carbone à simple paroi (SWCNT) avec leur surface carbonylée subissent une dégradation (sous 90 jours) dans un milieu simulant l'action phagolysosomique conduisant à une réduction de la longueur et de l'accumulation de ces nanoparticules. Ces nanotubes, traités avec de l'ozone ou encore modifiés par des composés aryl-sulfonés ne se dégradent pas sous l'action phagolysosomique.

4.1.4. Elimination

L'élimination des produits de dégradation s'effectue par filtration glomérulaire au niveau des urines ou des fèces après passage par le foie et excrétion biliaire.

Cependant dans certains cas, les nanoparticules de très faible diamètre (<5 nm) sont éliminées intactes.

L'opsonisation entraîne deux types de comportements : une élimination rapide par le système immunitaire dans le cas d'une adsorption importante, ou une longue circulation dans le sang si la surface des nanoparticules est conçue de manière à repousser les opsonines. (42)

4. Mécanisme d'action des nanomédicaments

Tout d'abord, l'encapsulation d'un médicament fragile dans un nano-vecteur permet une double protection, du principe actif vis-à-vis des enzymes dégradatifs de l'organisme et de l'organisme vis-à-vis de l'action éventuellement délétère du principe actif. (43)

Ensuite, la molécule active est envoyée spécifiquement vers sa cible biologique, car la surface du nanomédicament est traitée de façon à ne reconnaître spécifiquement que les marqueurs (récepteurs, antigènes) présents à la surface des cellules ou tissus malades. On peut, par exemple, utiliser la biotine ou l'acide folique, pour orienter des nanoparticules de manière sélective vers les cellules tumorales dont la membrane contient beaucoup de récepteurs de ces vitamines, à la différence de celle des cellules saines. (43)

Enfin, une fois qu'il a atteint son site d'action, le nano-vecteur peut alors procéder à la libération de son contenu. Sa biodégradation chimique ou enzymatique résulte alors d'un stimulus soit endogène (diminution du pH ou présence d'enzymes spécifiques au sein des tissus cancéreux), soit exogène par augmentation locale de température ou par l'application d'un champ magnétique extracorporel, d'ultrasons ou de photons capables de déstructurer le nanovecteur ou d'en modifier l'organisation supramoléculaire. (43)

- **Pour une meilleure tolérance :**

Il est possible d'introduire dans le même nanomédicament un agent thérapeutique et un agent d'imagerie : la « théranostique », encore au stade expérimental, devrait permettre non seulement de traiter le patient mais aussi d'évaluer l'efficacité du traitement, ouvrant la porte à une médecine personnalisée.

La vectorisation d'agents antimicrobiens à l'intérieur de cellules infectées est aussi un moyen d'éradiquer les infections intracellulaires et de contourner certains mécanismes de résistance aux antibiotiques. (43)

6. Nanomédicaments reconnus

6.1. Ferrumoxide

C'est une solution aqueuse colloïdale de particules super paramagnétiques d'oxyde de fer (superparamagnetic iron oxide nanoparticles : SPION) associé à du dextrane pour administration intraveineuse. Ces particules ont un diamètre d'environ 5nm, mais leur surface est modifiée avec du dextrane en tant que produit de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique, ce qui augmente leur diamètre hydrodynamique à 150 nm. (35)

NB : Les particules magnétiques (oxyde de fer) sont désignées par le terme SPIO lorsque leur taille est comprise entre 50 et 500 nm et USPIO (Ultra small SuperParamagnetic Iron Oxide) si leur diamètre est inférieur à 50nm.

6.2. Ferumoxytol

C'est un produit de remplacement du fer, composé d'une magnétite non stœchiométrique (oxyde de fer super paramagnétique) enrobée de poly-glucose sorbitol carboxy-méthyl-éther.

Il se présente sous forme de flacons uni doses (44), indiqué pour le traitement de l'anémie ferrique chez les patients adultes insuffisants rénaux ayant :

- Une intolérance au fer oral
- Une maladie rénale chronique (IRC)
- Une réponse insatisfaisante au fer oral

Ce médicament libère du fer à l'intérieur des macrophages. De cette façon, le fer entre soit dans le « pool » intracellulaire de fer, soit il est transféré vers la transferrine plasmatique.

6.3. Sirolimus

Le sirolimus est un agent immunosuppresseur. On l'utilise normalement de façon concomitante avec des médicaments corticostéroïdes et de la cyclosporine pour prévenir le rejet des greffes de reins. Ensemble, ces médicaments dépriment le système immunitaire, les défenses naturelles de l'organisme ; autrement dit, ils en réduisent l'efficacité. Le sirolimus agit en empêchant la formation de certaines cellules (globules blancs) qui seraient normalement susceptibles d'attaquer l'organe greffé. (45)

- Mode d'action :

Le Sirolimus inhibe l'activation des LT en bloquant la transduction des signaux intracellulaire après liaison à une protéine cytosolique spécifique FKBP12, le complexe Sirolimus-FKBP12 inhibe l'activation de la protéine cible mTOR qui est une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire, ce qui bloquera plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux entraînant l'inhibition de l'activation lymphocytaire à l'origine d'une immunosuppression. (46)

Les autres nanomédicaments à base de minéraux sont détaillés dans l'annexe II

7. Nanoparticules minérales

Les minéraux sont plus complexes qu'on ne le pensait en raison de la découverte que leurs propriétés chimiques varient en fonction de la taille des particules lorsqu'elles sont plus petites, dans au moins une dimension, que quelques nanomètres, jusqu'à peut-être plusieurs dizaines de nanomètres. Ces variations sont très probablement dues, au moins en partie, aux différences de structure atomique, ainsi qu'à la forme cristalline et à leurs propriétés physico-chimiques.

7.1 Nanoparticules de dioxyde de titane

7.1.1 Présentation du minéral

Le dioxyde de titane est un additif minéral qui appartient à la famille des oxydes métalliques de transition, de numéro atomique $Z = 22$, sa structure électronique est $[\text{Ar}] 3d^2 4s^2$. (47)

Il est utilisé par l'Homme depuis de nombreux siècles, principalement sous forme de pigment. L'essor de la nanotechnologie a permis de découvrir de nouvelles propriétés propres aux éléments sous forme nano particulaire, d'où la naissance des nanoparticules de dioxyde de titane.

7.1.2. Propriétés des nanoparticules de dioxyde de titane

Le dioxyde de titane possède différentes caractéristiques uniques qui le rendent idéal pour de nombreuses applications.

Dans les derniers temps, cette nanoparticule a suscité beaucoup d'attention vu sa stabilité chimique, sa non toxicité, son faible coût, et d'autres propriétés avantageuses comme son indice de réfraction élevé. (48)

La modification de sa taille conduit à l'apparition de propriétés physico-chimiques qui trouvent des applications dans de nombreux domaines telle que la construction, les médicaments, la cosmétologie ainsi comme additif alimentaire (E171).

Les propriétés des nanoparticules de titane sont représentées dans les tableaux suivants :

Tableau II : Propriétés physiques des nanoparticules de TiO_2

Propriétés	
Point de fusion	1 843 °C
Point d'ébullition	2 792 °C
Etat physique	Solide
Solubilité dans l'eau	Insoluble

Tableau III : Autres propriétés des nanoparticules de TiO_2

Propriétés	
Activité photo catalytique sous rayonnement UV	Grâce à cette dernière, il représente une solution de purification environnementale efficace pour les différents types de revêtements protecteurs, pour la stérilisation et les surfaces anti-condensation, et même dans le cadre de thérapies contre le cancer
Blanc éclatant	Une substance d'une blancheur sans égale grâce à sa capacité à absorber les UV, avec un fort pouvoir colorant et opacifiant et un brillant unique
Résistant	Sa stabilité sous l'effet de la chaleur, de la lumière et des intempéries, évite la dégradation des peintures et des films, ainsi que la fragilisation des plastiques.
Protecteur	En raison de sa capacité à diffuser et à absorber les rayonnements UV, le TiO_2 est un ingrédient essentiel des crèmes solaires, lui permettant de protéger la peau des rayonnements UV nocifs et cancérogènes.

7.1.3. Types de nanoparticules de TiO_2 et domaines d'application :

7.1.3.1 Différentes formes nanoparticulaires du TiO_2 :

A l'échelle du nanomètre, le TiO_2 peut se présenter sous une grande variété de formes, qui varient selon la structure cristalline, la taille, la morphologie et la présence d'un enrobage ou non.

En ce qui concerne la morphologie à l'échelle nanométrique, les différentes formes géométriques de TiO_2 peuvent être les suivantes (figure15) :

- Nanotubes (A).
- Sphères (B).
- Nanofils (C).
- Nanoparticules (D).

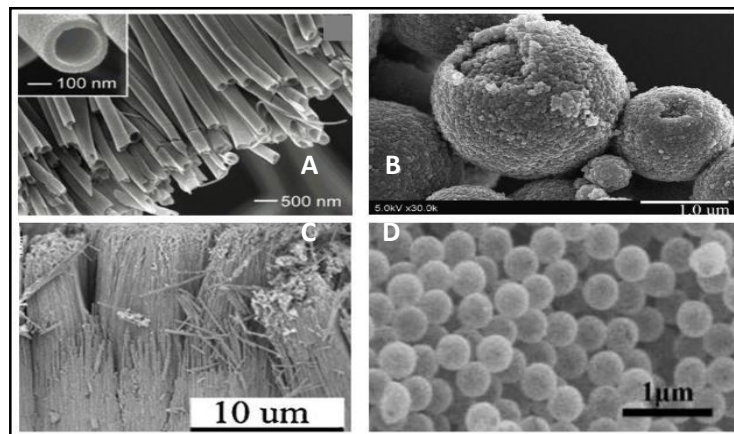


Figure 15 : Formes géométriques de TiO_2 . (49)

Quant à la composition, que ce soit à l'état naturel ou artificiel, à l'instar de sa forme microscopique, la forme nanoparticulaire du TiO_2 a de nombreux polymorphes. Les principaux sont :

- L'anatase.
- Le rutile
- La brookite

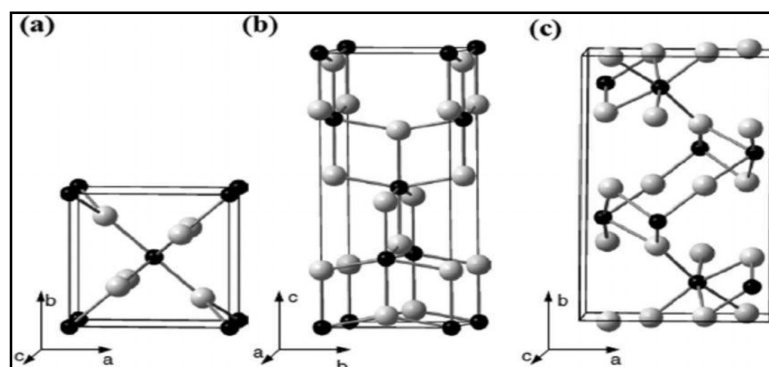


Figure16 : Structure cristallographique de (a) rutile, (b) anatase, (c) brookite(50)

7.1.3.2. Domaines d'application des nanoparticules de TiO_2 :

Les nanoparticules de TiO_2 ont de nombreuses applications dans divers secteurs d'activité, comme la construction, la cosmétologie et le textile, qui sont les plus importants, mais on les trouve aussi dans l'alimentation, l'automobile ou encore le traitement d'air. (51)

- Dans le domaine biomédical:

Le TiO_2 a de nombreuses fonctions essentielles à toutes les étapes du cycle de vie des médicaments, qu'il s'agisse de protéger leurs ingrédients ou de faciliter leur identification et leur usage. En un siècle, ses propriétés uniques l'ont rendu indispensable aux yeux des fabricants, et les plus grands chercheurs ne cessent de découvrir de nouvelles applications pour ce fabuleux minéral.

➤ Le tableau suivant illustre quelques applications de cette NP :

Tableau IV : Applications et rôle de TiO_2 dans les médicaments (52)

Pigment	Que ce soit en accentuant la blancheur ou en rehaussant l'intensité des autres couleurs, le TiO_2 rend les comprimés plus facilement reconnaissables pour les professionnels de santé comme pour les patients.
Revêtement	Dans ce contexte, le TiO_2 est un composant essentiel du revêtement protecteur permettant de préserver la sécurité, l'efficacité et la qualité de l'ingrédient actif du médicament, et contribue à sa durée de conservation.
Conditionnement	En raison de sa capacité à réfracter la lumière et à absorber les rayons UV, le TiO_2 est couramment utilisé dans les emballages de médicaments pour maintenir leur durée de conservation et empêcher toute dégradation prématurée due à l'humidité, la chaleur ou la lumière. On l'utilise fréquemment dans les films protecteurs des plaquettes de comprimés, ainsi que dans les emballages extérieurs en carton.

- Médicaments reconnus

Une étude de l'UFC-Que Choisir a montré que 4 000 médicaments contiennent TiO_2 . Il n'y joue pas de rôle thérapeutique. Il s'agit d'un excipient, qui contribue uniquement à la forme du médicament. (53) On le trouve présent dans des médicaments très consommés qui sont bien détaillés dans l'annexe III. (54)

Le dioxyde de titane est mentionné sur la notice du médicament par l'appellation E171, entre 16 et 44% se trouve sous forme nanométrique, or la loi n'impose pas aux fabricants de faire apparaître la mention [nano], contrairement aux denrées alimentaires et aux cosmétiques.

7.2. Oxyde de fer

7.2.1 Présentation du minéral :

Le fer est d'une grande importance dans la vie de l'homme et dans tout l'univers. C'est un élément de transition de numéro atomique $Z = 26$. Sa structure électronique est $[\text{Ar}] 3d^6 4s^2$ et il est caractérisé par deux degrés d'oxydation stables +II et +III. (55)

Les nanoparticules d'oxyde de fer sont d'excellents exemples de l'intérêt de diminuer la taille pour accéder à des propriétés d'usages nouvelles ou améliorées. Les diverses propriétés des nanoparticules d'oxyde de fer (magnétique, électrique, optique et réactivité) permettent une large gamme de domaines d'applications.

7.2.2. Propriétés des nanoparticules de l'oxyde de fer

Les NPS d'oxydes de fer sont de bons conducteurs d'électricité. Les propriétés physico-chimiques et magnétiques sont montrées dans les tableaux 5 et 6.

Tableau V: Propriétés physico-chimiques de l'oxyde de fer (56)

Oxyde de fer	Couleur	Masse molaire (g.mol^{-1})	Température de fusion ($^{\circ}\text{C}$)	Masse volumique (Kg.m^{-3})
Hématite	Rouge à noir	160	1350	5260
Magnétite	Noir	232	1583	5180
Maghémite	Marron	160	1597	4870

Tableau VI : Propriétés magnétiques des nanoparticules d'oxyde de fer en fonction de leur taille. (57)

Propriétés magnétiques	Taille des nanoparticules	Stabilité du moment magnétique à température physiologique
Superparamagnétiques	< 20nm	Instable
Ferrimagnétiques	>20nm	Stable
Multi-domaines	=80nm	Peu stable

7.2.3. Types de nanoparticules d'oxyde de fer et domaines d'utilisations

7.2.3.1. Différentes formes nano particulières du dioxyde de fer

- La wustite FeO .
- La magnétite Fe_3O_4 .
- L'hématite Fe_2O_3 .

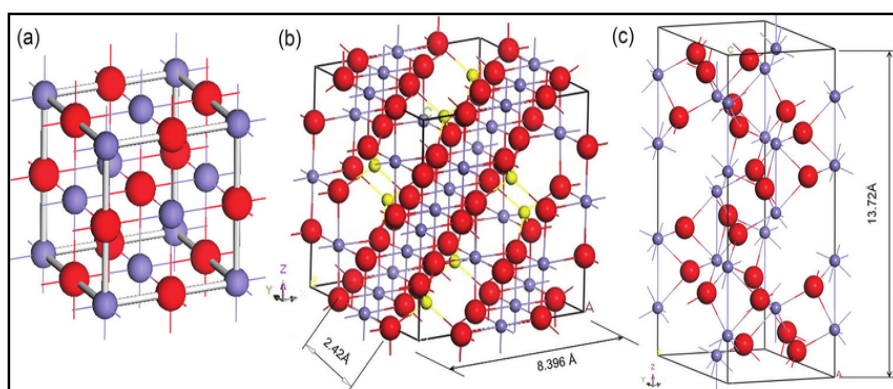


Figure17 : Structure cristallographique de (a) wustite, (b) magnétite, (c) hématite(58)

7.2.3.2. Domaines d'applications des nanoparticules d'oxyde de fer

Les nanoparticules d'oxyde de fer de type magnétite et maghémite ont des applications diverses que ce soit dans le traitement des eaux, la catalyse, les capteurs de gaz, la décoration et en cosmétologie.

- **Dans le domaine biomédical :**

Comme vecteurs biomédicaux, hyperthermie, imagerie par résonance magnétique. Ces nanoparticules sont utilisées dans ce domaine en raison de leur biocompatibilité et de leur faible toxicité pour le corps humain.

