

Remerciements

Avant tout nous remercions « Dieu » le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force, la volonté et la patience pour mener à terme ce modeste travail.

*Tout d'abord ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr S. IGUEBLELENE, maitre-assistante en pharmacie galénique à l'UMMTO/CHU TIZI-OUZOU**, nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour son soutien constant, sa rigueur. nous saluons sa disponibilité et ses conseils judicieux qu'elle nous a prodigué durant tout notre travail. Veuillez accepter notre profonde reconnaissance et notre profond respect.*

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

*-**Dr NEHAL Chahinez** (MAHU en pharmacie galénique faculté d'ALGER) qui nous fera l'honneur de présider le jury.*

*-**Dr ALLEL Lynda** (MAHU en Chimie Thérapeutique UMMTO/CHU TIZI-OUZOU) et **Dr TAZEKRIT Saliha** (Pharmacienne spécialiste en Pharmacologie CHU TIZI-OUZOU) qui nous feront l'honneur d'examiner ce modeste travail.*

*Nous adressons également nos plus profonds remerciements à notre chef de département **Pr MAMOU Marzouk** ainsi que l'ensemble des enseignants du département de pharmacie.*

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour ;

A mon très cher père « BELKACEM », mon exemple éternel

Il n'y a pas assez de mots pour te décrire à quel point je suis reconnaissante et fière pour tes efforts et tes sacrifices durant toute ma vie, Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma très chère mère « OUIZA », la lumière de mes jours

Quoi que je fasse ou je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit .ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence a mes coté a toujours été ma source de force, tu as su me supporter dans les moments difficiles, tu as toujours cru en moi pour affronter les différents obstacles, sans toi je n'aurai jamais fait de longues études.

A mes deux sœurs « MANEL »et « ZINEB » pour leurs soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A l'enfant de la famille ma petite adorable nièce « NADA-LINA ».

A la mémoire de ma tante « TATA » et mon oncle « Dr. KEBBAS SMAIL» que dieu vous garde dans son vaste paradis.

A toi « TATA », qui a su me donner toute la tendresse, tu aurais toujours voulu me voir finir mes études mais dieu est si puissant, tu resteras gravé dans ma mémoire pour toute la vie.

A toi mon oncle « Dr. KEBBAS SMAIL», il restera de toi tout ce que tu m'as appris de tes connaissances, tu étais et tu resteras toujours notre fierté.

J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie, vous êtes toujours présents dans mon cœur.

A ma meilleure amie « BOUKHECHEM YASMINE » qui a toujours été là pour moi.

A toute ma famille « AIT GUENISSAID et KEBBAS ».

AQS YASSAMINE.





Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*A 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 mes chers parents, pour tous leurs amours inestimables, leurs
sacrifices, leur confiance, leur soutien qu'ils ont su m'inculquer tout au long de mes études,
Que dieu les préserve.*

*A ma grand-mère pour toute l'affection qu'elle m'a donnée et son précieux encouragement.
A ma grande sœur « NADIA » pour sa tendresse, sa complicité et sa présence malgré la
distance qui nous sépare.*

*A mes chères sœurs « OUIZA, SONIA » et son fiancé « AMAR » pour leurs
encouragements permanents, et leur soutien moral A mes chers frères, « NASSIM, AKLI
et RABAH » sur qui j'ai pu et je pourrai compter dans l'avenir*

*A mes petites princesses, « WISSAM, MAISSA, MERIEM et MARIA », source de joie
et de bonheur A mes chères amies « YASSAMINE, DIHIA, SAADIA, KATIA,
MASSIVA, MELISSA ET SIHAM » Qui sont toujours là pour moi, que cela soit dans
les moments de joie ou de désespoir. Je vous aime énormément*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre
soutien infaillible.*

Yasmine.





Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma mère

*Ma source d'amour, de tendresse et d'espoirs. Lamère des sentiments fragiles qui ma
bénit par ses prières.*

A mon père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

A mes sœurs « SABRINA, KAMELIA et SAMIRA »

Pour leur soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mon cursus.

A mon frère

Pour son soutien et son encouragement

A mes chères amies « NOURIA, DYHIA et ZOHRA »

Pour leur aide et support dans les moments difficiles.

Melissa.

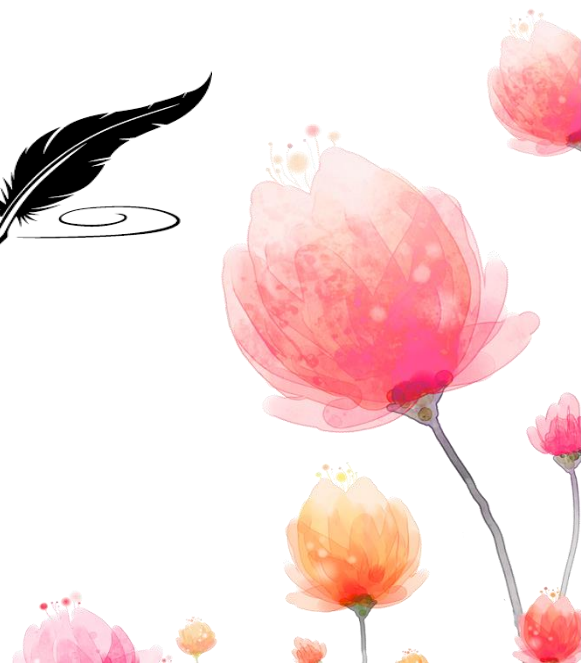


Table des matières

-Liste des figures.....	vi
-Liste des tableaux.....	viii
-Liste des abréviations	ix
-Glossaire	xiii

Résumé.

Introduction	1
---------------------------	----------

Partie I : Nanoparticules dans le domaine pharmaceutique.

1. Historique.....	4
1.1. Idée de la cellule artificielle.....	4
1.2. Nanotechnologie et domaine de la santé humaine.....	5
2. Définitions de quelques concepts clés	6
2.1. Définition de la nanotechnologie.....	6
2.2. Définition de la nanoscience.....	6
2.3. Définition de la nanomedecine	7
2.4. Définition de la nanoparticule	7
3. Classification des nanotransporteurs	8
3.1. Nanoparticules organiques.....	9
3.1.1. Nanoparticules à base de lipides et de polymères (LNPs/PNs)	9
3.1.2. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs).....	10
3.1.3. Porteurs lipidiques nanostructurés (NLCs).....	10
3.1.4. Nanocapsules (NCs).....	11
3.1.5. Liposomes	11
3.1.6. Niosomes.....	11
3.1.7. Transferosomes.....	12
3.1.8. Ethosomes	12
3.1.9 Proniosomes	13
3.1.10. Conjugués molécules-protéines	13
3.1.11. Nanoémulsions.....	14
3.1.12. Dendrimères.....	14
3.1.13. Micelles.....	14

3.1.14. Phytosomes	15
3.2. Nanoparticules inorganiques	16
3.2.1. Nanoparticules de métal (MNs)	16
3.2.2. Nanoparticules magnétiques(MNPs)	16
3.2.3. Nanotubes de carbone (CNTs).....	16
3.3. Nanoparticules biologiques (BNC)	17
4. Intérêt des nanoparticules dans le domaine pharmaceutique	19
4.1. Vectorisation des principes actifs	19
4.2. Amélioration de la biodisponibilité/ distribution / solubilité.....	21
4.3. Protection de la dégradation	22
4.4. Diminution de la toxicité	22
5. Procédés de fabrication des nanoparticules	22
5.1. Technologies descendantes « top down ».....	23
5.1.1. Méthodes d'homogénéisation à haute pression	23
5.1.2. Méthodes de broyage	24
5.2. Technologies ascendantes " bottom -Up"	24
5.2.1. Sol-gel	25
5.2.2. Dépôt chimique en phase vapeur (CVD)	25
5.2.3. Pyrolyse.....	25
5.2.4. Biosynthèse	25
6. Procédés de fabrication de quelques nanoparticules :	26
6.1. Préparation des liposomes	26
6.2. Préparation des nanoparticules lipidiques solides (SLNs).....	26
6.2.1.Homogénéisation à haute pression :.....	27
6.2.2. Préparation des nanoparticules lipidiques solides (SLNs) à base de microémulsion.....	28
6.2.3. Ultrasonication.....	29
6.3. Préparation de micelles polymères chargées de médicaments	29
6.3.1. Dissolution	30
6.3.2. Méthode de séparation des microphases et l'approche de l'émulsion huile dans l'eau (H/E)	30
6.4. Préparation des proniosomes	30
6.5. Formation de niosomes à partir des proniosomes par hydratation.....	32
8. Avantages et inconvénients des nanoparticules	32

Partie II: Application des nanomédicaments aux maladies du siècle.

1. Le diabète	35
1.1. Définition.....	35
1.2. Traitement conventionnel	36
1.3. Application des nanomédicaments pour le traitement du diabète	37
1.3.1. Niosomes.....	38
1.3.2. Liposomes	39
1.3.3. Nanoparticules polymères (PNs)	39
1.3.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs).....	40
1.3.5. Nanoparticules inorganiques.....	40
1.4. Quelques avantages et limites des nouveaux systèmes de délivrance des antidiabétiques	41
2. Les cancers	42
2.1. Le carcinome hépatocellulaire.....	42
2.1.1. Définition	42
2.1.2. Traitement conventionnel	42
2.1.3. Application des nanomédicaments pour le traitement du carcinome hépatocellulaire : exemple de sorafénib.....	43
2.1.3.1. Nanoparticules polymères (PNs).....	43
2.1.3.2. Nanoparticules de polyéthylène glycol (PEG)	44
2.1.3.3. Liposomes	44
2.1.3.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)	45
2.1.3.5. Transporteurs lipidiques nanostructurés (NLCs)	45
2.1.3.6. Nanoparticules de silice.....	45
2.1.4. Livraison ciblée de sorafénib	46
2.2. Le cancer pulmonaire	48
2.2.1. Définition	48
2.2.2. Traitement conventionnel	49
2.2.3. Application des nanomédicaments pour le traitement du cancer pulmonaire	50
2.2.3.1. Nanoparticules liposomales.....	50
2.2.3.2. Nanoparticules polymères (PNs).....	50
2.2.3.3. Micelles	51
2.2.3.4. Dendrimères	51
2.2.3.5. Nanoparticules lipidiques (SLNs/NLCs)	51
2.2.3.6. Nanoparticules d'or (AuNPs)	51
2.3. Le cancer du sein	53
2.3.1. Définition	53

2.3.2. Application des nanomédicaments pour le traitement du cancer du sein	54
2.3.2.1. Liposomes	55
2.3.2.2. Nanoparticules lipides solides (SLNs)	56
2.3.2.3. Micelles	57
2.3.2.4. Dendrimères	57
2.3.2.5. Nanoparticules Polymères (PNs)	58
2.3.2.6. Nanoparticules d'or (AuNPs).....	58
2.3.3. Limites des nanoparticules appliquées dans le cancer du sein.....	58
3. Le glaucome	59
3.1. Définition.....	59
3.2. Application des nanomédicaments pour le traitement du glaucome	60
3.2.1. Liposomes	61
3.2.2. Niosomes.....	62
3.2.3. Dendrimères	62
3.2.4. Nanocristaux	62
3.2.5. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs).....	63
3.3. Glaucome et limites des nanoparticules	63
4. Les infections intracellulaires.....	63
4.1. La leishmaniose	63
4.1.1. Définition	63
4.1.2. Application des nanomédicaments pour le traitement de la leishmaniose.....	65
4.1.2.1. Liposomes	66
4.1.2.2. Nanocapsules lipidiques (SLNs/NLCs)	67
4.1.2.3. Nanoparticules Polymères (PNs)	67
4.1.2.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)	68
4.1.2.5. Nanoémulsions	68
4.1.2.6. Niosomes	68
4.1.2.7. Nanotubes de carbone (CNTs)	69
4.1.2.8. Nanoparticules d'oxyde métallique.....	69
4.1.3. Limites des nanosystèmes dans la leishmaniose.....	69
4.2. Les infections vaginales.....	70
4.2.1. Définition	70
4.2.2. Application des nanomédicaments pour le traitement des infections vaginales.....	72
4.2.2.1. Liposomes	72
4.2.2.2. Nanoparticules polymères (PNs).....	73
4.2.2.3. Emulsions	73
4.2.2.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)	73