Elles sont utilisées comme :

- **Vecteurs biomédicaux :** Le fonctionnement de ces vecteurs consiste à délivrer, sous l'effet d'un champ magnétique, le médicament externe vers la zone à traiter où il sera libéré localement. Ceci permet de réduire la dose de médicament et d'éviter d'éventuels effets secondaires. L'application de particules possédant un comportement super paramagnétique permet d'avoir une stabilité de ces particules dans les vaisseaux sanguins à la température ambiante. (59)

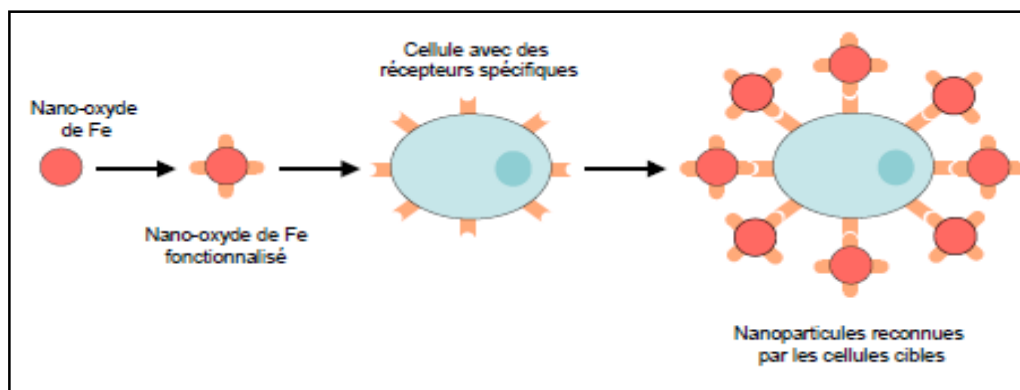


Figure 18 : Schéma illustrant la fonctionnalisation des nano-oxydes de fer et leur reconnaissance par des cellules cibles.(59)

- **Dans le traitement des tumeurs :** par hyperthermie locale induite par champs magnétique, qui permet de faire détruire par élévation de la température des tumeurs. Il est aussi possible de fonctionnaliser ces nanoparticules pour y adsorber des principes actifs. (60)

- **Agents de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

Les propriétés magnétiques des oxydes de fer permettent alors de suivre leur trajet dans l'organisme par IRM, voire même de le guider jusqu'à leur cible à l'aide d'un champ magnétique. Cette technique d'imagerie médicale permet d'observer les tissus mous du corps. Cependant, dans certains cas, le contraste de l'image est insuffisant pour différencier les zones saines des zones malades, d'où l'utilisation de ces agents de contraste. (61)

7.3. Silice minérale :

7.3.1 Présentation du minéral :

La silice ou dioxyde de silicium est un composé chimique de formule SiO_2 . C'est un minéral très abondant dans l'écorce terrestre, déclaré sous différentes appellations comme : "gel de silice", "silice amorphe de synthèse", et sous différentes formes comme : "silicate", "silane" (62).

Appartient à la famille des cristallogènes, de numéro atomique $Z=14$, sa structure électronique est $[\text{Ne}] 3s^2 3p^2$.

- **Nanoparticules mésoporeuses de silice (MSNP) :**

Elles sont en cours d'approbation par la FDA, elles sont capables d'encapsuler des composés insolubles, comme des principes actifs ou des colorants organiques pour une application en imagerie biomédicale ou en thérapie, possédant une méso porosité permettant l'encapsulation de principes actifs et le contrôle de leur libération.

- **Nanoparticules de silice amorphe :**

Elles occupent la deuxième position du registre R-Nano pour la quantité la plus importante de substances à l'état nano particulaire agréées, derrière le noir de carbone et devant le carbonate de calcium et le dioxyde de titane.

La taille des NPs et des pores sont modulables selon la voie de synthèse utilisée, afin d'obtenir une matrice parfaitement adaptée aux principes actifs à encapsuler.

- Un principe actif hydrophile pourra être encapsulé dans la matrice selon la taille et le volume de pores disponibles.
- Un principe actif hydrophobe pourra être encapsulé à la surface des pores de la NP de silice.

7.3.2. Propriétés des nanoparticules de silice :

Les nanoparticules de silice sont fabriquées par condensation de silanes pour former des nanoparticules composées d'un réseau amorphe de silicium et d'oxygène.

Elles sont caractérisées par :

- Une distribution étroite des tailles de pores (grande surface spécifique).
- Une dispersion dans les solvants polaires comme l'eau et l'éthanol.
- Une stabilité élevée.
- Une grande dureté d'où son utilisation comme agent renforçant.
- Une excellente biocompatibilité et disponibilité synthétique à grande échelle.
- Une faible toxicité.
- Une bonne dispensabilité et un ciblage spécifique du médicament au site, suite à la possibilité de modifier leurs surfaces.

7.3.3. Types de nanoparticules et domaines d'application :

7.3.3.1. Différentes formes nano particulières de silice :

La silice existe sous diverses formes, seule la silice cristalline présente des dangers pour la santé.

Tableau VII: Les différentes formes nano particulaire de la silice

Libres		Combinées à d'autres oxydes
Silice cristalline	Silice amorphe	Combiné à (Al_2O_3 , MgO , CaO , etc.) dans les silicates.
- Le quartz - La cristobalite - La tridymite	Celle que l'on trouve au Sahara : aucun problème pour la santé.	

7.3.3.2. Domaines d'application :

Les nanoparticules de silice ont des applications diverses que ce soit dans l'alimentation (additif alimentaire E551), les produits pharmaceutiques, le papier, la peinture, les semelles de chaussures, les pneumatiques, le dentifrice, la cosmétologie, etc.

- Dans le domaine biomédical:

Les nanoparticules de silice sont actuellement étudiées pour leurs applications en imagerie mais aussi en thérapie en les utilisant comme agent de vectorisation. En particulier la grande diversité de la chimie des silanes fait des nanoparticules de silice un candidat prometteur pour une délivrance ciblée, voire intracellulaire contrôlée.

Elles sont utilisées pour :

- Développer les sondes d'imagerie nanométriques.
- Développer des agents de contraste pour l'IRM.
- L'encapsulation de molécules photosensibles en raison de la diversité des synthèses permettant d'encapsuler un grand nombre de molécules.
- Servir comme système de libération de principes actifs.

7.4. Nanoparticules d'argent**7.4.1. Présentation du minéral**

Le nano-argent est un nanomatériau à base d'atomes d'argent qui est un métal de transition de numéro atomique $Z=47$, sa structure électronique est $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^1$. En solution liquide il porte le nom d'argent colloïdal.

- Argent colloïdal

C'est une solution liquide à base d'eau ultra pure distillée de haute qualité et de minuscules unités de molécules et d'ions d'argent (63), considéré comme un antibiotique naturel le plus puissant puisqu'il tue 650 microbes, virus, bactéries, champignons. Il n'a aucun effet secondaire connu et n'offre aucune interférence en présence d'autres médicaments. (64)

7.4.2. Propriétés des nanoparticules d'argent :

- Grande surface développée
- Puissant biocide pour divers micro-organismes.
- Efficacité élevée.
- Excellente conductivité, propriété utilisée en électronique.
- Propriétés anti mauvaises odeurs dans les produits de grande consommation.

7.4.3 Types de nanoparticules et domaine d'applications

7.4.3.1. Différentes formes nanoparticulaires d'argent

Les nanoparticules d'argent peuvent être agrégées, agglomérées ou encore colloïdales ayant une forme sphérique, triangulaire, cubique, pyramidale, tiges ou sous formes de cylindres.

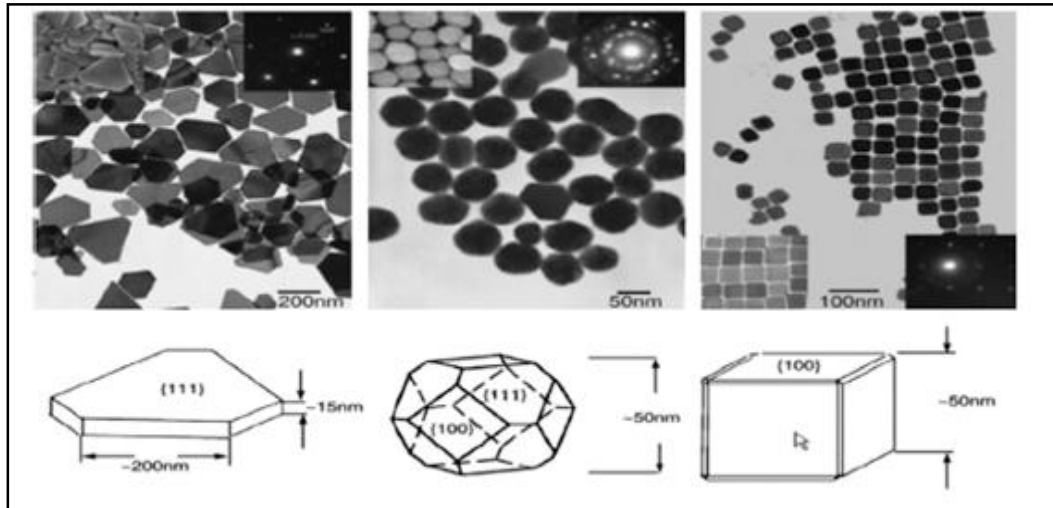


Figure 19 : Différentes formes de nanoparticule d'argent NP (triangulaires (à gauche), hémisphériques (moyen) et cubiques (à droite)). (65)

7.4.3.2 Domaine d'applications:

Les nanoparticules d'argent sont utilisées dans de nombreux domaines. Dans les produits de consommation alimentaire, textile et chaussures, traitement de l'eau, peinture et vernis, produits cosmétiques et d'hygiène, etc.

- Dans le domaine biomédical :

Les nanoparticules d'argent sont utilisées dans le milieu médical pour leurs effets antibactériens, elles sont :

- Introduites dans les pansements pour le traitement des brûlures afin de limiter la prolifération des germes pathogènes et pour améliorer la cicatrisation.
- Revêtent les cathéters, les tubes endotrachéaux, les valves cardio-vasculaires, les implants orthopédiques, les pacemakers pour limiter la formation de biofilm pathogène.

Dans le domaine paramédical, elles sont contenues dans :

- Les solutions nasales antiseptiques.

- Certains produits d'hygiène corporelle et buccale pour lutter contre les bactéries responsables des mauvaises odeurs.
- Les crèmes de soin pour le visage ou pour le corps.

Elles sont utilisées ainsi pour leurs propriétés antivirales contre le VIH, le virus de l'hépatite b et influenza.

7.5. Nanoparticules d'or :

7.5.1. Présentation du minéral :

Les NPs d'or (Au NP) sont des particules inorganiques inertes et biocompatibles de taille nanométrique (1 à 120 nm) à haute mono-dispersion, se composent d'un noyau d'or et d'un revêtement de surface. Également appelées or colloïdal ou colloïdes d'or.

➤ Or colloïdal :

L'or colloïdal est une suspension de nanoparticules d'or dans un milieu fluide qui peut être l'eau ou un gel.

7.5.2. Propriétés des nanoparticules d'or

Les nanoparticules d'or possèdent plusieurs propriétés :

- Très réactif : la taille des particules d'or a un effet remarquable sur leur réactivité. En effet, s'il est inerte à l'état massif, l'or peut devenir extrêmement réactif sous la forme de particules nanométriques. (66)
- Bonne biocompatibilité et biodisponibilité.
- Capacités de fonctionnalisation en surface par greffage de molécules soufrées.
- Propriétés optiques uniques, qui sont exploitées en nanomédecine pour la thérapie anticancéreuse et l'imagerie.
- Bon conducteur de chaleur et d'électricité et réflecteur d'infrarouge.
- chimiquement inerte et non toxique.

7.5.3. Types de nanoparticules et domaines d'applications :

7.5.3.1. Différentes formes nanoparticulaire d'or :

Les nanoparticules d'or sont différentes des particules elles-mêmes, elles sont de différentes tailles, présentant également simultanément des formes distinctes comme sub-octaédriques, sphériques, octaédriques, icosaédriques multiples torsadées, décaédriques multiples torsadées, tétraédriques, de forme irrégulière, nano-triangles, etc. (66)

7.5.2. Domaines d'application :

Les nanoparticules d'or sont des matériaux polyvalents avec une large gamme d'applications dans une variété de domaine, elles sont intégrées à des formulations cosmétiques ou alimentaires comme capteur colorimétrique, elles sont utilisées comme sondes pour la microscopie électronique à transmission, etc.

➤ **Dans le domaine biomédical:**

- En biologie pour l'imagerie et pour le diagnostic.
- Le transport de gène ou de cellules souches ainsi la vectorisation des substances actives (médicaments) vers des cibles pathogènes.
- Comme un anticancéreux : les nanoparticules hybrides contenant des nanoparticules d'or de plus petite taille (figure20) ont été testées pour traiter des cellules de cancer du sein en culture. En effet, l'addition de nanoparticules d'or permet d'augmenter l'efficacité d'imagerie et de thérapie photo-dynamique des nanoparticules anticancéreuses. Ces nanoparticules vont absorber la lumière excitatrice d'un laser infrarouge, transmettre leur énergie aux molécules qui les entourent et ainsi augmenter leur luminescence et leur potentiel de destruction. (67)

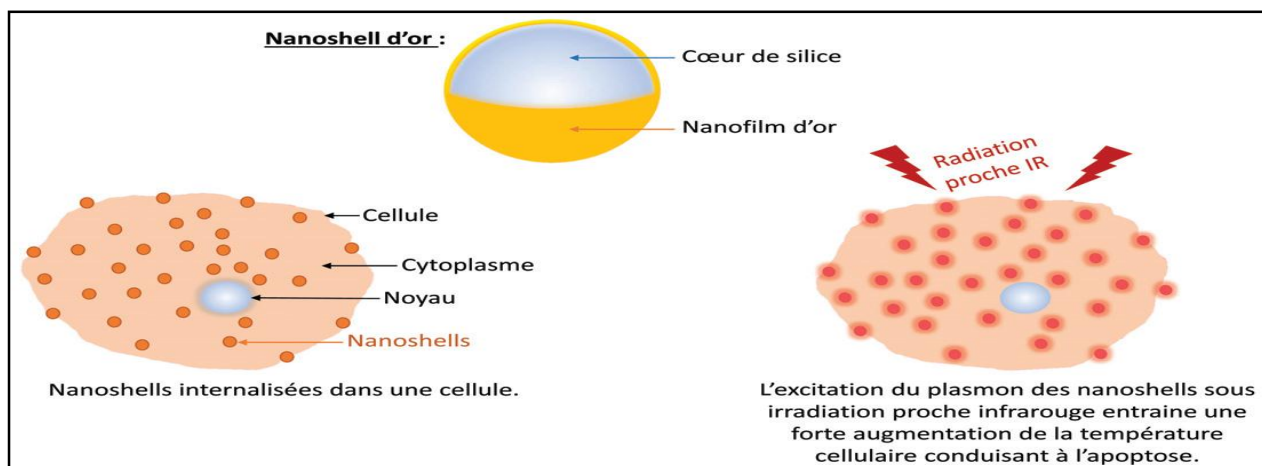


Figure 20 : Nanoparticules composites or/silice conçues pour absorber les radiations proches infrarouges.(67)

- Combinées à l'azidothymidine inhibant ainsi les premiers stades de la répllication virale (68) et au raltégravir donnant une bonne activité anti-VIH. (69)

7.6. Nanotubes de Carbone

7.6.1 Présentation

Les nanotubes de carbone (CNTs) sont des structures tubulaires uniques ou multi-murées effectuées à partir des feuilles de graphène qui ont été roulées et collées sur elles-mêmes. (70) Ayant ainsi une forme allotropique appartenant à la famille des fullerènes, ce sont les matériaux les plus résistant et durs.

7.6.2. Propriétés des nanotubes de carbone :

- Flexibilité : 100 fois plus résistants et 6 fois plus légers que l'acier.
- Très grande force de tension et de compression.
- Grande surface de contact avec l'air.
- Important pour les processus de catalyse chimique, de stockage de gaz et de filtrage.
- Très grande densité de courant par section.
- Conduction électrique meilleure que le cuivre à température ambiante.
- Très bonne conductivité thermique proche du diamant.

7.6.3. Types de nanoparticules et domaines d'application

7.6.3.1. Différentes formes nanoparticulaires du carbone

Le carbone existe sous diverses formes allotropiques :

- Diamant (a).
- Graphite (b).
- Lonsdaléite (c).
- Fullerène (d).
- Nanotube (e).
- Carbone amorphe (f).

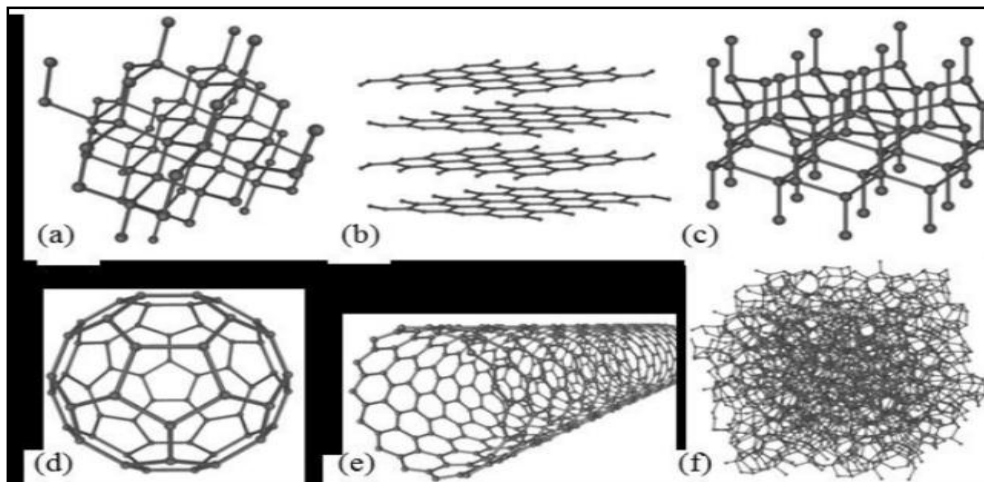


Figure 21 : Différentes variétés allotropiques du carbone.(71)

Structure cristallographique de (a) wustite, (b) magnétite, (c) hématite

7.6.3.2. Domaines d'application

Les nanotubes de carbone sont utilisés dans plusieurs domaines. En élaboration de nano composites de haute performance, polymères conducteur, textiles techniques, en aéronautique, équipements sportifs et en électronique...

Dans le domaine biomédical

- **Régénération osseuse :** Les nanotubes de carbone sont très intenses, raides, et flexible qui leur effectue une excellente alternative au titane ou aux échafaudages céramiques d'os. (72)
- **Régénération des neurones :** Les CNTs, sont d'excellents conducteurs d'électricité. Grâce à des modifications chimiques spécifiques, ces nanotubes de carbone ont été transformés en matériaux innovants capables de moduler l'activité des cellules nerveuses. Ils pourraient notamment être exploités pour réparer les lésions nerveuses. (73)
- **Distribution de médicament :** les nanotubes de carbone (CNT) se sont imposés comme un nouvel outil alternatif et efficace pour le transport et la translocation de molécules thérapeutiques. Les NTC peuvent être fonctionnalisés avec des peptides bioactifs, des protéines, des acides nucléiques et des médicaments, et utilisés pour livrer leurs cargaisons aux cellules et aux organes. (74)

7.7 Carbonate de calcium :

Il existe sous forme de quantum dots, qui sont des nanocristaux semi-conducteurs, appelés aussi points quantiques. Ils ont une structure de noyau-enveloppe. Ils sont devenus indispensables dans le domaine de la recherche biomédicale, surtout dans l'imagerie et la détection par fluorescence, grâce à des propriétés optiques assez uniques.

L'application médicale des « quantum dots » de façon générale est actuellement la vectorisation traçable du médicament, parce qu'ils sont capables de suivre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des molécules portées par le « quantum dots », et cela avec le noyau de la particule portant la molécule active, et des ligands sur l'enveloppe pour permettre le ciblage. Grâce aux signaux émis par eux, il est possible de suivre le transit des médicaments en temps réel, ce qui est un plus par rapport aux autres nanoparticules. (75)

7.7.1. Présentation de minéral

Le carbonate de calcium fait partie des minéraux les plus abondants sur terre et représente environ 4 % de la croûte terrestre. (76) Le nano carbonate de calcium dérivé du CO₂ fait référence à un carbonate de calcium précipité ultra-fin avec un diamètre de particule moyen inférieur à 100 nanomètres. (77)

7.7.1.2. Propriétés

- Particules de forme compacte
- Inodore
- Conductivité thermique
- Insoluble dans l'eau
- Dureté moyenne
- Brillance élevée

7.7.1.3. Types de nanoparticules et domaines d'application:**7.7.1.3.1 Les formes nanoparticulaires du carbonate de calcium :**

Les nanoparticules de carbonate de calcium se trouvent sous un très grand nombre de formes quelles soient naturelle ou précipitée.

Le carbonate de calcium précipité :

- La calcite
- La vatérite
- L'aragonite.

Le carbonate de calcium naturel :

- Calcaire massifs
- Craies
- Marbres

Il existe aussi des formes apparentées, notamment deux hydrates ($\text{CaCO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{CaCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) et une forme amorphe (CCA).

7.7.1.3.2 Domaines d'applications

Le carbonate de calcium sous forme nano particulaire est un additif multifonctionnel, en effet il est utilisé dans de nombreux domaines. Dans le papier, il augmente la blancheur, l'opacité, dans le dentifrice. On l'utilise également dans les peintures, les mastics, et dans le domaine des polymères...

Dans le domaine biomédical

- **Agent antimicrobien :** Les nanomatériaux verts comme le CaCO_3 ont un antibiotique qui pourrait être directement phagocyté par les microbes intracellulaires, héberger et maintenir l'antibiotique de libération contre les microbes intracellulaires avant de développer une résistance d'où leurs utilisations dans le traitement des maladies infectieuses.

- **Nanoporteurs des médicaments** : Le CaCO_3 est profilé dans des médicaments contrôlés.
- Voici un tableau illustrant l'utilisation des NPs comme vecteur d'administration des médicaments. (78)

Tableau VIII : Etudes rapportées sur l'utilisation des Nps de CaCO_3 comme vecteur d'administration des médicaments.(78)

Nanoparticules de CaCO_3	NPs de 5-fluorouracile 5-FU- CaCO_3	NPs de Doxorubicine DOX- CaCO_3
Méthodes de préparation	Top-Down Broyage à billes	Huile dans l'eau en utilisant un homogéné de haute pression.
Caractères physico-chimiques	- Poreux - Très cristallin - Taille allant de 10 à 60 nm	- Nature poreuse - Taille moyenne de 35 nm à 60 nm
Gamme de traitement	Cible médicamenteuse	
Découvertes majeures	Ces nanocristaux de carbonate de calcium délivrent des thérapies médicamenteuses sensibles au pH, ils sont capables de livrer des médicaments anticancéreux sélectivement aux cellules cancéreuses avec une spécificité élevée obtenant ainsi une efficacité sans induire de toxicité.	

8. Application des nanoparticules minérales en oncologie

Les progrès en nanotechnologie suscitent l'espoir de nouveaux traitements du cancer, plus efficaces, mieux ciblés et mieux tolérés. Les nanoparticules, de par leur taille, leurs propriétés physiques et leurs interactions avec les tissus vivants, peuvent répondre à certains critères et se concentrer à un endroit précis de l'organisme. (79)

8.1. Principes d'action des nanoparticules

Les nanoparticules peuvent être utilisées selon les principes suivants :

- a) la délivrance ciblée de molécules thérapeutiques.
- b) l'exploitation de caractéristiques propres aux nanoparticules pour la thérapie. (79)

La nouvelle stratégie est plus ciblée, basée sur des médicaments dirigés spécifiquement contre les altérations moléculaires responsables de cancers, et administrés spécifiquement au site tumoral plutôt que de manière généralisée.

Les propriétés physiques des nanoparticules minérales sont particulièrement adaptées au développement de stratégies innovantes pour la médecine. Elles constituent de petits «chevaux de Troie » permettant de transporter jusqu'à la tumeur, des agents cytotoxiques améliorant considérablement leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

8.2. Niveaux de ciblage de la nanotechnologie

La nanotechnologie offre la possibilité d'un ciblage à deux niveaux :

➤ **Le ciblage moléculaire :**

Consiste à concevoir des médicaments capables d'interagir spécifiquement avec une cible moléculaire pour neutraliser son action.

➤ **Le ciblage cellulaire :**

Consiste à diriger l'agent thérapeutique vers un récepteur spécifiquement exprimé à la surface des cellules cancéreuses.

8.3. Exemples des nanoparticules minérales utilisées en oncologie : cas des nanoparticules d'or

Les nanoparticules d'or, décorées en surface par des oligonucléotides portant un groupement aminé terminal libre condensé à un complexe du platine (IV). L'activité de ces nanoparticules a été évaluée *in vitro* sur des lignées cellulaires.

Concernant l'administration des médicaments, ils présentent une bonne pénétration cellulaire, une faible toxicité, et une protection des principes actifs vis-à-vis de la dégradation.

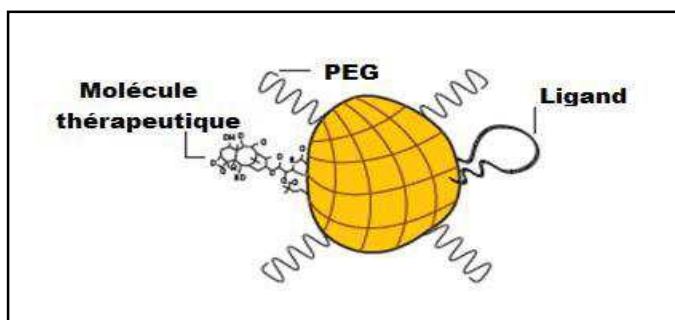


Figure 22 : Représentation d'une nanoparticule d'or transportant une molécule thérapeutique.

De PEG et un ligand y sont greffés. (80)

Les nanoparticules d'or sont 2 à 10 fois plus actives que le Cis-platine sur toutes les lignées, en raison d'une meilleure pénétration cellulaire et d'une meilleure biodisponibilité. (80)

D'autres nanoparticules d'or ou d'argent sur lesquelles sont greffées des molécules thérapeutiques ont été proposées pour le traitement topique des maladies dermiques comme le psoriasis ou le cancer.

9. Nanotoxicité

En général, lorsque l'on étudie la toxicité d'un médicament nanoparticulaire, on investigate la toxicité de la formulation entière, et non pas celle des nanoparticules toutes seules. Ceci signifie que l'on ne discrimine pas entre la toxicité du principe actif et celle de la nanoparticule. Il est important d'évaluer la toxicité de la nanoparticule « vide » (sans PA), surtout dans le cas des nanoparticules peu ou pas biodégradables (car elles présentent un risque d'accumulation dans l'organisme, pouvant conduire en des réactions inflammatoires). (81)

En effet, plusieurs éléments doivent être pris en compte dans l'utilisation d'un médicament à base de nanoparticules à savoir :

La surface de contact : Les nanoparticules sont développées précisément à cause de leur petite taille, permettant d'avoir une surface importante. Cette surface est en contact avec les tissus de l'organisme, et elle est le déterminant principal de la force de la réponse pharmacologique, par conséquent son effet toxicologique peut aussi être important. Les mêmes caractéristiques qui font que les nanoparticules ont une réactivité unique, vont aussi avoir un impact sur la toxicité. (82)

Les propriétés physico-chimiques : Les nanoparticules ont des propriétés physico-chimiques différentes de celles des particules de plus grande taille, ce qui peut être à l'origine d'une distribution différente dans le corps, un passage à travers la barrière hémato-encéphalique, ou déclencher la coagulation du sang dans les vaisseaux. (82)

9.1. Impacts des nanoparticules en fonction des voies d'administration

L'effet toxicologique dépend non seulement de la dose administrée et de la nature de la nanoparticule, mais aussi de la voie d'administration (83), ce qui est illustré dans la figure suivante :

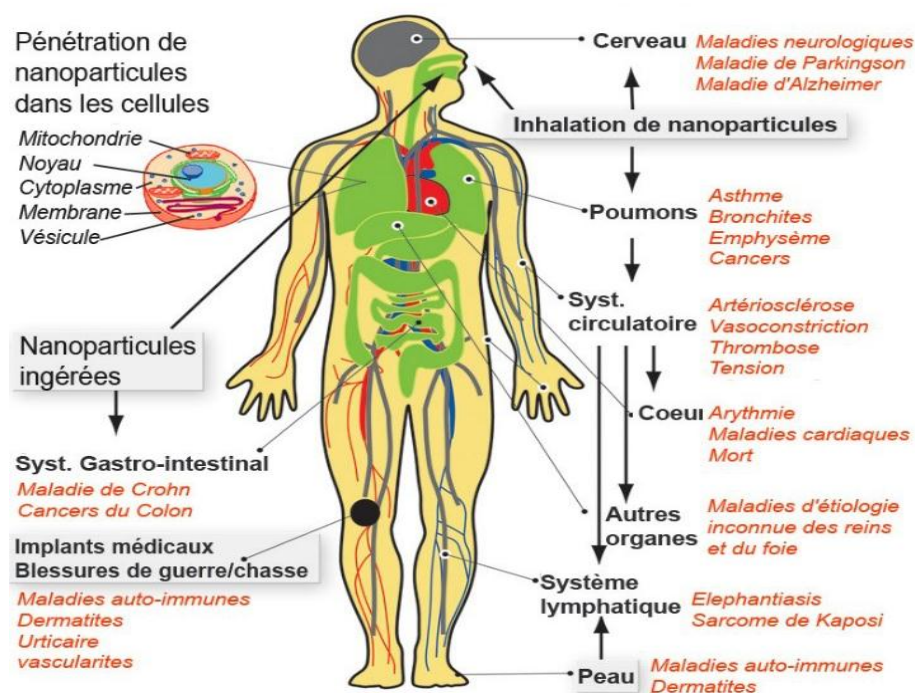


Figure23 : Risques des nanoparticules sur la santé selon les voies d'administration (83)

Par la suite, la toxicité sur chacun des organes illustrés sur la figure sera détaillée. L'accent sera mis sur les particules non-biodégradables, qui risquent d'engendrer plus d'effets toxiques en raison de leur accumulation.

9.1.1 Poumon :

Les types de nanoparticules étudiées d'un point de vue toxicologique au niveau des poumons sont principalement les nanotubes de carbone, les nanoparticules de silice et les nanoparticules d'argent. (20)

Tableau IX : Impacts des nanoparticules au niveau des poumons

Nanoparticules	Risques sur la santé
Les nanotubes de carbone	Etudiés pour leur utilisation potentielle dans les domaines de la vectorisation ou la thérapie photodynamique. Des études ont démontré une cytotoxicité. Elles peuvent conduire à des pathologies pulmonaires inflammatoires, telles que granulomes épithélioïdes et des inflammations interstitielles. Il est estimé que ces effets viennent de l'agrégation et l'accumulation des nanotubes dans les poumons.
La silice	Considérée comme étant non-dangereuse à des quantités modérées (< 20 µg/ml). Un potentiel d'agglomération à une concentration de 25 µg/ml, et une cytotoxicité dose-dépendante à 50 µg/ml.
L'argent	Pour les toxicités aiguës, aucun changement significatif n'était observé, même aux concentrations maximales. Par contre, lors d'expositions chroniques, des changements alvéolaires inflammatoires et granulomateux, temps- et dose-dépendants, ont été observés.

9.1.2 Peau

La peau est l'organe le plus grand du corps et elle représente la première barrière entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme. Des nanoparticules appliquées topiquement peuvent potentiellement pénétrer la peau et accéder à la circulation systémique. (20)

Tableau X : Impacts des nanoparticules au niveau de la peau.(20)

Nanoparticules	Risques sur la santé
L'argent	L'application topique d'argent induit une pathologie bénigne appelée argyria, une décoloration bleue-grise de la peau. Ceci implique une dose journalière maximale recommandée en argent. Des essais toxicologiques in vitro montrent une augmentation en radicaux libres et en stress oxydatif dans les cellules exposées.
Le dioxyde de titane	Des études in vitro ont démontré que les NPs en TiO ₂ présentent une cytotoxicité dépendante du type cellulaire, impactant les différentes fonctions de la cellule, telles que la prolifération, la différenciation, la mobilité et l'apoptose. Néanmoins, ces effets n'ont pas été retrouvés in vivo.
La silice	Certaines études in vitro faites sur des cultures cellulaires de kératinocytes montrent une toxicité dose-dépendante, mais ces effets ne se sont pas retrouvés lors des études in vivo.
L'or	Les études toxicologiques sont contradictoires. D'après certaines études, les nanoparticules d'or de plus grande taille sont plus toxiques, alors que d'après d'autres, une cytotoxicité plus importante était observée pour les plus petites nanoparticules. Ces différences peuvent s'expliquer par la distribution des particules à l'intérieur des cellules, mais il est nécessaire de réaliser plus d'études pour comprendre le mécanisme de leur toxicité.

9.1.3. Foie

Etant le site du premier passage, le foie est particulièrement vulnérable aux nanoparticules. Il a été prouvé que c'est l'endroit d'accumulation de substances administrées. Par conséquent, l'évaluation de la toxicité hépatocellulaire est très importante. (20)

Tableau XI : Impacts des nanoparticules au niveau du foie.(20)

Nanoparticules	Risques sur la santé
L'or	Des études in vivo ont démontré une cytotoxicité taille-dépendante pour les nanoparticules d'or de taille entre 8 et 37nm. Des effets systémiques sévères ont été observés, tels que la fatigue, manque d'appétit, perte de poids et changement de la couleur des souris. La mortalité était quasiment de 100%.
L'argent	Induit une augmentation du stress oxydatif. Le degré de la toxicité dépend de la concentration des particules, de leur taille, de leur forme, ainsi que de leur capacité à épuiser le stock d'antioxydants de la cellule.
La silice	D'après certaines études, des nanoparticules de plus grande taille peuvent induire une nécrose des cellules hépatiques, alors que les nanoparticules de taille inférieure à 25nm ne sont pas toxiques. Contrairement à ces études, d'autres essais indiquent que ce sont les particules plus petites qui présentent une toxicité plus importante.
Les «quantum dots»	Les études réalisées sur ce type de nanoparticules indiquent que leur toxicité est due à la libération du métal présent dans le noyau de la cellule, qui va ensuite s'accumuler au niveau du foie. Le métal peut ensuite rester accumulé pendant très longtemps, ce qui est dangereux pour le foie, les quantum dots de plus petite taille étant les plus toxiques.

9.1.4. Cerveau

Le cerveau, à la différence du foie, a une capacité de régénération très limitée, ce qui nécessite une protection particulière vis-à-vis de tout type d'influence exogène. Cette protection est faite par la barrière hémato-encéphalique (BHE). Néanmoins, dans le cas de certaines pathologies, telles que les tumeurs cérébrales ou la maladie de Parkinson, il faut trouver des moyens de traverser cette barrière pour que le médicament puisse atteindre sa cible. Ainsi, il est nécessaire de prouver que les nanoparticules qui vont agir au niveau du cerveau ne vont pas être toxiques pour le système nerveux central (SNC).

Tableau XII : Impacts des nanoparticules au niveau du cerveau(20)

Nanoparticules	Risques sur la santé
L'or	Elles peuvent induire une réponse inflammatoire lorsqu'elles sont de très petite taille (3nm), mais ceci n'a pas été observé pour les nanoparticules plus grandes.
L'argent	Ces nanoparticules peuvent provoquer la destruction de la BHE, un gonflement des astrocytes et la dégénération neuronale chez le rat. La distribution et la toxicité au niveau du cerveau sont dépendantes du temps et de la concentration.
Les nanoparticules supraparamagnétiques	Les SPIONs et les USPIONs peuvent potentiellement induire une cytotoxicité et influencer les fonctions et les composants normaux de la cellule. Les SPIONs peuvent induire la génération des radicaux libres et bloquer les fonctions mitochondriales, ce qui peut être neurotoxique ou aggraver un problème neurologique déjà existant.