4.2.3. Nanomédicaments pour le Traitement du virus de l'immunodéficience humaine (HIV)	74
4.2.4. Sécurité et toxicité.....	75
4.3. La tuberculose	76
4.3.1. Définition	76
4.3.2. Traitement conventionnel	77
4.3.3. Application des nanomédicaments pour le traitement de la tuberculose	77
4.3.3.1. Liposomes	77
4.3.3.2. Nanoparticules lipidiques (SLNs/NLCs).....	78
4.3.3.3. Nanoparticules polymères (PNs).....	79
4.3.3.4. Niosomes	79
4.3.3.5. Dendrimères	80
4.3.4. Modes d'administration des antituberculeux et stratégies de ciblage.....	80
5. L'Alzheimer	82
5.1. Définition.....	82
5.2. Traitement conventionnel	83
5.3. Application des nanomédicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ...	83
5.3.1. Liposomes	84
5.3.2. Nanoparticules lipidiques (SLNs/NLCs)	84
5.3.3. Nanoparticules polymères (PNs).....	85
5.3.4. Nanotubes de carbone (CNTs)	85
5.3.5. Nanoparticules inorganiques	85
5.4. Toxicité de la nanotechnologie dans la maladie d'Alzheimer.....	86
Conclusion et perspectives	88
Références bibliographiques.	

Liste de figures

Figure 01. Coupe Lycurgus. Le verre apparaît vert en lumière réfléchie (A) et rouge-violet en lumière transmise (B)	4
Figure 02. Dimension des cellules artificielles : macro, micro, nano et nanobiote chronologique soluble. Exemples de variation de configurations avec de nouvelles terminologies pour chaque extension.....	5
Figure 03. Schéma représentatif de la structure du NLC et SNL.....	10
Figure 04. Schéma de la structure de liposome et ses composants	11
Figure 05. Comparaison structurelle de l'ethosome, transferosome, niosome avec le liposome conventionnel	12
Figure 06. Structure du proniosome	13
Figure 07. Schéma des nanoparticules organiques : a-dendrimère b-liposome c- micelle	15
Figure 08. Schéma présentatif de la différence entre phytosome et liposome.....	15
Figure 09. Schéma illustre les nanoparticules magnétiques.....	16
Figure 10. Illustration de nanotube de carbone	17
Figure 11. Illustration schématique d'un nanotransporteur biologique	18
Figure 12. Nanovecteurs pour encapsuler les médicaments.....	20
Figure 13. Les catégories de vecteurs : les vecteurs nus, les vecteurs furtifs et les vecteurs actifs .Parcequ'ils ciblent des territoires différents .Ils sont source de potentialités spécifiques	20
Figure 14. Processus de synthèse	23
Figure 15. Schéma du processus d'homogénéisation à haute pression.....	24
Figure 16. Représentation schématique des différentes étapes impliquées dans la technique d'homogénéisation à chaud.....	28
Figure 17. Représentation schématique des différentes étapes impliquées dans la technique d'homogénéisation à froid.	28
Figure 18. Représentation schématique des différentes étapes impliquées dans la technique à base de microémulsion	29
Figure 19. Représentation schématique des différentes méthodes de préparation des proniosomes.	31
Figure 20 . formation des niosome à partir de formes provesiculaire par hydratation.....	32
Figure 21. Types d'insuline.....	36
Figure 22. Propriétés idéales des nanocarriers pour une administration orale efficace de l'insuline sont illustrées	38
Figure 23. Structures des Sorafenib-nanoparticules polymères pour le traitement ciblé du carcinome hépatocellulaire	44
Figure 24. Structures des sorafenib-nanoparticules lipidiques pour le traitement ciblé du carcinome hépatocellulaire	47
Figure 25. Les étapes de la survenue d'un cancer pulmonaire causé par la consommation du tabac	49

Figure 26. Structure du sein	54
Figure 27. Approches pour le ciblage passif	54
Figure 28. Suivi du ciblage actif.....	55
Figure 29. Plates-formes de nanoparticules en usage clinique et en cours d'exploration dans les essais cliniques pour l'administration de chimiothérapies	56
Figure 30. Types de glaucome.....	60
Figure 31. Voie de livraison d'un nanomédicament	61
Figure 32. Types de leishmaniose et organes touchés; Leishmaniose mucocutanée - les jonctions mucocutanées sont infectées, la leishmaniose viscérale - Le foie et la rate sont infectés, la leishmaniose cutanée - la peau est infectée.....	64
Figure 33. Cycle de vie de Leishmania et ses étapes	65
Figure34. Administration de nanoparticules de médicaments aux parasites intracellulaires..	65
Figure 35. Représentation schématique de la formulation liposomale de l'amphotéricine B... ..	66
Figure 36. Voies d'administration des nanomédicaments pour le traitement de la tuberculose	81
Figure 37. Résumé schématique des récepteurs de macrophages qui peuvent être utilisés pour le ciblage actif	82
Figure 38. Représentation graphique de quelques nanoporteurs adaptés aux nanothérapies de la maladie d'Alzheimer	84

Liste de tableaux

Tableau I. Jalons historiques de l'évolution de la nanomedecine.....	5
Tableau II. Définition de « nanoparticule ».....	7
Tableau III. Diverses caractéristiques et les brèves applications des nano-systèmes	18
Tableau IV. Description des méthodes de préparation, de leur principe et du type de formulation formée.....	31
Tableau V. Quelques avantages et inconvénients de quelques nanoparticules.....	32
Tableau VI. Quelques Traitements conventionnels du diabète de type2 : quelques antidiabétiques oraux actuels.....	37
Tableau VII. Avantages et inconvénients des nanoparticules-antidiabétiques.....	41
Tableau VIII. Exemples de différentes nanoparticules étudiées comme vecteur thérapeutique anticancéreux ciblé pour le traitement par inhalation du cancer du poumon.....	52
Tableau IX. Les principales espèces responsables de la leishmaniose, leur répartition géographiques et l'emplacement des parasites dans l'organisme	64
Tableau X. Infections vaginales les plus courantes et leur traitement conventionnel.....	71
Tableau XI. Différents nanosystems impliqués dans le traitement de divers infections vaginales.....	75
Tableau XII. Résultats des systèmes d'administration de médicaments à base de liposomes dans le traitement de la tuberculose	78
Tableau XIII. Résultats des systèmes d'administration de médicaments à base de nanoparticules lipidiques solides dans le traitement de la tuberculose	79