Pour conclure, les mêmes propriétés qui font que les nanoparticules sont des formes pharmaceutiques intéressantes, leur confèrent aussi des profils toxicologiques différents de ceux des formes de plus grande taille. (20) Plus ces molécules sont petites, plus leurs propriétés inflammatoires, oxydantes et irritantes sont grandes. Les particules ultrafines exacerbent les allergies respiratoires et l'asthme. Elles sont aussi impliquées dans les maladies cardiovasculaires, et favoriseraient certains cancers du poumon. L'inhalation de ces particules expose également à un risque neurotoxique. (84)

Partie

Pratique

1. Matériel et méthode

1.1. Choix du thème

Les nanomédicaments à base de minéraux est un sujet de grande importance qui n'est pas vraiment valorisé par les professionnels de santé et peu exploré. Son concept, ses bienfaits, risques, son avenir en Algérie et ses techniques sont méconnus.

1.2. Objectifs

L'objectif de notre étude est :

- De savoir le pourcentage de la prescription des nanomédicaments par les médecins en Algérie, plus précisément dans les wilayas de Boumerdes, Alger et Tizi ouzou.
- De déterminer les risques et bienfaits des nanomédicaments à base de minéraux.
- D'étudier les contraintes de la production pharmaceutiques en Algérie.
- De prévoir l'avenir de la production de ces nanomédicaments en Algérie.

1.3 Description de l'étude

1.3.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale à des fins statistiques, prospective.

Cette étude se veut également être une recherche appliquée, puisque nous sommes à la conquête de nouvelles connaissances de ces nanomédicaments dont les recherches se poursuivent.

1.3.2. Lieu d'étude

Nous avons réalisé notre étude au niveau de la Wilaya de Boumerdes, d'Alger et les différentes régions de la wilaya de Tizi-Ouzou à savoir : Sikh oumeddour, Makouda, Boghni et Tizi-Ouzou ville.

1.3.3 Population d'étude

Notre étude est destinée aux :

- Personnels de l'industrie (Chercheurs labo pharmaceutiques et délégués)
- Médecins spécialistes, généralistes exerçant leur profession en privé ou en secteur hospitalier installés au milieu rural ou urbain.

1.3.4. Critères d'inclusion et d'exclusion

- Critères d'inclusion

Tableau XIII : Critères d'inclusion

Critères d'inclusions	
Pour les médecins	Pour le personnel de l'industrie
- Médecins spécialistes ou généralistes. - Médecins Ayant prescrit au moins un nanomédicament.	- Personnels ayant fait de l'industrie a l'échelle nationale.

- Critères d'exclusion

Tableau XIV: Critères d'exclusion

Critères d'exclusion	
Pour les médecins	Pour le personnel de l'industrie
-médecins n'ayant jamais prescrit un nanomédicament -Questionnaires auxquels les réponses ne sont pas complètes.	-Questionnaires auxquels les réponses ne sont pas complètes.

1.4. Organisation de la collecte des données

1.4.1. Outils de recueils (matériels)

Dans le cadre de notre étude, nous avons opté pour la cueillette d'informations par deux questionnaires, afin de rassembler des données primaires auprès des médecins spécialistes et généralistes ainsi que le personnel de l'industrie pharmaceutique. L'enquête dispose de tout son temps pour répondre le plus précisément possible aux questions portant sur les bienfaits, risques, production et l'avenir des nanomedicaments a base de minéraux.

- **Le premier questionnaire** : comporte 19 questions destinées aux médecins généralistes ou spécialistes dont 2 sont obligatoire. Réparties en questions fermées (choix de réponse préétablie), questions dichotomiques (deux réponses possibles).

Elles abordent :

- Prescription ou non des nano médicament a base de minéraux aux malades.
- Causes et types de prescription : obligatoire ou facultative.
- Bienfaits et risques des nanomédicaments.

- **Le deuxième questionnaire** : comporte 11 questions destinées au personnel de l'industrie. Rétablie en questions à choix multiples.

Elles abordent :

- Les problèmes rencontrés d'une manière générale au cours de la production des médicaments dont les nanomédicaments.
- Les principales contraintes aux développements de l'industrie pharmaceutique en Algérie.
- La fabrication de ces nanomédicaments ou non au niveau national, ainsi que leur avenir en Algérie.

Etant donné la confidentialité des réponses, le questionnaire permet d'obtenir un plus grand nombre de réponses que lors des entretiens puisqu'il est facilement diffusable, anonyme, et relativement court. Ainsi, les résultats obtenus seront plus représentatifs.

Le principal avantage du sondage est qu'il produit des données quantitatives qui se comparent facilement les unes aux autres. De plus, le coût unitaire du sondage est bien moins que celui des autres méthodes, donc nous pouvons nous permettre d'avoir un échantillon relativement important.

Finalement, le sondage permet plus facilement que les autres méthodes de généraliser ses conclusions.

Cependant, le questionnaire comprend également des inconvénients. Le principal c'est le manque de crédibilité dans le recueil des réponses ainsi que le peu de motivation pour les personnes sollicitées à remplir le questionnaire. On constate que le taux de réponse est généralement assez bas.

- Les questionnaires de l'enquête sont reproduits dans l'annexe IV.

1.4.2 Méthodologie

Le questionnaire a été élaboré sur Google Forms, et nous l'avons mis en ligne sur internet de manière à recevoir automatiquement les résultats en temps réel. Le lien internet a été diffusé le 23 septembre 2021, envoyé à des boîtes Emails d'un ensemble de 20 médecins généralistes et 17 spécialisés en dermatologie, oncologie, ce sont eux qui, à leur tour, ont transféré ce lien à leurs équipes.

Nous avons exploité les réseaux sociaux pour diffuser notre questionnaire, nous l'avons donc partagé sur des groupes Facebook rassemblant des médecins de différentes wilaya .Le nombre de personnes ayant reçu le questionnaire est donc impossible à déterminer.

Le recueil des réponses aux questionnaires a été débuté le 29 septembre 2021 et les dernières réponses l'ont été le 09 octobre 2021, les pourcentages ont été calculés grâce à forms app et les graphiques ont été réalisés grâce au tableur Excel. La fin du recueil des données a été fixée le 10 octobre 2021.

2. Analyses et discussions des résultats

2.1. Analyses des résultats

2.1.1. Résultats de l'enquête menée auprès des Médecins

Afin de saisir la méthodologie suivie dans l'analyse des résultats recueillis, nous les présentons sous forme de tableaux et figures qui contiennent les pourcentages de chaque réponse suivie d'un commentaire.

Nous allons tout d'abord commencer à analyser le questionnaire qui a été destiné aux médecins dont on a diffusé un questionnaire de 19 questions, nous avons obtenu 89 réponses mais malheureusement nous n'avons récolté que 65 réponses en excluant les questionnaires dont les réponses sont incomplètes, 27 en excluant les médecins n'ayant pas prescrit un nanomédicament.

2.1.1.1. Caractéristiques de la population étudiée

- Formation des Médecins interrogés

Il demeure très important dans la plupart des sondages d'obtenir des informations primaires auprès des médecins comme la spécialité et le lieu de travail.

Ces informations constituent une composante fondamentale de l'environnement externe et permet de Connaître le profil des médecins afin de mieux cibler les questions et ainsi prendre les actions nécessaires pour les combler.

Notre population est composée de 11 médecins généralistes soit 16.93% et de 54 médecins spécialistes soit 83.07%.

Tableau XV : Type de formation des médecins

Choix	Nombre de réponses	Pourcentage
Spécialistes	54	83.07%
généralistes	11	16.93%

-Lieu d'exercice

Selon le tableau 92.3% des médecins répondants exercent leur profession au milieu urbain, 7.7% en zone rurale.

Tableau XVI : Lieu d'exercice des médecins interrogés.

Lieu d'exercices	Fréquence	Pourcentage
Urbain	60	92.3%
Rurale	5	7.7%

. Finalement, notre population

- Est composée principalement des médecins spécialistes.
- La majorité des médecins exercent leur profession au milieu urbain.

Les prochains résultats du sondage permettront de trouver des réponses ayant pour but de connaître les principaux risques, bienfaits et avenir des nanomédicaments à base de minéraux en Algérie.

- Dans un premier temps, nous avons vérifié si les médecins interrogés sont au courant des nanomédicaments en général et si c'est à base de minéraux en particulier.

2.1.1.2. Connaissance des nanomédicaments à base de minéraux

Parmi les 46 médecins ayant déjà entendu parler des nanomédicaments à base de minéraux, il y en a 41 qui les connaissent, soit 89.1 %

Tableau XVII : Connaissance des nanomédicaments par les médecins :

Choix	Médecins ayant déjà entendu parler des nanomédicaments		Médecins connaissant les nanomédicaments à base de minéraux	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Oui	46	70.77 %	41	89.1%
Non	19	29.23%	5	10.9%

2.1.1.3. Prescription des nanomédicaments

34.15% des médecins n'ont jamais prescrit des nanomédicaments à base de minéraux ce qui montre que plus de la moitié des médecins interrogés avaient prescrit des nanomédicament à base de minéraux soit 65.85%

Tableau XVIII: Pourcentage de prescription des nanomédicaments

Choix	Nombre de réponses	Pourcentage
Oui	27	65.85%
Non	14	34.15%

- Types de prescription

Parmi les 41 médecins connaissant les nanomédicaments, 39 médecins interrogés voient que les nanomédicaments sont à prescription médicale obligatoire alors que 4.87% disent qu'elles sont à prescription médicale facultative.

Tableau XIX : Type de prescription

Choix	Nombre de réponses	Pourcentage
Prescription médicale obligatoire	39	95.12%
Prescription médicale facultative	2	4.87%

- Critères incitant la prescription des nanomédicaments à base de minéraux

La majorité des médecins incitent à prescrire les nanomédicaments à base de minéraux suite à leurs efficacités avec un taux de 63 %

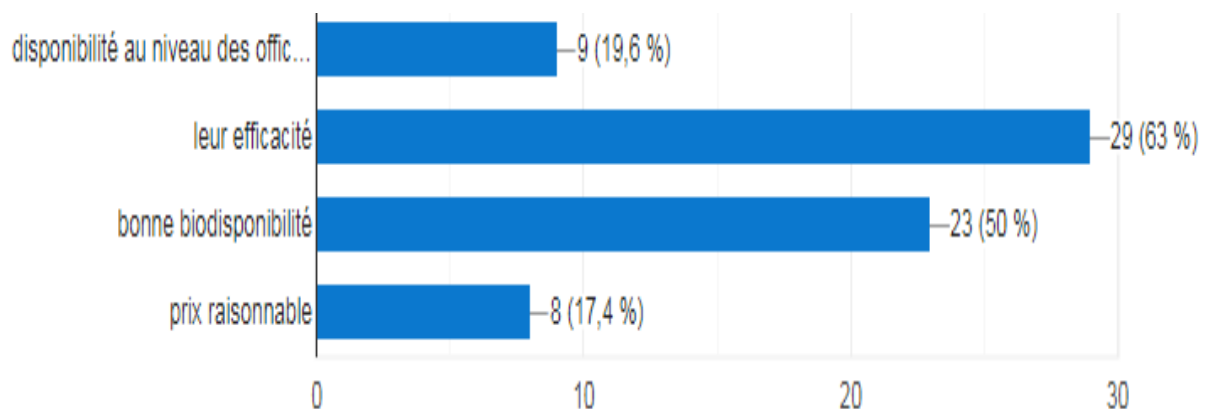


Figure1 : Critères de prescription des nanomédicaments à base de minéraux

Analyses et discussions des résultats

2.1.1.4. Nombre de patients traités par ces nanomédicaments

Comme le montre ce tableau, parmi les 27 médecins prescrivant ce type de médicaments les patients ayant reçus une prescription contenant ces nanomédicaments sont rares 59.25%

Tableau XX : Nombre de patients traités par les nanomédicaments à base de minéraux

Choix	Fréquence	Pourcentage
Rares	16	59.25%
Peu nombreux	7	25.92%
Nombreux	4	14.83%

2.1.1.5. Délivrance des nanomédicaments à base de minéraux

La majorité des médecins connaissant les nanomédicaments, avec un taux de 85.36%, voient que la délivrance des nanomédicaments à base de minéraux sont soumises à des règles strictes, tandis que 5 médecins seulement disent qu'elle peut être renouvelée.

Tableau XXI : Délivrance des nanomédicaments à base de minéraux

Choix	Nombre de réponses	Pourcentage
Soumise à des règles strictes	35	85.36%
Peut être renouvelé	5	12.19%
Ne savent pas	1	2.43 %

2.1.1.6. But d'utilisation des nanomédicaments à base de minéraux

D'après les résultats de ce tableau, les médecins interrogés disent que ce type de médicaments sont destinés aux malades surtout à visée curative avec un taux de 90.24%

Tableau XXII: But d'utilisation des nanomédicaments à base de minéraux

Choix	Nombre de réponses	Pourcentage
A visée curative	37	90.24%
A visée préventive	4	9.76%

2.1.1.7. Suivi thérapeutique des nanomédicaments à base de minéraux

Comme l'indique cette figure, parmi les 41 médecins connaissant les nanomédicaments, 87.8% confirment que ce type de médicaments nécessite un suivi thérapeutique.

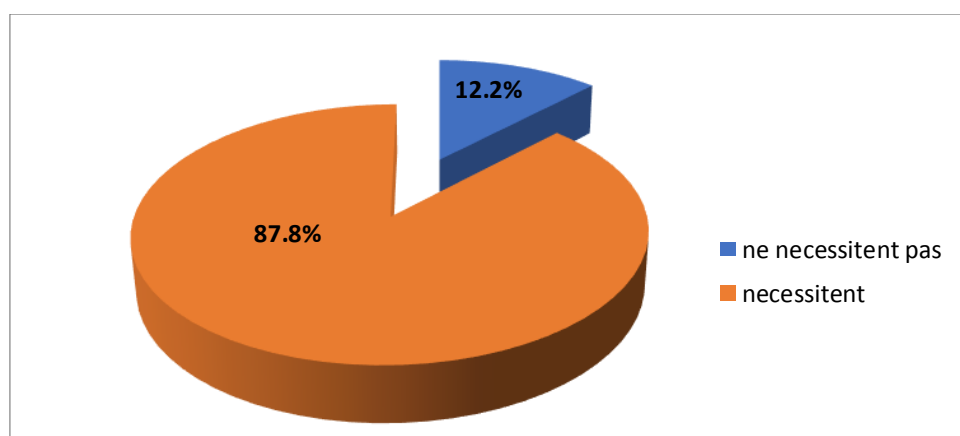


Figure 2 : Avis des médecins sur le suivi thérapeutique des nanomédicaments

2.1.1.8. Services hospitaliers auxquels sont destinés ce type de médicaments

Les nanomédicament à base de minéraux ont un large domaine d'utilisation. Selon les médecins enquêtés, 82.6% confirment qu'ils sont destinés au service d'hématologie, 54.3% en infectiologie, 19.6% au service d'oncologie.

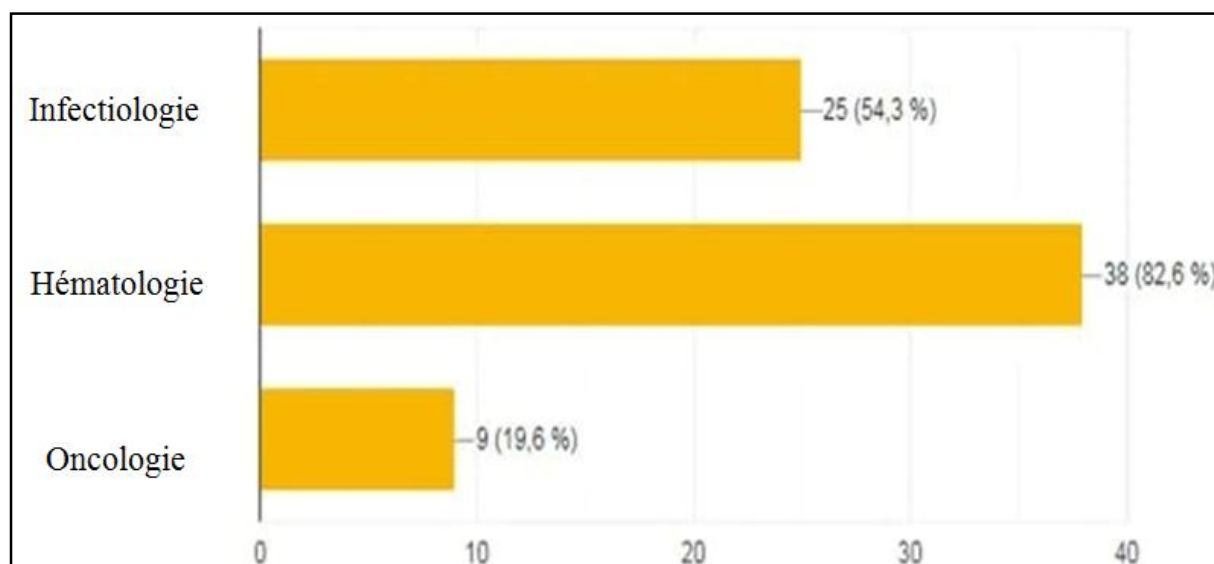


Figure 3 : Services hospitaliers auxquels sont destinés les nanomédicaments à base de minéraux présents sur le marché.

2.1.1.9 Proscription des nanomédicaments

De ce tableau, nous pouvons constater que le principal critère qui incite à proscrire ces nanomédicaments était celui de la toxicité, c'est la réponse de 28 médecins avec un pourcentage de 60.9%. En second lieu, nous trouvons la non disponibilité avec un pourcentage de 39.1%. Enfin, nous avons obtenu 9 réponses concernant le prix élevé.

Tableau XXIII: Critères incitant à proscrire les nanomédicaments à base de minéraux

Choix	Nombre de réponses	Pourcentage
Non disponibilité	18	39.1%
Toxicité	28	60.9%
Prix élevé	9	19.6%

Actuellement, la science ne dispose pas de méthodologies permettant d'évaluer la toxicité de l'ensemble de ces nouveaux produits dans de courts délais et avec des coûts raisonnables, nous avons décidé donc de poser quelques questions sur les risques et bienfaits de ces nanomédicaments afin d'avoir une idée sur leur toxicité et leurs avantages.

2.1.1.10. Bienfaits et risques des nanomédicaments à base de minéraux

- Bienfaits des nanomédicaments

Comme le montre la figure 4, nous constatons que les médecins avouent que les bienfaits des nanomédicaments à base de minéraux sont, en premier lieu la pénétration intracellulaire accrue avec un taux de 67.7% puis le ciblage spécifique cellulaire/tissulaire (43.1%) ce qui assure un meilleur index thérapeutique, le contournement des résistances ont reçu un taux de réponses par les médecins de 41.5%. Enfin, 15.4% des médecins ont choisi l'induction de résistance comme l'un des bienfaits des nanomédicaments.

Il n'y a que 10.8% médecins ayant considéré le passage transmembranaire limité comme bienfait.

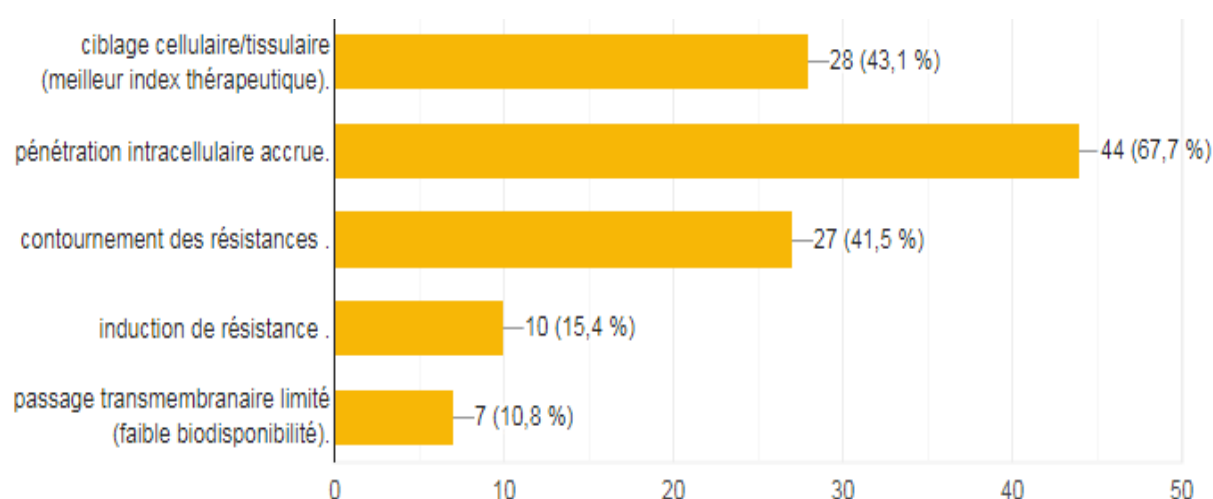


Figure 4 : Bienfaits des nanomédicaments

Les dernières questions nous aident à détailler et identifier les risques des nanomédicaments à base de minéraux.

- Risques des nanomédicaments à base de minéraux

D'après les résultats obtenus sur cette question, nous remarquons que la majorité écrasante, ayant un pourcentage de 76.1% ce qui fait 35 médecins voient que les nanomédicaments à base de minéraux sont d'une toxicité élevée.

Analyses et discussions des résultats

56.5% des médecins pensent qu'ils y a un risque de surdosage suite à la prise de certains nanomédicaments, d'autres causent des effets indésirables selon 7 médecins, ainsi que des interactions médicamenteuses et addiction selon 10.9% soit 5 médecins.

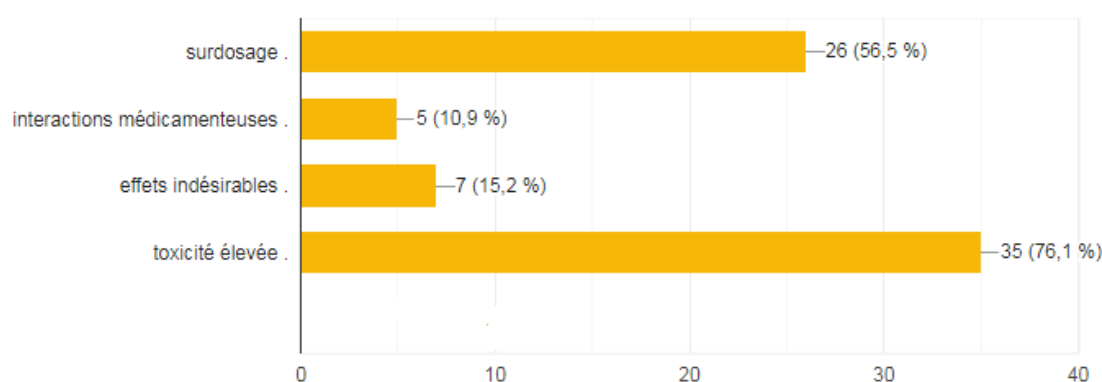


Figure 5 : Risques des nanomédicaments à base de minéraux

- Risques des nanomédicaments sur la femme enceinte

Selon le tableau ci-dessous, 92.7% des médecins assurent que les nanomédicaments à base de minéraux présentent un risque pour la femme enceinte.

Tableau XXIV : Avis des médecins sur le risque des nanomédicaments sur la femme enceinte

Choix	Nombre de médecins	Pourcentage
Oui	38	92.7%
Non	3	7.3%

- Risque des nanomédicaments sur le consommateur de drogue et d'alcool

Pour cette question, 87% des médecins confirment que les nanomédicaments à base de minéraux présentent un danger pour le consommateur de l'alcool et des drogues.

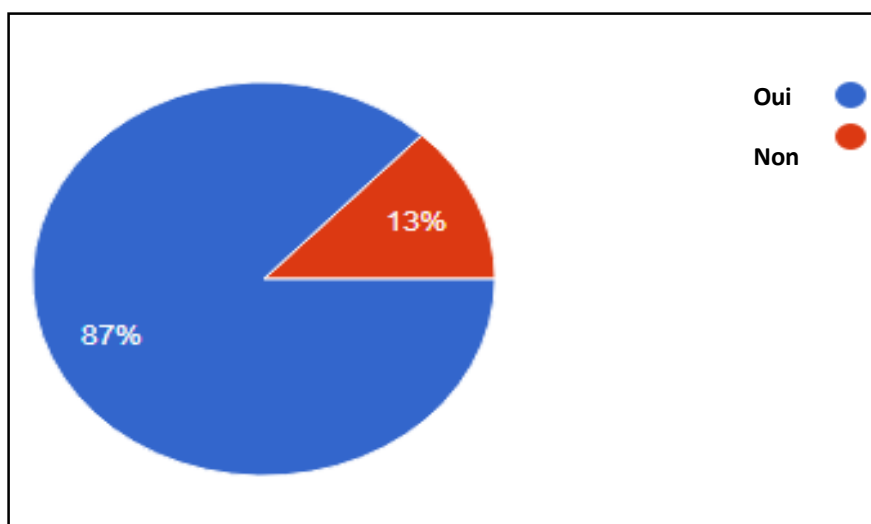


Figure 6 : Pourcentage du risque des nanomédicaments sur le consommateur de drogue et d'alcool

2.1.1.11. Recommandation des nanomédicaments à base de minéraux

Le résultat de la figure suivante montre que la plupart des médecins ne recommandent pas les nanomédicaments à base de minéraux avec un taux de 89.1%

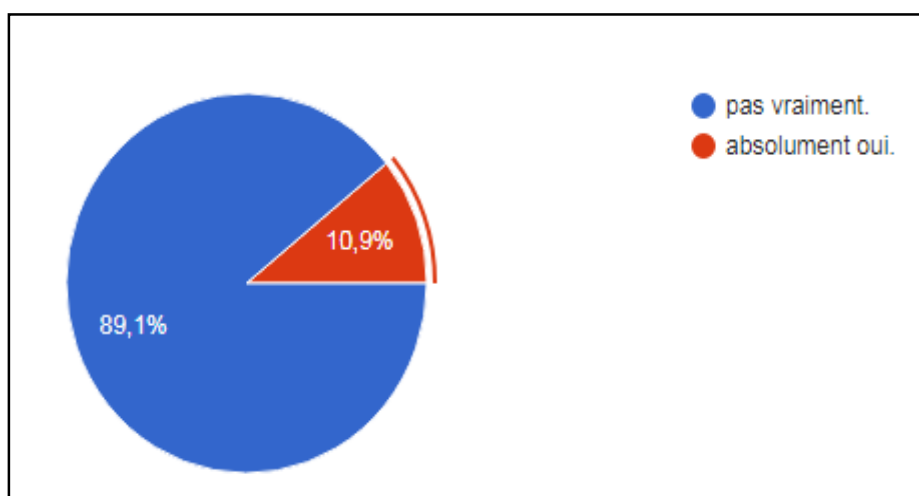


Figure7 : Recommandation des nanomédicaments à base de minéraux aux patients

2.1.1.11. Nanoparticules inorganiques et cancer

Les nanoparticules entrent dans la fabrication des nanomédicaments, donc nous avons demandé s'ils peuvent être cancérigènes ou non.

Les résultats montrent que la plupart des nanoparticules inorganiques peuvent être cancérigènes selon 97.56% des médecins interrogés.

Tableau XXV : Avis des médecins sur le risque des nanoparticules inorganiques (minérales) à provoquer des cancers.

Choix	Nombres de médecins	Pourcentage
Oui	40	97.56%
Non	1	2.44%

2.1.2. Résultat de l'enquête menée auprès du personnel de l'industrie pharmaceutique

- Les nanomédicaments sont sur le marché depuis plus de 20 ans. Les autorités évaluent chaque médicament avant de l'approuver et publient des informations sur ses utilisations et caractéristiques.
- Pour connaître le futur des nanomédicaments commercialisés en Algérie, nous avons effectué un questionnaire de 11 questions destiné aux personnels de l'industrie (laboratoire fournisseurs, usines d'industrie pharmaceutique). Nous n'avons obtenu que 30 réponses à cause de quelques contraintes que nous citerons après dans la discussion, malheureusement nous n'avons récolté que 24 réponses et cela en excluant les questionnaires dont les réponses sont incomplètes.

2.1.2.1. Secteur d'exercice du personnel de l'industrie

70.8% du personnel enquêté exercent dans le secteur public tandis que seulement 7 personnels se trouvent dans le secteur privé.

Tableau XXVI : Secteur d'exercice du personnel de l'industrie.

Choix	Nombres de médecins
Secteur public	17
Secteur privé	7

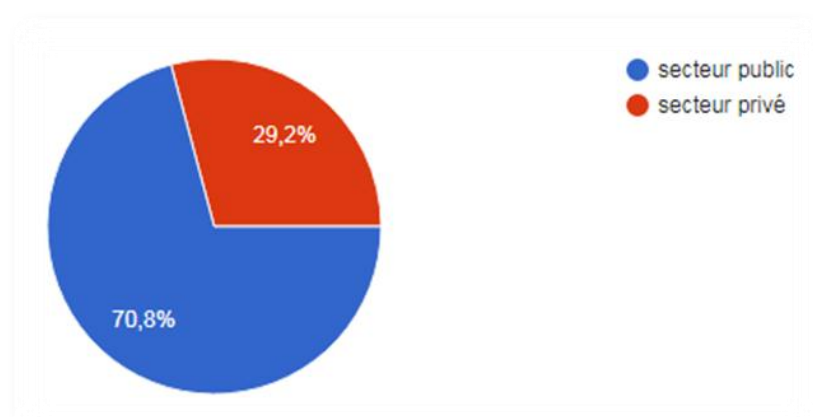


Figure 8: Distribution du personnel selon le secteur d'exercice

2.1.2.2 .Production des nanomédicaments à base de minéraux

- Intérêts des laboratoires fournisseur aux nanomédicaments à base de minéraux

Nous avons trouvé que 18 industries (laboratoires) s'intéressent aux nanomédicaments à base de minéraux, alors que 25 % ne l'est pas.

Tableau XXVII : Intérêts des laboratoires fournisseurs aux nanomédicaments à base de minéraux

Choix	Nombre de personnels	Pourcentage
Oui	18	75%
Non	6	25%

- Le nombre des nanomédicaments fabriqués par usine

Nous constatons que la plupart des usines, fournissent entre 1 et 5 nanomédicaments à base de minéraux dont 45.83% produisent entre 1 et 3 et 41.67% des usines entre 3 et 5 nanomédicaments.

2 personnes disent que leurs usines ne produisent aucun nanomédicaments à base de minéraux.

Tableau XXVIII: Nombre des nanomédicaments fabriqués par usine.

Choix	Le nombre de personnels	Pourcentage
Entre 1 et 3	11	45,83%
Entre 3 et 5	10	41,67%
Plus de 5	1	4,17%
Aucun	2	8,33%

2.1.2.3. Demande et source des nanomédicaments

- Demande des nanomédicaments

D'après cette figure, 58.3 % du personnel industriel disent que la demande sur les nanomédicaments est très rare.

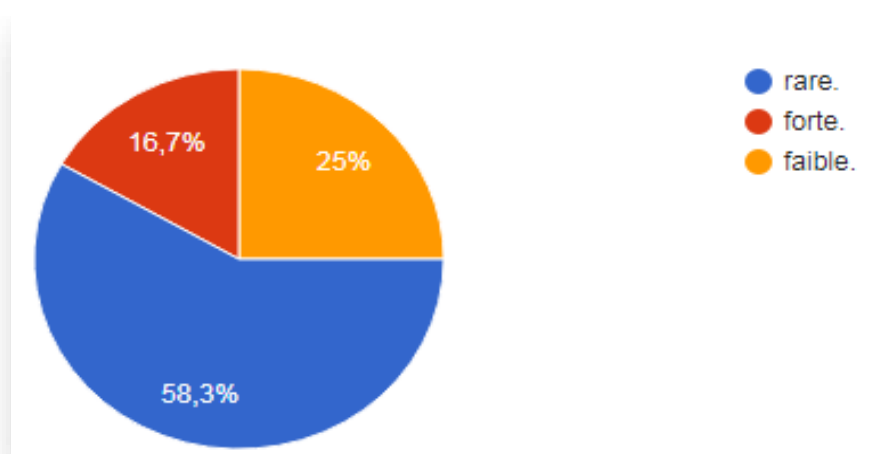


Figure 9 : Fréquence de la demande des nanomédicaments

- La source des nanomédicaments

Cette figure nous montre que 75% du personnel interrogé confirment que les nanomédicaments sont importés.

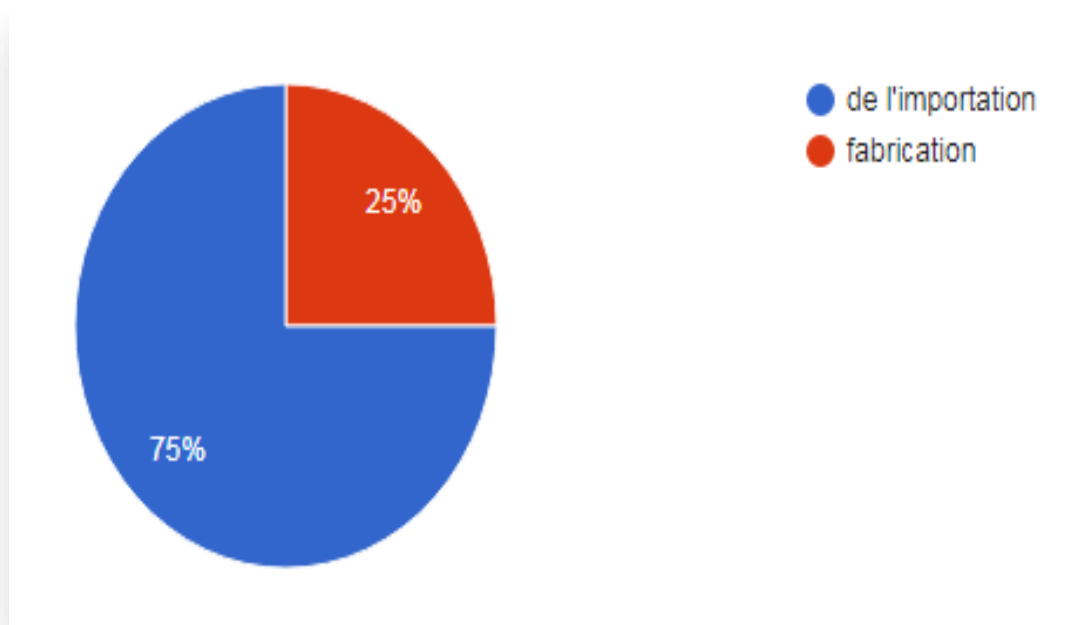


Figure 10 : Source des nanomédicaments.

2.1.2.4. Problèmes rencontrés au cours de la fabrication

Pour mieux comprendre la cause du manque des nanomédicaments à base de minéraux en Algérie, nous avons demandé à travers une sixième question sur les problèmes rencontrés par les fournisseurs.

Selon le personnels enquêtés, 54.2% confirment que le principal problème dans la fabrication des nanomédicaments à base de minéraux est le manque de matières première, 11 d'entre eux disent que c'est le manque de technologies nécessaires et le prix élevé qui sont la cause de ce problème.