Liste des abréviations

- AChEI:** Inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase.
- ADME:** Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.
- AH :** Humeur Aqueuse.
- ASGPR:** Asialoglycoprotéine receptor.
- AuNPS:** Gold Nanoparticles.
- AV:** Vaginite Aérobie.
- AZD:** Acetozolamide.
- BHE:** Barrière Hémato-Encéphalique.
- BSI :** British Standards Institution.
- BBB:** Blood-Brain-Barrier.
- °C:** Degré Celsius.
- CCIS:** Carcinome Canalaire In Situ.
- CD:** Cellules Dendritiques.
- CHC:** Carcinome Hépatocellulaire.
- CIRC :** Centre International de Recherche sur le Cancer.
- CPPC:** Cancer Pulmonaire à Petites Cellules.
- CPNPC:** Cancer Pulmonaire Non à Petites Cellules.
- CS:** Chitosan.
- CVV:** Candidose Vulvo-Vaginale.
- CXB:** Célécoxib.
- D-DOX:** Dendrimère polylysinePEGylé conjugué à la DOX.
- DMSA:** Acide Dimercapto Succinique.
- DOX:** Doxorubicine.
- DPGL:** Liposomes Déformables du Propylène Glycol.
- DRZ:** Dorzolamide.
- DSPE:** Di Stéaroyl Phospho Ethanolamine.

DT1: Diabète Type 1.

DT2: Diabète Type 2.

E/H: Emulsion eau dans l'huile.

EMA: European Medicines Agency.

ENF: Enchevêtrements Neurofibrillaires.

EPR : Effet de Perméabilité et Rétention renforcée.

EPI: Epirubicine.

ETB: Ethambutol.

FDA: Food and Drug Administration.

F-NTC: Nanotubes de carbone fonctionnalisés.

GAL: Galactose.

GI : Gastro-Intestinal.

GPC3: Glypican-3.

H/E : Emulsion huile dans l'eau.

HPMC: Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose.

IC: Concentration Inhibitrice.

IHC: Immuno-Histo-Chemistry.

INH: Isoniazide.

ISO: International Organization for Standardization.

LNP: Lipid Nanoparticle.

LCIS: Carcinome Lobulaire In Situ.

LC: Leishmaniose Cutanée.

LM : Leishmaniose Muqueuse.

LV : Leishmaniose Viscérale.

MA : Macrophages Alvéolaires.

MHD: Mesures Hygiéno-Diététiques.

MH: Chlorhydrate de Metformine.

MN: Metallic Nanoparticle

MNP: Magnetic Nanoparticle.

MTX: Méthotrexate.

MTO: Motoxantrone.

MSN: Mesoporous Silica Nanoparticle.

Mtbc: Mycobactérium tuberculosis.

MDR-TB: Tuberculose Multirésistante.

MA: Maladie d'Alzheimer.

My: acide myristique.

MPS: Mucopolysaccharidose.

NC:Nanocapsule.

NIOSH: National Institute of Occupational Safety and Health.

NLC: Nanostructured Lipid Carrier

Nm:Nanomètre.

NMDA: N-méthylD-aspartate.

NNI: National Nanotechnology Initiative.

NPs:Nanoparticules.

NTC: Nanotube de Carbone.

PA: Principe Actif.

PAMP : Motif moléculaire Associé aux Pthogènes.

PAMAM:Polymidoamines.

PCEC: Poly (éthylène glycol) / polycaprolactone.

PCL: Poly-ε-Caprolactone.

PDGFR: Platelet-DerivedGrowth Factor Receptor.

PEG: Polyéthylène Glycol.

PEIm: Polyéthyléimine mannose

PIO: Pression Intra Oculaire.

PLGA: Poly (lactic-co-glycolicacid).

PNs: Polymer Nanoparticles.

PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor.

PS : Phosphatidylsérine.

P-Tau : Protéine Tau hyperphosphorylée.

PTX: Paclitaxel.

PZA: Pyrazinamide.

ROS: ReactiveOxygenSpecies

RIF: Rifampicine.

SNC :Système nerveux central.

SLN:Solid Lipid Nanoparticle.

SMSLN: Surface-Modified Solid Lipid Nanoparticle.

SWNT:Single Walled Carbon Nanotube.

SGF : Simulated Gastric Fluid.

SNP: Silver Nanoparticles.

SiNPs: Silica Nanoparticles.

siARN : Small Interfering RNA.

SOR:Sorafénib.

TAM:Tamoxiféne.

TB-RR: Tuberculose Résistante à la Rifampicine.

TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolization.

TMC: Triméthyl Chitosane

TiO₂: Titanium dioxide.

TPP: Triphényl phosphonium.

VB: Vaginose Bactérienne.

VEGFR:Vascular Endothelial Growth Factor Receptor.

VML: Vésicules Multilamellaires.

VIH:Virus de l'Immunodéficience Humaine.

ZnONP: Zinc Oxide Nanoparticle.

µm: Micromètre.

Glossaire

Adhésine: récepteur protéique membranaire impliquée dans l'attachement des germes aux cellules de l'hôte.

Aflatoxine: mycotoxine produite par certains champignons des régions chaudes et humides. C'est une substance cancérigène pour l'homme. L'AFB1 est classée dans le groupe 1 par le CIRC (CIRC, 1987) car elle peut induire l'apparition d'hépatocarcinomes.

Agent antioxydant: agent qui empêche ou ralentit l'oxydation en neutralisant des radicaux libres.

Agent tensioactif: appelé également un agent de surface, c'est un composé qui modifie la tension superficielle entre deux surfaces.

AMD3100: antagoniste sélectif pour CXCR4.

Apoptose: processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal .

ASGP-R: récepteur dépendant du calcium qui est exclusivement exprimé à la surface des cellules hépatiques , qui se lie à son ligand à base de saccharide.

Bioactivité: propriété particulière que possède un matériau d'engendrer, par une succession de réactions de surface, une liaison intime à l'interface avec les tissus hôtes.

Biocompatible: tolérance d'un médicament par l'organisme

Biodistribution: répartition du médicament dans les différents organes.

Biodisponibilité: proportion d'une substance qui atteint la circulation générale.

Biodégradable: capacité d'une molécule à être dégradé biologiquement sous l'action des organismes biologiques.

Biofilm bactérien: composé d'agrégats de microbes pathogènes attachés à une surface ; qui limitent l'accessibilité des antimicrobiens et échappent au système immunitaire.