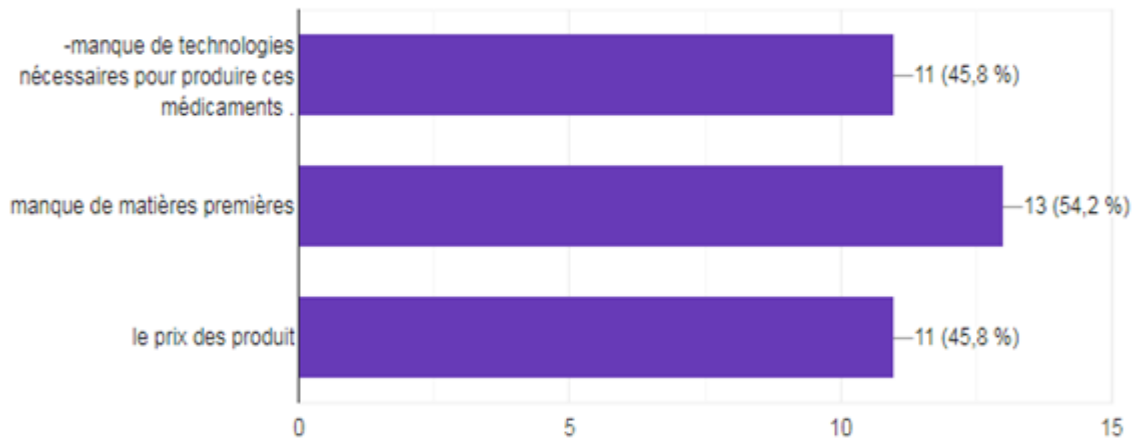


Figure 11 : Problèmes rencontrés par les laboratoires fournissant des nanomédicaments à base de minéraux.

- Prix des nanomédicaments

Le prix des nanomédicaments à base de minéraux est considéré comme étant trop chers selon 58.3% de la population interrogée.

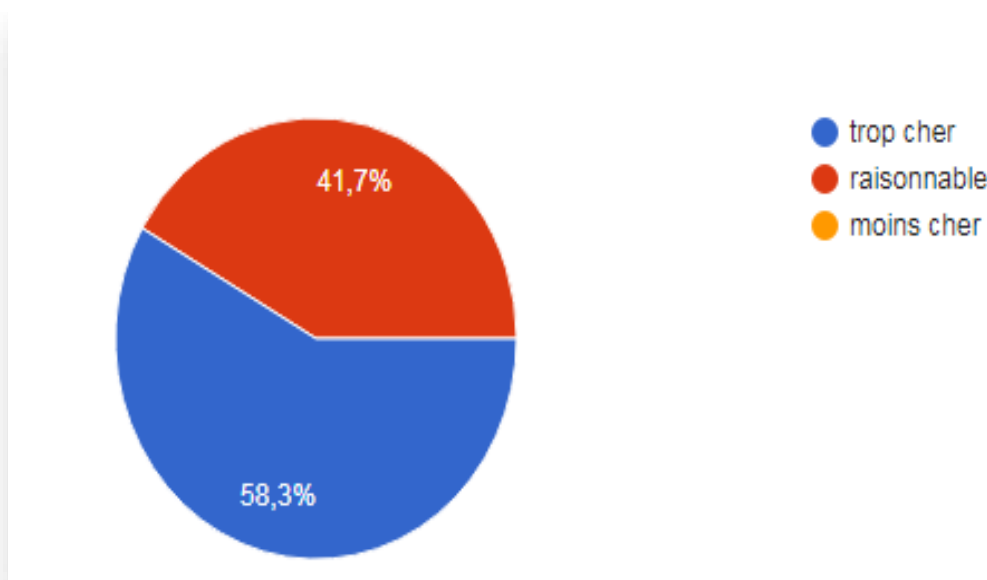


Figure 12 : Prix des nanomédicaments.

2.1.2.5. Plan de la production des nanomédicaments à base de minéraux en Algérie

- Selon la figure, 75% du personnels interrogés ont un plan pour une production locale des nanomédicaments à base de minéraux.
- 45.8% ont proposés de développer des partenariats et des coopérations ainsi que d'autres qui ont incité au développement des ressources humaines et des infrastructures de santé.

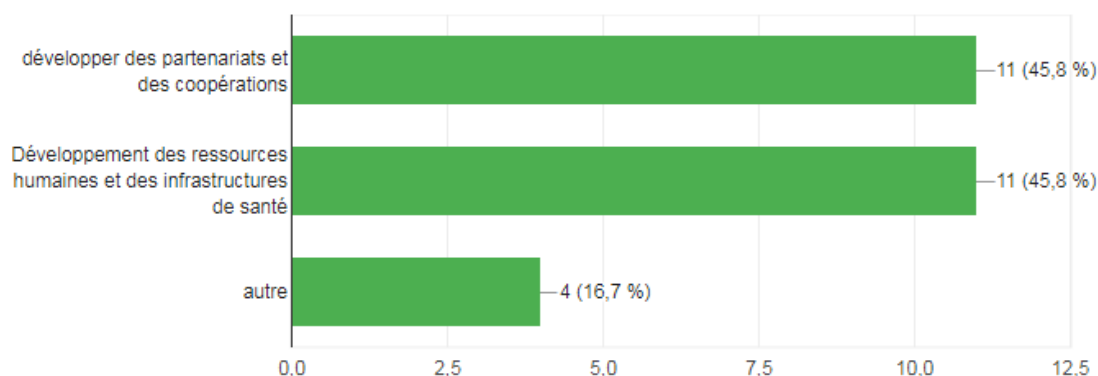


Figure 13 : Plan de production locale selon quelques personnels de l'industrie.

2.1.2.6. Contraintes de l'industrie pharmaceutique en Algérie

La principale contrainte de l'industrie pharmaceutique en Algérie c'est la lenteur et la longueur des procédures d'enregistrement selon la moitié du personnel enquêté, puis viendra la politique d'encouragement de la production nationale et celle du prix.

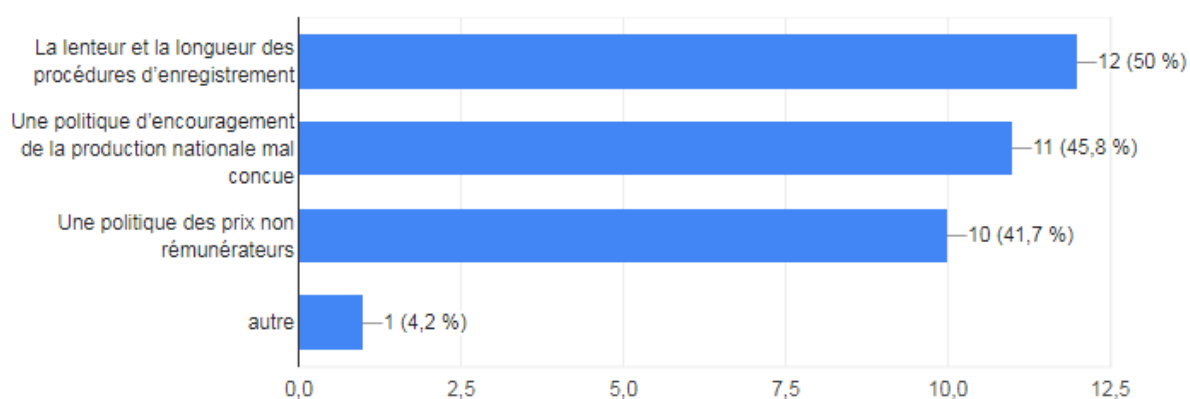


Figure 14 : Contraintes de l'industrie pharmaceutique en Algérie.

2.2 Discussion

2.2.1 Contraintes et biais

Notre étude a souffert d'un certain nombre de difficultés :

- Nombre de questions sans réponses élevé.
- Nous avons constaté une crainte et une méfiance des praticiens, ce qui explique leur non-adhésion à ce thème.
- L'indisponibilité des praticiens de la santé vue la charge de travail pour nous consacrer un temps au thème et à la réponse au questionnaire.
- Le COVID 19 nous a empêché de se déplacer aux usines, aux médecins, le nombre de réponses reçues n'est que celles récoltées sur internet et celles envoyées à des médecins de nos connaissances.

Malgré les contraintes citées, notre population est composée de praticiens d'expériences professionnelles de durées variables exerçant à différents niveaux, ce qui permet d'avoir une diversité d'avis et d'attitudes.

2.2.2 Discussion des résultats

Cette présente section du travail portera sur l'interprétation de nos résultats de recherche en les comparant avec ceux des recherches antérieures et des opinions des experts dans le domaine. Notre interprétation des résultats sera faite pour chaque questionnaire en se basant sur les objectifs voulus.

2.2.2.1. Discussion des résultats obtenus à partir de l'enquête réalisée auprès des médecins

L'enquête réalisée a permis d'interroger 65 médecins dont 16.93% d'eux sont des généralistes alors que 83.07% sont des spécialistes, la majorité exerce leur profession en milieu urbain alors qu'une minorité de 7.7% se trouvent en milieu rural. Nous pouvons justifier cela par la répartition des médecins en Algérie, les médecins préfèrent travailler en ville pour des raisons de mode de vie, qu'en milieu rural.

2.2.2.1.1 Connaissance des nanomédicaments à base de minéraux

Cette question a été posée aux praticiens pour savoir si la notion des nanomédicaments et plus précisément ceux à base de minéraux sont connus.

Cependant, parmi les praticiens interrogés, plus de 70.77% avaient une notion sur les nanomédicaments dont 89.13% connaissent ceux qui sont à base de minéraux. Ce type de médicaments soulève de nombreux espoirs pour la médecine de demain ce qui explique la rapidité de sa propagation à travers le monde.

2.2.2.1.2 Prescription

Plus de la moitié des médecins interrogés prescrivent les nanomédicaments à base de minéraux, cela peut être justifié par leurs propriétés susceptibles de révolutionner la médecine (notamment en cancérologie, en vaccin et en imagerie médicale) en permettant des diagnostics plus précoces et des traitements plus efficaces et personnalisés.

95.12% des médecins assurent qu'une prescription sur ordonnance est obligatoire afin d'éviter tous risques sur la vie des malades.

Les patients traités par ce type de nanomédicaments sont très rares ce qui a été confirmé par 59.25% des médecins interrogés.

2.2.2.1.3 Délivrance et utilisation

85.36% des médecins enquêtés déclarent que la délivrance des nanomédicaments à base de minéraux est soumise à des règles strictes.

Utilisés à visée curative selon 90.24% des médecins et à visée préventive selon les 9.76% restants nécessitant ainsi un suivi thérapeutique.

Les recommandations du législateur seront bien évidemment au préalable de toute étude toxicologique pour déterminer la pharmacocinétique et la bio-distribution des nanoparticules, ce qui nécessite de mettre au point une méthodologie de suivi de ces nanoparticules qui ne modifie pas leurs propriétés physico-chimiques intrinsèques.

Les nanomédicaments à base de minéraux selon 82.6% des médecins interrogés sont largement utilisés en service d'hématologie, des produits de nanomédecine sont en développement clinique dans de nombreuses aires thérapeutiques telles que l'oncologie, ce

qui prouve l'efficacité de ces médicaments confirmé par 63% des médecins enquêtés en étant un bon moyen de ciblage des cellules malades, critère de plus qui encourage les médecins à les prescrire .

2.2.2.1.4. Bienfaits et risques des nanomédicaments à base de minéraux

Bienfaits

- Pénétration intracellulaire et ciblage

L'utilisation de nanovecteurs particuliers offre aujourd'hui des réponses aux difficultés rencontrées par la thérapeutique classique. Elle consiste à intégrer un principe actif dans un vecteur (micelle, liposome, enveloppe de polymère biodégradable...) ou à utiliser des nanomatériaux minéraux (nanoparticules d'or, silicium poreux...) pour adresser spécifiquement ce médicament à un tissu cible, sans qu'il soit distribué ailleurs dans l'organisme assurant ainsi une pénétration intracellulaire accrue ce qui confirme ce qu'a déclaré 67.7% des médecins.

- Résistance

La vectorisation peut aussi concerner un principe actif dont les propriétés physico-chimiques l'empêchaient jusqu'à présent d'être administrable tel quel. Porté par le nano-vecteur, le principe actif est en outre protégé d'une dégradation biologique avant d'atteindre son tissu cible. Il peut enfin être « déclenché » ou libéré de façon progressive dans le temps : pour cela, on l'associe à un nano-composé activable sous l'influence d'un signal.

On voit donc que les nanomédicaments peuvent améliorer les soins apportés aux patients par deux approches:

- Étant mieux dirigés vers leur cible biologique, les nanomédicaments peuvent permettre de réduire les doses administrées.
- Étant administrées sous forme protégée contre la dégradation ou la dilution par l'organisme, on peut espérer réduire les effets secondaires observés sans cette technologie cible, tout en réduisant les doses à administrer et le risque de toxicité.

Risque

Manipuler et utiliser les nanomédicaments à base de minéraux a un impact sur le vivant et l'environnement, Il s'agit d'abord de risques de sécurité et de toxicité pour les êtres vivants et l'environnement ce qui pousse 60.9% des médecins enquêtés à les proscrire.

Parmi les risques déclarés par les médecins interrogés on trouve :

- Toxicité élevée

En effet, les connaissances actuelles des effets toxiques des nanomédicaments sont relativement limitées. Néanmoins, les données disponibles indiquent que certaines nanoparticules inorganiques peuvent franchir les différentes barrières de protection, se distribuer dans le corps et s'accumuler dans plusieurs organes. Des effets toxiques ont déjà été documentés aux niveaux pulmonaire, cardiaque, reproducteur, rénal, cutané et cellulaire alors que des nanoparticules minérales peuvent se distribuer partout dans l'organisme, y compris à l'intérieur des cellules.

- Surdosage :

D'après 56.5 % des médecins enquêtés, le surdosage des nanomédicaments à base de minéraux est un risque majeur observé dans plusieurs cas. Le risque d'intoxication et de surdosage médicamenteux concerne potentiellement toutes les personnes qui suivent un traitement.

- Effet Cancérigène

Les nanoparticules de type inorganique sont cancérogènes d'après 97.56% des médecins enquêtés. Nous pouvons justifier cela par la diversité de leurs propriétés à savoir leur forme, leur surface et la quantité absorbée.

- **Risque pour la femme enceinte et les consommateurs de l'alcool et des drogues :**

93.5% des médecins voire la totalité, confirment le risque de ces médicaments sur la femme enceinte, nous pouvons justifier cela par le manque d'étude rigoureuse et contrôle des nanomédicaments à base de minéraux chez la femme enceinte, pour cela une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de ces médicaments pendant la grossesse. Les nanomédicaments à base de minéraux ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

87% des médecins proscrivent ce type de médicaments pour les alcooliques et les drogueurs afin d'éviter tout effet indésirable.

Au final, 89.1% des médecins hésitent toujours à recommander les nanomédicaments à base de minéraux puisque c'est une nouvelle technologie, il y a donc un manque d'information et c'est toujours en cours de développement.

2.2.2.2. Discussion des résultats obtenus de l'enquête menée auprès du personnel de l'industrie pharmaceutique :

- L'enquête réalisée a permis d'interroger 26 personnels d'industrie dont 70.8% exerçant leur profession dans le secteur public tandis que 29.2% se trouvent dans le secteur privé.
- La majorité des laboratoires en Algérie associés à d'autres pays, avec un taux de 75% s'intéressent au nanomédicaments à base de minéraux puisque c'est une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères, Presque la moitié fournit entre 1 et 3 nanomédicaments génériques (voir annexe V). La demande reste très rare à cause du prix très élevé et la toxicité provoquée. Ainsi, nous pouvons justifier cela par les malades qui préfèrent les principes d'une disponibilité très rare à l'heure actuelle, cela peut être causé par le COVID19.

- selon 75% du personnels enquêtés, les nanomédicaments présents en Algérie sont importés, ce qui signifie que la production des médicaments à base de nanoparticules à l'échelle industrielle n'est encore qu'en phase initiale.
- les coûts de fabrication et de stockage des nanomédicaments, manque de matière première et technologie, les règles auxquels sont soumis les producteurs nationaux pénalisent la production nationale ce qui justifiera l'avis de 50% du personnels enquêtés.
- 75% du personnel sont pour la fabrication locale des nanomédicaments, ayant un plan contribuant à encourager le développement des partenariats et des coopérations, créer et développer les ressources humaines et les infrastructures de santé afin de répondre à la demande croissante du marché des nanomédicaments dans les années à venir.
- Parmi les problèmes rencontrés par les laboratoires selon le personnel, il y a la production et la logistique en premiers lieux, puis la recherche et le développement, enfin la vente et le marketing.

Que soit dans le secteur privé ou publique, l'industrie du médicament se voit confrontée à de multiples entraves et difficultés qui freinent son développement. Ces difficultés ne sont pas propres seulement à l'industrie pharmaceutique mais relèvent aussi de l'environnement de l'investissement général qui prévaut en Algérie. Parmi ces contraintes, nous citons :

- **La lenteur et la longueur des procédures d'enregistrement :**

Selon la moitié du personnel enquêté, la lenteur des procédures d'enregistrement présente la principale contrainte du développement de l'industrie en Algérie, pour faire face à cette situation, il est recommandé que les délais d'enregistrement fixés par la réglementation soient respectés, de recruter des cadres spécialisés et de les former, pour assurer le traitement des dossiers et de réduire les délais nécessaires pour faire ce traitement.

- **Une politique d'encouragement de la production nationale mal conçue en Algérie :**

Selon 45.8% du personnel confirment que l'encouragement de la production nationale est mal conçu en Algérie. Cela peut être justifié par le fait que les producteurs nationaux sont soumis à des règles rigoureuses auxquelles les importateurs échappent. En effet, la situation actuelle pénalise le producteur national puisqu'en Algérie, pour un opérateur potentiel, le choix entre produire et importer est biaisé car en tant qu'importateur de médicaments, il paiera 5 % de taxe sur le produit fini, mais en tant que producteur, il paiera un prélèvement de 35 % sur les matières premières en provenance de l'étranger, il est clair qu'il sera plus incité à importer le produit fini que d'investir dans la production.

Autre contraintes :

- **Une production nationale encore dépendante de l'importation des matières premières :**

En Algérie, la production nationale n'est pas si nationale. En effet, la production locale, axée surtout sur la fabrication des génériques et de quelques spécialités, est tributaire, elle aussi, de l'importation de la quasi-totalité des matières premières. Cette situation de dépendance de l'étranger provoque cycliquement des pénuries qui sanctionnent évidemment les malades.

- **Le manque de pharmaciens industriels :**

La filière pharmaceutique est peu ancrée dans les établissements d'enseignement supérieur. Cette dernière se cantonne à la formation de pharmaciens d'officines, et ce bien que la réglementation régissant la production exige la présence de pharmaciens spécialisés (industriels). Ceci implique que les pharmaciens qui opèrent dans les entreprises pharmaceutiques sont des pharmaciens d'officines ayant acquis leur expérience sur les sites de production obligeant ainsi les entreprises à investir pour leur formation, ce qui génère des dépenses supplémentaires.

Conclusion

L'étude réalisée auprès de 65 médecins et 24 personnels d'industrie a permis d'obtenir des informations sur les nanomédicaments à base de minéraux, leur profil toxicologique, bienfaits ainsi que d'étudier le développement de l'industrie pharmaceutique de ces médicaments en Algérie.

Les nanomédicaments nanoparticulaires peuvent améliorer la balance bénéfice-risque des médicaments en augmentant leur efficacité et leur biodisponibilité au niveau du tissu ou de l'organe cible sans qu'il soit distribué ailleurs dans l'organisme, malgré cela ils présentent des risques sur la santé humaine provoquant par leur toxicité élevée un réel danger pour les malades, étant cancérigène, et surtout un risque pour la femme enceinte. De part, il est difficile de connaître leurs éventuels effets à long terme, dans 10 ou 20 ans. D'autre part la diversité des propriétés physico-chimique des nanoparticules qui sont en cour de recherche jusqu'au aujourd'hui.

La notion des nanomédicaments existent en Algérie surtout chez les nouveaux médecins. Parmi les contraintes de notre enquête on trouve d'une part l'ignorance de la plupart des médecins anciens n'ayant ainsi aucune information sur ce genre de médicament. D'autre part des médecins connaissant le nom d'un nanomédicament (nom commerciale) ignorant qu'il s'agissait d'un nanomédicament ce qui a eu comme résultat un nombre limité de réponses.

Selon notre étude, la production pharmaceutique en Algérie est confrontée à plusieurs difficultés à savoir le manque de recherche et d'innovation (ensemble de savoirs et de savoir-faire), le coût de la production est très élevé car leur vectorisation et les appareils permettant leur création sont très chers.

La culture algérienne ne favorise pas assez les relations entre les instituts académiques et les industriels, bien que plusieurs programmes d'investissements aient été mis en place, dans le but de financer des projets de nanomédecine, mais cela reste insuffisant. Plusieurs solutions ont été proposées afin de faire évoluer la position d'Algérie dans le marché de la nanomédecine.

Tout d'abord, elle doit améliorer ses points faibles concernant les relations chercheurs-industriels, en passant par des jeunes diplômés. Elle peut également améliorer sa partie de la recherche appliquée en créant des partenariats avec les industriels privés, permettant ainsi l'amélioration de la production. il faut qu'elle s'inspire des points forts.

Conclusion

Enfin, bien que ce travail s'appuie sur des réponses de professionnels, il ne remplace bien évidemment en aucun cas une étude contrôlée et randomisée de grande ampleur. La notion des nanomédicaments est présente en Algérie, mais son futur reste à étudier.

Annexes

Annexe I

➤ **Type des nanovecteurs**

- **Nanovecteurs de première génération :**

“Nus”, ces vecteurs n’ont subi aucune modification chimique au niveau de leur surface. Dans la circulation sanguine, des protéines plasmatiques (les opsonines) s’adsorbent à leur surface et sont ensuite reconnues spécifiquement par les macrophages hépatiques, puis phagocytées. Ces nanovecteurs se concentrent ainsi rapidement dans le foie, où le principe actif est libéré et exerce son action thérapeutique. Cette première génération de vecteurs présente un intérêt pour les nanomédicaments ciblant le foie.

- **Nanovecteurs de deuxième génération :**

“Furtifs”, ces nanovecteurs sont recouverts d’une couche de polymères hydrophiles (par exemple, le polyéthylène glycol [PEG]) formant des nanovecteurs dits “pégylés”. Ils échappent ainsi à la reconnaissance hépatosplénique, ce qui augmente leur demi-vie et leur biodisponibilité. Ils s’insèrent naturellement par extravasation dans les tissus aux abords de lésions inflammatoires ou cancéreuses.

- **Nanovecteurs de troisième génération :**

“Actifs”, grâce à un ligand de reconnaissance membranaire situé à l’extrémité de certaines chaînes de PEG (anticorps, peptides, sucres, etc.), ces vecteurs sont capables de reconnaître des antigènes ou des récepteurs exprimés à la surface des cellules cibles (cellules cancéreuses, cellules infectées, etc.). Ce type de nanovecteurs en est encore au stade expérimental, à la différence des 2 premières générations.

Annexe II

➤ Autres nanomédicaments à base de minéraux

Tableau : Nanomédicaments à base de fer.

Iron salt	Trade Name	Elemental Iron (mg/mL)	Common Dosing Strategy	Pearls
Ferric gluconate	Ferrlecit	12.5	125 mg elemental iron per HD session	- Monitor patients at least 30 minutes post-dose for anaphylactic reaction
Iron sucrose	Venofer	20	<u>HD patient</u> : 100 mg per HD session (given on consecutive sessions up to a cumulative dose of 1000 mg) <u>Non-dialysis patient</u> : 200 mg x 5 over 14 day period (cumulative dose of 1000 mg)	- Monitor patients at least 30 minutes post-dose for anaphylactic reaction
Ferumoxytol	Feraheme	30	510 mg initial dose followed by 510 mg 3-8 days later	- May alter magnetic resonance imaging (MRI) up to 3 months after last dose
Iron dextran	INFeD	50	100 mg iron (max daily dose)	- Test dose required (25 mg/0.5 mL + monitor x 1 hour) - BBW: fatal anaphylactic reactions - Max rate of infusion = 50 mg/minute - Only product approved for total dose infusion - Only product that can also be given as an IM injection
Ferric carboxymaltose	Injectafer	50	Dosing strategy depends on patient's weight: <u><50 kg</u> : 15 mg/kg on day 1, then repeat dose after 7 days or more <u>≥50 kg</u> : 750 mg on day 1, then repeat dose after 7 days or more	- Same max dose, regardless of weight: 750 mg per single dose or 1,500 mg per course

Autres :

- Dexferrum :

(Iron Dextran Injection, USP) est un complexe liquide stérile brun foncé, légèrement visqueux, d'oxyhydroxyde ferrique pour usage intraveineux, indiqué pour le traitement des patients présentant une carence en fer documentée chez lesquels l'administration orale est insatisfaisante ou impossible. (42)

- **Ostim:**

Est une pâte nanocristalline d'hydrox apatite de calcium (HA) avec des cristaux de 20 nm de diamètre approuvée par la FDA. La structure de l'AH ressemble aux minéraux osseux naturels avec la capacité d'ostéoconduction. Peut être utilisé dans les procédures de chirurgie orthopédique et dentaire.

- **Vitoss :**

Est un substitut de greffe osseuse synthétique à succès composé de 100 nm de nano cristaux de phosphate tricalcique approuvé par la FDA en 2003, capable d'imiter la structure de l'os spongieux et combler les vides ou les lacunes du système squelettique.

- **Nanotherm:**

Est un produit thérapeutique fabriqué à partir du matériel inorganique non-physiologique. Plus précisément, il est composé de SPIONs de 15nm enrobés d'aminosilane, qui sont directement introduits dans la masse tumorale solide, elles vont soit directement détruire la tumeur (ablation thermique), soit elles vont la sensibiliser pour la chimiothérapie (hyperthermie). De plus, vu que la majorité des nanoparticules vont rester à l'endroit d'administration, le traitement peut être réitéré

Annexe III

➤ **Médicaments reconnus à base des NPs de TiO₂ :**

- **Spasfon** : ces comprimés antispasmodiques contiennent 16% de TiO₂ sous forme nanométrique, le dioxyde de titane est un agent opacifiant, qui permet la protection du principe actif, et un colorant ».
- **Nurofen 400 mg** : utilisé contre la douleur et la fièvre, il contient 17% de dioxyde de titane sous forme de nanoparticules
- **Efferalgan 1g** : ce médicament est utilisé pour les douleurs et la fièvre. Après analyses, il renferme 20% de TiO₂ sous forme de nanoparticules, la marque UPSA explique que cette substance sert à « faciliter la déglutition de ce comprimé de taille supérieure »,
- **Doliprane Enfant** : ces sachets contiennent 20% de dioxyde de titane sous forme de nanoparticules.
- **Zyrtecset 10 mg** : ce médicament, indiqué contre les allergies, renferme 36% de TiO₂ sous forme nanométrique.
- **Euphytose** : ce médicament à base de plantes médicinales est prescrit contre l'anxiété et les troubles légers du sommeil. Les comprimés contiennent 44% de dioxyde de titane sous forme de nanoparticules.

Annexe IV

Questionnaire 1 :

Questionnaire mené auprès des médecins

1-Vous êtes : ☐ Médecin généraliste ☐ Médecin spécialiste 2- votre lieu d'exercice : ☐ Urbain. ☐ Rural. 3-Avez-vous déjà entendu parler des "nanomédicaments" ? ☐ Oui. ☐ Non. 4-Connaissiez- vous des nanomédicaments à base de minéraux ? ☐ Oui ☐ Non 5-Avez-vous déjà prescrit des nano médicaments à base de minéraux! ☐ Oui ☐ Non 6-Concernant la prescription de ces médicaments, ils sont: ☐ A prescription médicale obligatoire. ☐ A prescription médicale facultative.	7-Les patients auxquels vous avez prescrit ce genre de médicament sont: ☐ Rares. ☐ Peu nombreux. ☐ Nombreux. 8-La délivrance des nanomédicaments à base de minéraux est : ☐ Soumise à des règles strictes. ☐ Peut être renouvelée. ☐ Autre. 9-Ces nanomédicaments sont surtout utilisés : ☐ A visée curative. ☐ A visée préventive. 10-Les nanomédicaments à base de minéraux nécessitent ils un suivi thérapeutique? ☐ oui ☐ Non 11-La plupart des nanomédicaments à base de minéraux sur le marché sont destinés aux services de: ☐ Service des maladies infectieuses. ☐ Hématologie. ☐ Oncologie.
--	---

12-Lequel des critères suivants vous incite le plus à prescrire des nanomédicaments à base de minéraux ? ☐ Bonne biodisponibilité. ☐ Leur efficacité. ☐ Prix raisonnable. ☐ Disponibilité au niveau des officines et hôpitaux 13-Lesquels de ces éléments vous incite le plus à éviter de prescrire les nanomédicaments à base de minéraux ? ☐ Non disponibilité. ☐ Toxicité. ☐ Prix élevé. 14-Parmi les bienfaits des nanomédicaments à base de minéraux on trouve : ☐ Ciblage cellulaire/tissulaire (meilleur index thérapeutique). ☐ Pénétration intracellulaire accrue. ☐ Contournement des résistances. ☐ Passage transmembranaire est limité. ☐ Induction de résistance.	15-Quels sont les risques des nanomédicaments à base de minéraux observés aujourd'hui? ☐ surdosage. ☐ interactions médicamenteuses. ☐ effets indésirables. ☐ toxicité élevée. 16-Les nanoparticules de type inorganique - peuvent être cancérigènes? ☐ Oui ☐ Non 17-Les nanomédicament à base de minéraux présentent-ils des risques pour les femmes enceintes? ☐ Oui ☐ Non 18-Pour le consommateur de l'alcool et des drogues, les nanomédicaments à base de minéraux présentent-ils un danger particulier? ☐ Oui ☐ Non 19-Recommanderiez-vous des nanomédicaments à base de minéraux aux patients? ☐ Pas vraiment. ☐ Absolument oui ☐ Autre
--	--

Questionnaire2 :

Questionnaire mené auprès du personnels de l'industrie pharmaceutique

Questionnaire destines aux personnels de l'industrie pharmaceutique.

1-Vous êtes un industriel pharmaceutique du :

- ☐ Secteur public.
- ☐ Secteur prive

2-Votre laboratoire fournisseur s'intéresse- il aux nanomédicaments à base de minéraux ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

3-Combien de nanomédicaments à base des minéraux fournissent ils votre usine ?

- ☐ Entre 1 et 3
- ☐ Entre 3 et 5
- ☐ Plus de 5
- ☐ Aucun

4-La demande des nanomedicaments a base de minéraux

- ☐ Rare
- ☐ Forte
- ☐ faible

5-La source des nanomédicaments a base de minéraux |

- ☐ De l'importation
- ☐ Fabrication

6-Votre laboratoire pharmaceutique rencontre des problèmes concernant :

- ☐ La Production & logistique. (qualité/distribution).
- ☐ La Recherche & Développement, -la vente & Marketing. (commercialisation/management).
- ☐ La vente & Marketing.

7-Les causes de ce problème sont:

- ☐ Manque de technologies nécessaires pour produire ces médicaments.
- ☐ Manque de matières premières.
- ☐ Le prix des produits.

8-Le prix des produits fournis est:

- ☐ Raisonnable.
- ☐ Trop cher

9-Avez-vous des plans pour la production locale de ces médicaments ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

10-Si oui comment ?

- ☐ Développer des partenariats et des coopérations.
- ☐ Développement des ressources humaines et des infrastructures de santé.
- ☐ Autre

11-Selon vous quelles sont Les principales contraintes au développement de l'industrie pharmaceutique en Algérie?

- ☐ Une politique des prix non rémunérateurs.
- ☐ La lenteur et longueur des procédures d'enregistrements
- ☐ Une politique d'encouragement de la production nationale mal conçue

Annexe V

Quelques nanomédicaments fabriqués en Algérie(Génériques)

Parmi les nanomédicaments utilisés dans le traitement de l'anémie, on trouve le Venofer (le fer injectable). Il a été introduit en Algérie par le laboratoire turc Ibrahim Abdi, implanté en Algérie depuis 8 ans.

Parmi ses génériques :

RAZIFER 100MG/5ML SOL. INJ. P. PERF. IV. B/05
AMP. DE 5ML

Les Laboratoires FRATER-RAZES

RAZIFER 100MG/5ML SOL. INJ. P. PERF. IV. B/05
AMP. DE 5ML

COMPLEXE D'HYDROXIDE FERRIQUE-SACCHAROSE EXPRIME EN FER
FERRIQUE

PPA : d.a

Tarif référence : 0 d.a

Les Laboratoires FRATER-RAZES

ANTI-ANEMIQVES

HEMATOLOGIE ET HEMOSTASE

COMPLEXE D'HYDROXIDE FERRIQUE-SACCHAROSE

EXPRIME EN FER FERRIQUE

Nom Commercial: RAZIFER

Code DCI: 12E135

Forme: SOL. INJ.

Dosage: 100MG/5ML

Conditionnement: B/05 AMP. DE 5ML

Type: Générique

Liste: Liste I

Pays: ALGERIE

Commercialisation: ☐

Remboursable: ☐

Tarif de référence: 0 DA

PPA (indicatif) : DA

Num Enregistrement: 433/ 12 E 135
/15

FERSUCAL 20MG/ML (OU 100MG/5ML) DE FER
FERRIQUE SOL. INJ. IV B/05AMP. DE 5ML

SOPHAL (SOCIETE PHARMACEUTIQUE ALGERIENNE)

FERSUCAL 20MG/ML (OU 100MG/5ML) DE FER
FERRIQUE SOL. INJ. IV B/05AMP. DE 5ML

COMPLEXE D'HYDROXIDE FERRIQUE-SACCHAROSE
FERRIQUE

SOPHAL (SOCIETE PHARMACEUTIQUE ALGERIENNE)

ANTI-ANEMIQVES

HEMATOLOGIE ET HEMOSTASE

COMPLEXE D'HYDROXIDE FERRIQUE-SACCHAROSE

EXPRIME EN FER FERRIQUE

Nom Commercial: FERSUCAL

Code DCI: 12E135

Forme: SOL. INJ.

Dosage: 20MG/ML (OU 100MG/5ML) DE FER FERRIQUE

Conditionnement: B/05AMP. DE 5ML

Type: Générique

Liste: N/D

Pays: ALGERIE

Commercialisation: ☐

Remboursable:

Tarif de référence: N/A

PPA (indicatif) : N/A

Num Enregistrement: 039/ 12 E 135
/09

Références bibliographiques

- [1] Allotropie[En ligne]. Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/definition/Allotropie>
- [2] Ngan V, Elghblawi E. Algeria. Avril 2017[Consulté le 05 Novembre 2021]. Disponible sur : <https://dermnetnz.org/topics/argyria?fbclid=IwAR1Nc2EaAfoTBCt4R5ypC2I2-e0JyjmgJVXNz9A32NE6cwStGBu4idxxjcs>
- [3] Apoptose : Qu'est ce que c'est? .Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-apoptose-96/>
- [4] Sellier N .L'importance des astrocytes dans le réglage de l'horloge biologique. Mai 2017[Consulté le 06 Novembre 2021].Disponible sur : <https://www.frcneurodon.org/informer-sur-la-recherche/actus/limportance-astrocytes-reglage-de-lhorloge-biologique/>
- [5] Broyeurs à billes : Un broyeur à billes adapté à chaque application. Disponible sur : <https://www.retsch.fr/fr/produits/broyer/broyeurs-a-billes/>
- [6] Nanomatériaux, nanoparticules. Terminologie et définitions [En ligne].Aout 2014 .Disponible sur : <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/terminologie-definition.html>
- [7] Granulome : définition, explications. Mai 2021[Consulté le 05/11/2021].Disponible sur : <https://www.aquaportail.com/definition-14712-granulome.html>
- [8] Sémiologie dermatologique. Février 2011[Consulté le 06Novembre2021].Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_1/site/html/1_11_1.html
- [9] Dictionnaire français.Janvier 2021[Consulté le 5 octobre2021].Disponible sur : www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/longiligne/
- [10] Physique et chimie.2021 [Consulté le 5 octobre 2021].Disponible sur: <http://webphysique.fr/liaison-van-der-waals/>
- [11] La Maladie - Parkinson diffère d'un malade à un autre.Septembre2015[Consulté le 06Novembre2021].Disponible sur : <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/presentation-maladie-parkinson/>
- [12] Matériaux microporeux et mésoporeux. Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.translate.goog/journal/microporous-and-mesoporous-materials?>
- [13] Nanosphère. [Consulté le 5 octobre 2021]. Disponible sur : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=26501776
- [14] Terme de glossaire.2014 [Consulté le 5 octobre 2021].Disponible sur : https://www.reflexions.uliege.be/cms/c_345482/fr/opsonisation-/opsonines
- [15] Nanomatériaux - Evaluation du dispositif national de déclaration R-Nano. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/nanomat%C3%A9riaux-evaluation-du-dispositif-national-de-d%C3%A9claration-r-nano>
- [16] Silicate[En ligne]. [Consulté le 04 Novembre 2021].Disponible

Références bibliographiques

sur :<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/silicate/72738>

[17] Silane. Dictionnaire Merriam-Webster.com. [Consulté le 6 novembre 2021]. Disponible sur : <https://www.merriam-webster.com/dictionary/silane>.