Cellule de goblet:(appelée aussi cellule caliciforme),c'est une simple cellule épithéliale cylindrique en forme de calice qui sécrète des mucines formant un gel. Elle constitue le deuxième groupe de cellules épithéliales intestinales le plus courant.

Chitosan : substance dérivée de la chitine, c'est un polysaccharide de la famille des glycosaminoglycanes, il a la capacité d'interagir avec les graisses du dispositif digestif et par conséquent limiter leur absorption.

Coacervation: décrit le phénomène de désolvation de macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution.

Co-tensioactif: composé capable de renforcer les propriétés d'un tensioactif principal afin d'améliorer les performances tel le pouvoir moussant.

Co-culture: technique de culture de types cellulaires mixtes in vitro pour permettre leurs interactions synergiques ou antagonistes.

CSKSSDYQC (CSK): peptide d'origine naturelle qui cible activement les cellules de gobelet.

Curcumine: composant principal de la poudre de curcuma obtenu à partir du rhizome de *Curcuma longa*, il révèle une grande variété de propriétés thérapeutiques.

CXCR4: récepteur membranaire qui joue un rôle dans la réponse immunitaire.

Cyclodextrine: molécule cage d'origine naturelle qui permet d'encapsuler diverses molécules. Elle permet la solubilisation des nombreux composés hydrophobes dans l'eau grâce à sa structure.

Drainage lymphatique: opération qui consiste à faciliter l'évacuation des toxines de l'organisme.

Dysbiose vaginale: (aussi appelée microbiote) un déséquilibre de la flore vaginal s'accompagnait souvent d'une augmentation de pH et de symptômes tels que des pertes inhabituelles.

Effet de perméabilité et de rétention: concept controversé par lequel les nanoparticules ont tendance à s'accumuler dans le tissu tumoral beaucoup plus que dans les tissus sains.

Emulsifiant: produit qui favorise la formation et la stabilité d'une émulsion (mélange de deux substances liquides non miscibles).

Encapsulation: opération permettant d'enrober une molécule d'un revêtement destiné à améliorer les propriétés de surface ou à protéger la molécule enrobée contre les influences extérieures.

Enchevêtrements neurofibrillaires: agrégats intracellulaires de protéine tau hyperphosphorylée trouvés dans les cellules nerveuses en cours de dégénérescence.

Endocytose: mécanisme de transport des particules vers l'intérieur de la cellule.

Espèces réactives d'oxygène : espèces chimiques oxygénées telles que les radicaux libres, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence.

Eudragit®: polymère contenant des esters d'acide méthacrylique et une faible teneur en chlorure de méthacrylate de triméthylaminoéthyle, il aide à protéger le principe actif, augmenter l'efficacité du produit médicamenteux.

Fibraurétine: un virus dont le génome est constitué d'ARN et dont le cycle viral comprend une étape de rétrotranscription au cours de laquelle un ADN est produit à partir de cet ARN.

GPC3: glypican-3 est une protéine qui est codée chez l'homme par le gène GPC3. C'est un marqueur des cellules CHC, qui joue un rôle important dans la croissance des cellules tumorales CHC.

Humeur aqueuse : liquide clair situé entre le cristallin et la cornée. Elle joue un rôle indispensable dans la régulation de la pression intra oculaire.

Hydrophobe: substance qui repousse l'eau, contrairement à l'hydrophile.

Lactobacilles: bactéries lactiques à gram positif qui forment un biofilm à la surface de la muqueuse vaginale protègent le vagin des micro-organismes pathogènes.

Ligand : molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique .

Lipoatrophie: complication secondaire du diabète qui se caractérise par la réduction de l'épaisseur du tissu adipeux.

Lyophiliser: retirer de l'eau à partir d'un produit liquide ou solide.

Maillage trabéculaire : tissus poreux ayant des canaux interconnectés qui servent à drainer l'humeur aqueuse.

MCF-7: lignée de cellules tumorales mammaires la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein .

Myelosuppression: diminution des cellules responsables de l'immunité (leucocytes), transportant l'oxygène (érythrocytes) et celles responsable de la coagulation sanguine (thrombocytes).

Nanomédicament : se compose à la fois d'un principe actif et d'un vecteur il mesure un milliardième de mètre, il a la particularité de transporter le principe actif vers la cible et de traiter cette dernière sans endommager les cellules l'entourant.

Opsonine : toute substance qui se lie à la membrane d'une cellule cible (exp cellule du corps infecté par un agent pathogène) et induit leur phagocytose.

Pégylation :procédé qui consiste à conjuguer des chaînes de polyéthylène glycol à une molécule.

Phagocytose : processus permettant à une cellule d'englober puis de digérer une substance étrangère.

Phagocytose: réponse immunitaire non spécifique qui se déroule en 4 étapes : l'adhésion de l'élément étranger au phagocyte, son ingestion par endocytose et sa digestion par des lysosomes, enfin son expulsion.

Pharmacocinétique: étude du devenir du médicament dans l'organisme.

Phosphatidylcholine: lipide de la famille des phospholipides, qui sont les principaux constituants des membranes entourant les cellules .

Plaques amyloïdes: constituées de l'agrégation de peptides amyloïdes bêta (Peptide « Aβ »).le peptide Aβ est un peptide de 42 acides aminés environ (39 à 43) qui n'est normalement absent dans le cerveau.

Pro médicament: médicament qui est administré sous forme inactive(ou beaucoup moins active que son métabolite) et une fois métabolisé il donne des métabolites actifs ..

Protéine Tau: protéine jouant un rôle dans la structure des neurones, l'hyperphosphorylation de cette protéine conduit forcément à la mort du neurone.

Sonication: acte d'appliquer de l'énergie sonore pour agiter des particules dans un échantillon grâce à un appareil dit sonicateur.

Sorbitan: polyol de la famille des oxolanes. C'est le produit de la réaction de déshydratation du sorbitol, l'ester de sorbitan forme un tensioactif non ionique aux propriétés émulsifiantes, dispersantes et mouillantes.

Stress oxydatif: déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes.

Synergie: deux médicaments associés ont un effet supérieur que la somme de leurs effets pris séparément.

Transferrine: protéine qui permet le transport du fer dans l'organisme. Produite au niveau du foie, elle permet de limiter l'absorption de fer en cas de surcharge ou au contraire de capter le fer des réserves en cas de besoin.