[18] La théranostique, nouvelle arme anti-cancer. Octobre 2021 [consulté le 5 octobre 2021]. Disponible sur : <https://www.rtflash.fr/theranostique-nouvelle-arme-anti-cancer/article>

[19] Les Nanotechnologie. Un secteur en émergence : promesses et questions ! [En ligne], Octobre 2011, 1(1) : [10 pages]. Disponible sur : https://www.agrireseau.net/Nanotechnologies-bioalimentaire/documents/1-Cellule_de_veille_Nano-Octobre_2011.pdf

[20] Le nanomonde. Découvrir et comprendre [en ligne]. Juillet 2012. Disponible sur le site : <https://www cea.fr/comprendre/Pages/matiere-univers/nanomonde.aspx>

[21] Les nanoparticules - la synthèse de l'asef (en ligne). Disponible sur : <https://www.asef-asso.fr/production/les-nanoparticules-la-synthese-de-lasef/>

[22] Belfennache D. Elaboration et étude de nanoparticules Au/TiO₂ ET Ag/TiO₂ [Mémoire]. Constantine : Université Mentouri ; 2012.

[23] Leem comité biotech. Applications des nanotechnologies à la médecine, Décembre 2013 [consulté le 28/11/ 2021]; 1(1) : [73 pages]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/201802/Etude_nanom%25C3%25A9decine_2014.pdf

[24] Ludivine CANIVET. Les nanoparticules et les nanotechnologies [Cours], 2015 – 2016

[25] Badri Y. L'industrie des Nanoparticules dans le domaine de la santé [Mémoire]. Lille : Faculté Ingénierie et Management de la Santé ; 2018.

[26] LNE. FAQ [En ligne]. Février 2017 [Consulté le : 29/11/2021]. Disponible sur : http://webinars.lne.fr/webinars_faq/FAQ-webinar-nanomateriaux-aliments.pdf.

[27] Comité de la prévention et de la précaution. Nanotechnologies nanoparticules quels dangers, quels risques ? [En ligne]. Mai 2006. Disponible au format PDF sur internet : <<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000286.pdf>>.

[28] Filipponi WL, Sutherland D. Chapter 1 – Medicine and Healthcare. In: NANOYOU Teachers Trainig Kit in Nanoscience and Nanotechnologies [Internet]. Interdisciplinary Nanoscience Centre (iNANO), Aarhus University, Denmark; 2010. p. 33. Disponible sur : http://nanoyou.eu/attachments/189_Module-2-chapter-1-medicine-proofread.pdf

[29] Riassetto D. Fonctionnalisation de surface par chimie douce en solution liquide. Nanoparticules métalliques (platine, or, argent) et revêtements TiO₂ [Internet]. [Grenoble]: Institut polytechnique de Grenoble; 2009. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00460932/file/These_David_Riassetto.pdf

[30] Naahidi S. & collectif. 2013.

[31] Nano médicaments, médicaments intelligents quelle différence (En ligne). Juillet 2019. Disponible sur : <https://www.guichetdusavoir.org/question/voir/64952>

Références bibliographiques

- [32] Les nanomédicaments : définition et applications en thérapeutique[En ligne].Octobre 2016. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/lettre-infectiologie/nanomedicaments-definition-applications-therapeutique>.
- [33] « Home | Nanotechnology Products Database | NPD ». Disponible sur: <https://product.statnano.com/>.
- [34] Leem comité biotech. Applications des nanotechnologies à la médecine, Décembre 2013[consulté le 28/11/ 2021]; 1(1) : [73 pages].Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/201802/Etude_nanom%25C3%25A9decine_2014.pdf
- [35] Jordanovska S. Les nanoparticules dans l'industrie pharmaceutique : Comparaison des méthodes de fabrication [Thèse]. Bordeaux : Université des sciences pharmaceutiques ; 2015(20)
- [36] Séby F, auger F, Menta M. Caractérisation de nanoparticules inorganiques dans les produits de quotidien. Les méthodes d'analyses et d'applications [en ligne]. [Consulter le 05 Septembre 2021] .Disponible sur : http://www.mediachimie.org/sites/default/files/nanomateriaux_p125.pdf
- [37] Cédric P. Etude toxicogénomique de nanovecteurs de silice mésoporeuse : relation entre décoration et toxicité. Marseille : Université Montpellier ; 2017.
- [38] Elias F, Hervé H. Nanotoxicologie et réglementation des nanomédicaments[En ligne]. Avril 2020[consulté le 25mai2021]. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr>.
- [39] Ludivine C. Caractérisation et toxicité de nanoparticules manufacturées de fer chez physcomitrella sur cellules épithéliales bronchiques humaines: vers une utilisation en biosurveillance d'aérocontaminants nanoparticulaires[Thèse]. Université lille2; 2013.
- [40] Carole R. Biodistribution et toxicité respiratoires des nanotubes de carbone chez la souris normale et dans un modèle murin d'asthme allergique [Thèse]. Université de Strasbourg ; 2012.
- [41] Melanie Auffan. Nanoparticules d'oxydes métalliques : relations entre la réactivité de surface et des réponses biologiques [Thèse]. Université Paul Cézanne - Aix-Marseille III ; 2007.
- [42] Elias F. Nanotechnologies pour la nanomédecine, questions sur la toxicité et aspects réglementaires. [Consulté le 05/10/2021]. Disponible sur : <https://www.mediachimie.org>.
- [43] Comment fonctionnent les nanomédicaments ?. Juin 2014 [consulté le 10 octobre 2021] Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/06/25/22533-comment-fonctionnent-nanomedicaments>.
- [44] FERAHEME a un dosage flexible pour vos patients[En ligne]. Aout 2020[consulté le 10mars 2021]. Disponible sur : <https://www.feraheme.com/dosing-administration/>
- [45] Rapamune. [Consulté le 11 mars 2021]. Disponible sur : <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/rapamune>

Références bibliographiques

- [46] Biomnis Biologie Medical Spécialisé.Sirolimus[En ligne], 2013[consulté le 15 aout 2021]; 1(1) : [2 pages].Disponible sur :
<https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/SIROLIMUS.pdf>
- [47] Titane : présentation. Mars 2011[Consulté le 05 Aout 2021.Disponible sur :
<https://national.udppc.asso.fr/index.php/component/content/article/40/372-titane-presentation>
- [48] Yasuhiro S, Takeo H, Makoto E, Mesoporous semiconducting oxides for gas sensor application, Journal of the European Ceramic Society, 24 (2004) 1389.
- [49] Haidar H. Hamdan E.: Fabrication of TiO₂ Nanotubes Using Electrochemical Anodization. University of Baghdad. Department of Physics. Master of Science in Physics. 2007. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/elmayahy/haider-masters-thesis-13638619>, consulté en avril 2017.
- [50] Janisch, R., Gopal, P., and Spaldin, N.A. (2005) Transition metal doped TiO₂ and ZnO–present status of the field. Journal of Physics: Condensed Matter, 17: R657–R689.
- [51] INRS. Dioxyde de titane (FT 291) -Fiche toxicologique. Généralités. Edition 2013. Disponible sur:
http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_291, consulté en mai 2021.
- [52] Le rôle crucial du dioxyde de titane dans les produits pharmaceutiques modernes[En ligne].[Consulté le 20/11/2021].Disponible sur : <https://tdma.info/fr/le-role-crucial-du-dioxyde-de-titane-dans-les-produits-pharmaceutiques-modernes/>
- [53] On vous explique ce qu'est le dioxyde de titane, cet additif qui blanchit les bonbons et que le gouvernement veut bannir[En ligne].2018. Disponible sur :
<https://www.francetvinfo.fr/>
- [54] Des nanoparticules retrouvées dans 6 médicaments couramment utilisés[En ligne].Disponible sur : <https://www.topsante.com/>.
- [55] J.-P. Jolivet, E. Tronc, and C. Chanéac, Comptes Rendus Geosci. 338, 488 (2006).
- [56] Rahaoui KA, Mohammedi A. Synthèse des nanocomposites magnétiques en une seule étape à partir de nanoparticule magnétique et hydroxyde double lamellaire[Mémoire]. Université de Saïda ; 2019.
- [57] Les propriétés magnétiques des nanoparticules d'oxyde de fer en fonction de leur taille. [Consulté 03 Juin 2021]. Disponible sur : <http://www.nanobacterie.fr/>.
- [58] Grain Boundary in Oxide Scale During High-Temperature Metal Processing - Scientific. [Consulté le 28/11/ 2021].Disponible sur :
https://www.researchgate.net/figure/Crystal-structure-of-a-wustite-FeO-b-magnetite-Fe-3-O-4-and-c-hematite-a-Fe_fig1_312396654
- [59] Tartaj et al., 2003, Gupta et Gupta, 2005, Haw et al., 2010, Mahdavi et al., 2013.
- [60] Gupta et Gupta, 2005, Ito et al., 2005, Wust et al., 2006, Guardia et al., 2012, , Hayashi et al., 2013, Malekigorji et al., 2014

Références bibliographiques

- [61] Weissleder et al., 1991, McLachlan et al., 1994, Bonnemain, 1998, Gupta et Gupta, 2005, Di Marco et al., 2007, Haw et al., 2010, Wang, 2011, Lee et Hyeon, 2012, Malekigorji et al., 2014, Wang et al, 2015).
- [62] Nanosilice [En ligne] .Juillet 2021. Disponible sur : <http://veillenanos.fr/>.
- [63] Guide d'utilisation de l'argent colloïdal : tout savoir sur ce remède méconnu[En ligne].2013.Disponible sur :<https://www.argentcolloidal.fr/>.
- [64] Nano-argent-Définition et Explications[En ligne]. [Consulté le 05/11/2021].Disponible sur : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Nano-argent.html>
- [65] Khodashenas B, Ghorbani H. Synthèse de nanoparticules d'argent de différentes formes. Journal arabe de chimie. 2015;1(1):1–16.
- [66] Nanoparticules d'or. Propriétés .Disponible sur : <https://www-sciencedirect-com.translate.goog/topics/chemistry/gold nanoparticle?>
- [67] Pinel, S.; Charnay, C.; Durand, JO. Nanoparticules d'or pour la santé[En ligne]. Janvier 2018[consulté le 14 aout 2021].Disponible sur: <http://or-nano.insp.upmc.fr/les-nanoparticules-dor/nanoparticules-dor-pour-la-sante.html>
- [68] Kesarkar, R.; Shroff, S.; Yeole, M.; Chowdhary, A. L-Cysteine Functionalized Gold Nanocargos Potentiates Anti-HIV Activity of Azidothymidine against HIV-1Ba-L Virus. J. Immunol. Virol. 2015, 1 . Vijayakumar, S.; Ganesan, S. Gold nanoparticles as an HIV entry inhibitor. Curr. HIV Res. 2012, 10, 643–646.
- [69] Garrido, C.; Simpson, C.A.; Dahl, N.P.; Bresee, J.; Whitehead, D.C.; Lindsey, E.A.; Harris, T.L.; Smith, C.A.; Carter, C.J.; Feldheim, D.L.; et al. Gold nanoparticles to improve HIV drug delivery. Futur.
- [70] Nanotechnologies : voici les matériaux surnaturels. [Consulté le 05 Mai 2021].Disponible sur : <https://www.science-et-vie.com/archives/nanotechnologies-voici-les-materiaux-surnat-urels-19488>
- [71] Benoit B. Etude du procédé de croissance de films de diamant nanocristallin par dépôt chimique en phase vapeur assisté par plasma micro-onde distribué, à basse température et basse pression[Thèse]. Paris :Université Sorbonne ;2017.
- [72] Applications des nanotubes de carbone (CNTs) en médicament régénérateur[En ligne].Consulté le 15 avril2021.Disponible sur : [https://www.news-medical.net/life-sciences/Applications-of-Carbon-Nanotubes-\(CNTs\)-in-Regenerative-Medicine-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Applications-of-Carbon-Nanotubes-(CNTs)-in-Regenerative-Medicine-(French).aspx)
- [73] Yann C .Ces nanotubes de carbone pourraient aider à régénérer les tissus nerveux[En ligne].Aout 2019[Consulté le 03/11/2021].Disponible sur <https://dailygeekshow.com/nanotube-carbone-neurone/>.
- [74] Alberto B , Kostas K, Maurizio P . Applications des nanotubes de carbone dans l'administration de médicaments. Décembre 2005; 9(6): 674-679.
- [75] L. Qi and X. Gao, —Emerging application of quantum dots for drug delivery and therapy,|| Expert Opin. Drug Deliv., vol. 5, no. 3, pp. 263–267, Mar. 2008.

Références bibliographiques

- [76] Carbonate de calcium .Mai 2020[consultée le 16 avril2021].Disponible sur :<https://www.imerys.com/fr/mineraux/carbonate-de-calcium#:~:text=Le%20carbonate%20de%20calcium%20fait,le%20calcaire%20et%20le%20marbre>
- [77] Marché du nanocarbonate de calcium .Novembre 2021 .Disponible sur : <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/nano-calcium-carbonate-market.asp>
- [78] Rabiatal, B.; Izza, N.; Nurul, NI.; Nik, S.; Dit, M.; Shafiquzzaman, S.Potentiel des nanoparticules de carbonate de calcium à des fins thérapeutiques Applications. Mal J Med Health Sci 14 (SUPP1) : 201-206, décembre 2018.
- [79] Marie-Anne Guitou .Nanoparticules et santé : des applications aux risques potentiels. L'exemple du TiO₂ [Thèse].Bordeaux : U.F.R des sciences pharmaceutiques ; 2015
- [80] Dhar, S.; Daniel, WL.; Giljohann, DA.; Mirkin, CA.; Lippard, SJ. Polyvalent oligonucleotide gold nanoparticle conjugates as delivery vehicles for platinum(IV) warheads. J. Am. Chem. Soc.2009; 131(41):14652–3.
- [81] W. H. De Jong and P. J. Borm, —Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards,|| Int. J. Nanomedicine, vol. 3, no. 2, pp. 133–149, Jun. 2008.
- [82] L. Yildirimer, N. T. K. Thanh, M. Loizidou, and A. M. Seifalian, —Toxicology and clinical potential of nanoparticles,|| Nano Today, vol. 6, no. 6, pp. 585–607, Dec. 2011.
- [83] Nanoparticules fabriquées : Aspects liés à la santé et à la sécurité. Mai 2021.[Consulté le 04Novembre2021].Disponible sur:https://www.canada.ca/content/dam/canada/employment-socialdevelopment/migration/documents/assets/portfolio/docs/fr/rapports/sante_securite/npf1.jpg
- [84] Nanoparticules : quels risques pour notre santé ? [En ligne].Juin 2019[consulté le 05/11/2021]. Disponible sur : <https://www.santemagazine.fr>

Résumé

Actuellement, la recherche et le développement des produits pharmaceutiques se dirigent vers une approche plus ciblée par l'utilisation des nanoparticules permettant ainsi la vectorisation du médicament vers sa cible, Donnant naissance à ce qu'on appelle les nanomédicaments.

Ce mémoire repose sur l'utilisation des nanoparticules minérale dans la composition des nanomédicament, comprendre et prévenir la notion de bénéfice/risque, suivre la production des nanomédicaments à base de minéraux en Algérie.

Les professionnels de santé jouent un rôle primordial dans la production et la prescription de ces médicaments. On a réalisé donc deux questionnaires destinés aux médecins et aux personnels de l'industrie pharmaceutique.

On a constaté que la production algérienne souffre de plusieurs obstacles car la recherche appliquée n'est pas assez valorisée. De ce fait, l'investissement dans ce domaine est presque nul. Pour faire face, il est nécessaire que certaines contraintes administratives soient levées et que d'autres mesures incitatives soient prises.

Abstract

Currently, research and development of pharmaceutical products is moving towards a more targeted approach by the use of nanoparticles thus allowing the vectorization of the drug towards its target, giving rise to what are called nanomedicines.

This thesis is based on the use of mineral nanoparticles in the composition of nanomedicines, understanding and preventing the concept of benefit / risk, monitoring the production of nanomedicines based on minerals in Algeria.

Health professionals play a key role in the production and prescription of these drugs. We therefore carried out two questionnaires intended for doctors and personnel of the pharmaceutical industry.

It has been observed that Algerian production suffers from several obstacles because applied research is not sufficiently valued. As a result, investment in this area is almost nil. To cope, it is necessary that certain administrative constraints be lifted and that other incentive measures be taken.