Tolérance: diminution de la réponse à un médicament, qui apparaît lorsque ce dernier est utilisé de façon répétitive et que l'organisme s'adapte à sa présence continue.

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

Résumé

Les nanosciences et les nanotechnologies représentent un domaine de recherche en expansion, qui tirent une grande partie de leurs forces rhétoriques, technologiques et scientifiques en raison de la disposition de leurs atomes sur l'échelle de 1 à 100 nm. Diverses applications de la nanotechnologie dans le domaine de la médecine ont abouti au développement continu du sous-domaine de la nanomédecine, qui est une science interdisciplinaire moderne qui combine la biologie, la chimie, l'ingénierie et la médecine. La nanotechnologie envahit l'industrie pharmaceutique dans le but de développer de nouvelles formes galéniques pour les médicaments peu solubles – les nanomédicaments. Il s'agit de l'encapsulation du principe actif dans des vecteurs dits nanoparticules, afin de fournir des outils plus efficaces pour la prévention et le traitement de diverses maladies du siècle. Cette revue présente quelques définitions ; les types de nanoparticules actuellement sur le marché, ainsi que celles qui sont en cours de développement, l'intérêt des nanomédicaments et leurs procédés de fabrication, et finalement leurs applications dans le traitement des maladies du siècle.

Mots clés : nanoscience ; nanotechnologie, nanomédecine, nanoparticules, nanomédicaments, maladies du siècle .

Abstract

Nanoscience and nanotechnology represent a growing field of research, which derives much of its rhetorical, technological and scientific strength from the arrangement of its atoms on the scale of 1 to 100 nm. Various applications of nanotechnology in the field of medicine have resulted in the continued development of the subfield of nanomedicine, which is a modern interdisciplinary science that combines biology, chemistry, engineering and medicine. Nanotechnology is invading the pharmaceutical industry with the aim of developing new dosage forms for poorly soluble drugs - nanodrugs. This review presents some definitions; the types of nanoparticles currently on the market, as well as those under development, the interest of nanodrugs and their manufacturing processes, and finally their applications in the treatment of diseases of the century.

Keywords: nanoscience, nanotechnology, nanomedicine, nanoparticles, nanodrugs, diseases of the century.



Introduction

Introduction

Les nanosciences et les nanotechnologies représentent un domaine de recherche en expansion qui tire une grande partie de sa force rhétorique, technologique et scientifique de l'échelle à laquelle elles opèrent (1 - 100nm). Diverses applications de la nanotechnologie dans le domaine de la médecine ont abouti au développement continu du secteur de la nanomédecine, cette dernière est une approche émergente pour la mise en œuvre de systèmes nanotechnologiques dans le traitement des maladies du siècle.

Le nanomonde est un sujet d'actualité qui nous a poussé, en tant qu'étudiantes en pharmacie intéressées par les domaines de la santé moderne, de se poser les questions suivantes : en quoi consiste un nanomédicament ? Qu'est-ce qui le distingue d'un médicament classique ? Où en sont les recherches actuelles en nanomédecine ? Quelle est la position des nanoparticules dans le portefeuille de la santé et quel est le bénéfice attendu pour le traitement des maladies sévères ?

Pour répondre à toutes nos interrogations, nous avons effectué une revue de littérature dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de recherche de fin d'étude. Celle-ci consiste à synthétiser tous les documents de préférence académique en relation avec notre sujet et les présenter.

L'activité de la recherche pharmaceutique en nanomédecine est intense. Le nombre de publications correspondant à la recherche bibliographique à l'aide des mots clés suivants : «Nanomedicine, Nanoparticles, Nanoencapsulation, Nanotechnology » semble avoir atteint un plateau de 150 à 200 références par an. Pour pouvoir accéder à certains de ces articles disponibles en anglais, nous avons fait appel à une base de données électronique appropriée qui nous a permis d'effectuer une recherche primitive et de collecter un grand nombre de textes traitant des thèmes associés à notre sujet. Ensuite nous avons traduit chaque article vers la langue française ainsi qu'une veille documentaire attentive de ces derniers a été réalisée. Nous avons effectué un tri des informations rassemblées selon plusieurs critères d'inclusion qui nous ont aidé à retenir les articles les plus récents (ceux des dix dernières années) accessibles dans la bibliothèque en ligne et de favoriser les articles, ouvrages, chapitres et thèses qui découlent d'une méthodologie scientifique permettant d'apprécier où en est la recherche sur le sujet traité. Cependant des critères d'exclusion ont été également pris en considération, tels que les articles très anciens, les quotidiens, les comptes rendu, les domaines non ciblés par l'étude, les publications en d'autres langues internationales

Introduction

(Allemand, Espagnol, Chinois ...), les textes non associés à une méthodologie scientifique, les articles payants.

Dans cette revue, nous allons définir dans un premier temps le monde des nanoparticules, puis nous développerons les intérêts certains de ces technologies ainsi que leurs procédés de fabrication, y compris les stratégies de ciblage et de libération de ces nanomédicaments pour une administration efficace. Dans une seconde partie, nous discuterons l'application des nanomédicaments pour traiter les maladies du siècle telles que : les cancers, les infections intracellulaires, l'Alzheimer, le diabète et le glaucome. Enfin, seront évoqués les défis actuels de la nanothérapie ainsi que leurs perspectives d'avenir.



**Partie I : Les nanoparticules dans
le domaine pharmaceutique.**

1. Historique

La nanotechnologie a envahi le monde depuis l'existence de l'humanité et cela a été confirmé par Richard Feynman dans son discours devant l'American Physical Society en 1959 qui a annoncé qu'on pourrait réorganiser la matière atome par atome en disant « there's plenty of room at the bottom ». L'histoire du nanomonde revient aux artisans du verre et des colorants de l'Égypte ancienne et des Mayas qui utilisaient sans le savoir les nanoparticules, nanosphères d'oxyde de fer, nanocristaux métalliques pour l'obtention de différentes colorations et l'exemple révélateur est le verre rubis des verriers de bohème (**Figure 01**), qui donnait une coloration rouge due aux nanoparticules de cuivre dont la taille assure une diffusion différente de la lumière [1].

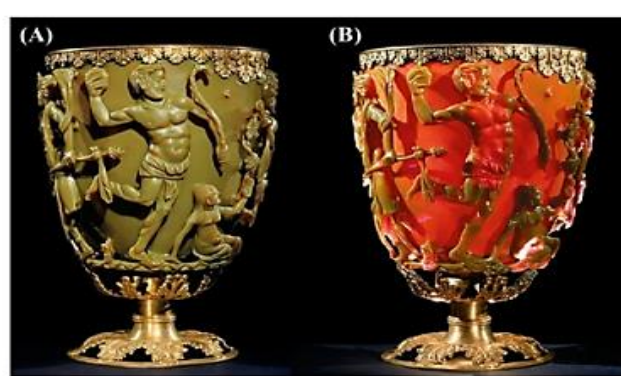


Figure 01. La coupe Lycurgus. Le verre apparaît vert en lumière réfléchi (A) et rouge-violet en lumière transmise (B).

Source: Baeza, A. (2020). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Application to Nanomedicine. Molecule, 25(1),112.

Après l'invention de la microscopie à haute résolution au XXe siècle, la nanotechnologie a évolué simultanément en biologie, en physique et en chimie, donnant naissance à de nouvelles disciplines telle que la nanomédecine dont l'importance est basée sur les apports de la nanobiotechnologie qui étudient la structure et la fonction des cellules, ainsi que la communication cellulaire [2].

1.1. Idée de la cellule artificielle

La cellule artificielle a été définie par Chang en 1972 comme étant une synthèse intégrale d'une cellule vivante à partir d'éléments complètement artificielles, dans l'espérance de mieux comprendre les systèmes biologiques et construire de nouveaux organismes capables d'accomplir des fonctions d'intérêt dans divers domaines (**Figure 02**). Elle peut avoir des

dimensions variables moléculaire, macro, micro, nano ce qui a permis d'avoir de multiples configurations [3].

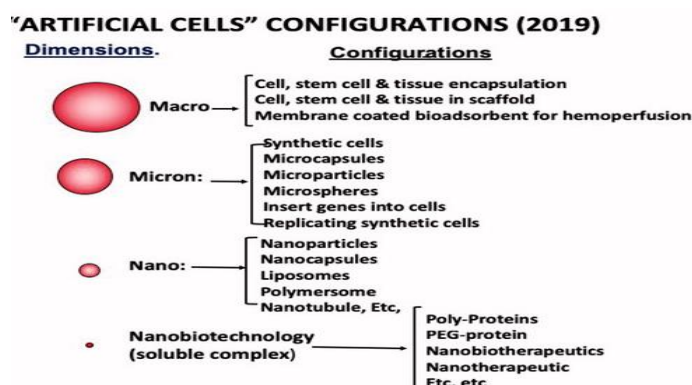


Figure 02. Dimension des cellules artificielles : macro, micro, nano et nanobio chronologique soluble. Exemples de variation de configurations avec de nouvelles terminologies pour chaque extension [3].

1.2. Nanotechnologie et domaine de la santé humaine

La médecine est l'un des domaines qui ne cesse d'être révolutionné par la nanotechnologie. Depuis les années 1990 jusqu'aux années 2000 plusieurs évolutions ont été observées, afin de découvrir de nouveaux aspects nanotechnologiques et de les développés (Tableau I).

Tableau I. Les jalons historiques de l'évolution de la nanomedecine. *Source : 1 k.K.Jain, TheHandbok of nanomedicine. third edition.2017.*

Année	Histoire
1905	Einstein publie un article qui estime le diamètre d'une molécule de sucre à environ 1nm.
1959	Prix Nobel pour Feynman Richard qui a donné une conférence intitulée « there's plenty of room on the bottom ».
1974	Le japonais NorioTanaguchi invente le mot « nanotechnologie ».
1984	La première description du terme dendrimère (tomalia et al.1985).
1985	Découverte des buckyballs (fullerènes).
1987	Ciblage du cancer avec des nanoparticules enrobées d'anticorps monoclonaux (Douglas et al.1987).
1991	Découverte des nanotubes de carbone (Iijima et al. 1992).
1992	Principes de chimie appliqués à la synthèse ascendante des nanomatériaux (Ozin 2009).

1994	Administration de médicaments à base de nanoparticules (Kreuter 1994).
1995	La FDA a approuvé le Doxil®, une formulation liposomale de doxorubicine.
1997	Création de la première entreprise de nanotechnologie moléculaire - Zyvex Corporation.
1998	Utilisation du terme "nanomédecine" dans les publications (Freitas 1998).
2005	La FDA a approuvé Abraxane™, un taxane basé sur la nanotechnologie, pour le traitement du cancer du sein.

2. Définitions de quelques concepts clés

Nous définissons quelques notions fondamentales qui sont liées au nanomonde.

2.1. Définition de la nanotechnologie

Le terme "nano" vient du mot grec "nanos" qui signifie "nain". Dans le dictionnaire de Cambridge, nano est défini comme un préfixe signifiant "extrêmement petit" [4]. La National Nanotechnology Initiative (NNI) aux États-Unis, définit la nanotechnologie comme « une science, une ingénierie et une technologie à l'échelle nanométrique (1 à 100 nm) » [5]. Cette dernière présente des caractéristiques uniques de propriétés optiques, magnétiques, électroniques et structurelles [6].

L'utilisation des nanotechnologies a révolutionné de nombreux secteurs biotechnologiques ; toutefois les progrès les plus significatifs en nanotechnologies se situent dans le domaine de la médecine (appelé aussi nanomédecine), en particulier dans le traitement des maladies graves ceci est en raison de surmonter les limites de la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces applications biomédicales innovantes sont actuellement exploitées dans le but d'améliorer la santé humaine en diminuant les effets indésirables des thérapies déjà existantes.

2.2. Définition de la nanoscience

Le mot nanoscience combine deux mots, nano et science. Étymologiquement parlant, le mot nano est originaire du mot « Nanos » en grec ancien très petit. En mathématique ou en

physique-chimie, le mot nano signifie une unité de mesure et une échelle de grandeur de l'ordre du milliardième de mètre, exprimée par 10^{-9} . En résumé, la nanoscience est une science qui étudie les atomes, les molécules et d'autres particules qui se mesurent à l'échelle nanométrique (1 - 100 nm) [7]. Actuellement, la nanoscience et ses applications technologiques sont largement perçues comme un potentiel énorme pour diverses recherches et applications [8].

2.3. Définition de la nanomedecine

L'Agence européenne des médicaments (EMA) (2006) définit la nanomédecine comme « l'application de la nanotechnologie en vue de poser un diagnostic médical ou de traiter ou prévenir des maladies. Il exploite les propriétés physiques, chimiques et biologiques améliorées et souvent nouvelles des matériaux à l'échelle nanométrique » [9].

2.4. Définition de la nanoparticule(NP)

Une nanoparticule est l'unité fondamentale dans la fabrication d'une nanostructure. La définition et l'étude d'une nanoparticule dépendent beaucoup de son application spécifique. Les définitions de nanoparticules selon différentes organisations sont résumées dans le **tableau II** [10].

Tableau II. Définition de « nanoparticule » [10].

<i>La norme</i>	<i>Définition de nanoparticule</i>
ISO : International organisation for standardisation.	Une particule de taille de 1 à 100 nm en diamètre.
NIOSH : National institute of occupational safety and health.	Une particule de diamètre entre 1 et 100 nm ou une fibre de taille de 1 à 100 nm.
BSI : British standards institution.	Toutes les dimensions ou diamètres sont de l'ordre du nanomètre.

Les NPs ne sont pas de simples molécules elles-mêmes et sont donc composées de trois couches, à savoir :

A- la couche de surface, qui peut être fonctionnalisée par des ions métalliques, de tensioactifs et de polymères.

B- la couche de coque, qui est un matériau chimiquement différent du noyau sous tous ses aspects.

C- le noyau, qui est essentiellement la partie centrale de la NP.

En raison de ces caractéristiques exceptionnelles, ces matériaux ont un immense intérêt dans des domaines multidisciplinaires [11]. Aujourd'hui, les domaines d'utilisation des nanoparticules, sont nombreux et extrêmement divers [7].

Les nanoparticules ont la capacité, de modifier la pharmacocinétique du médicament (système ADME), ou fonctionner en tant que réservoirs de principe actif (dans le cas des formes à libération prolongée).

Selon une étude effectuée en 2012, des produits pharmaceutiques issus de la nanotechnologie ont été identifiés dont 67 nanodispositifs et 33 nanopharmaceutiques sur le marché [10].

3. Classification des nanotransporteurs

Les scientifiques sont entrés dans cette nouvelle ère de la science et de la recherche liée aux nanotransporteurs pharmaceutiques en plein essor pour dépasser les limites des formulations conventionnelles. Le terme nanoporteurs comprend les nanoparticules, les nanosphères, les nanocapsules, les nanoémulsions et les porteurs vésiculaires de taille nanométrique, dits les liposomes et les niosomes. Ces nanoparticules sont développées en tant que vecteurs sélectifs pour la livraison de petites molécules médicamenteuses de taille « macro » telles que les protéines, les vaccins et les gènes au site cible [12]. Aujourd'hui, un grand nombre de nanoporteurs ont été produits, mais seulement certains d'entre eux sont cliniquement autorisés pour la livraison de matériel en raison de leurs actions motivées au niveau des sites cibles, en particulier les agents antitumoraux [13].

Les nanoparticules peuvent être classées sur la base des critères suivants :

- L'origine :

- ❖ Naturel : qui sont émises par la nature lors des accidents et catastrophes naturels, tels que les fumées des volcans, ...
- ❖ Anthropique : ce sont des particules fabriquées par l'homme d'une façon intentionnelle pour des applications industrielles ou médicales..., telles que les nanotubes de carbone, les oxydes métalliques.

- La taille :

- ❖ 1-10 nm.
- ❖ 10-100 nm.
- ❖ Plus de 100 nm.

- La composition chimique :

- ❖ Substances inorganiques.
- ❖ Substances organiques.
- ❖ Substances biologiques [14].

Nous avons choisi de développer dans notre travail la classification chimique car c'est la classification la plus abordée dans les articles scientifiques.

3.1. Nanoparticules organiques

3.1.1. Nanoparticules à base de lipides et de polymères (LNPs/PNs)

Les nanoparticules lipidiques (LNPs) sont de structure sphérique avec un diamètre allant de 10 à 1000 nm, possèdent un noyau solide constitué de lipides et une matrice qui contient des molécules lipophiles solubles, des tensioactifs ou des émulsifiants qui stabilisent le noyau externe de ces NPs[11].

Les nanoparticules (PNs) polymériques sont des structures biocompatibles et biodégradables de diamètre compris entre 10 et 100 nm. Elles sont fabriquées à partir de polymères synthétiques tels que le poly-ε-caprolactone, polyacrylamide et polyacrylate, ou de polymères naturels tels que l'albumine, le chitosan et le dextrane [15].

3.1.2. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

La SLN est un vecteur colloïdal de médicaments, de taille nanométrique allant de 30 à 1000 nm. La SLN est un système de nano-administration de première génération qui a ses propres avantages, notamment un coût de production inférieur, une stabilité, une tolérance à long terme, une biodégradabilité, une biodisponibilité et une productivité améliorée avec une moindre toxicité. En outre, les SLNs sont fabriqués avec des lipides hautement dégradables et sont donc des systèmes biologiquement sûrs qui permettent une production à grande échelle. Les SMSLN (SLNs modifiés en surface) issus du revêtement de surface des SLNs avec du chitosan entraîne la libération contrôlée de ces composés phyto-bioactifs, ce qui sera utile pour traiter les maladies chroniques, Certains systèmes de livraison SMSLN, tels que le triméthylchitosane (TMC), ont montré une amélioration de la livraison des composés au cerveau dans un modèle de souris Alzheimer [16].

3.1.3. Porteurs lipidiques nanostructurés (NLCs)

Ils sont considérés comme des nanoparticules lipidiques de deuxième génération [13], qui peuvent surmonter les inconvénients du SLN (**Figure 03**). Ils sont constitués de lipides solides et liquides, ce qui entraîne une cristallinité plus faible, une incidence plus élevée de défauts dans la matrice et un emballage lipidique moins dense. Ainsi, une efficacité et une stabilité d'encapsulation de médicament plus élevées pendant le stockage à long terme sont observées, en comparaison avec les SLNs. En raison des avantages du NLC par rapport au SLN conventionnel, le NLC est appliqué dans le traitement de la tuberculose [17].

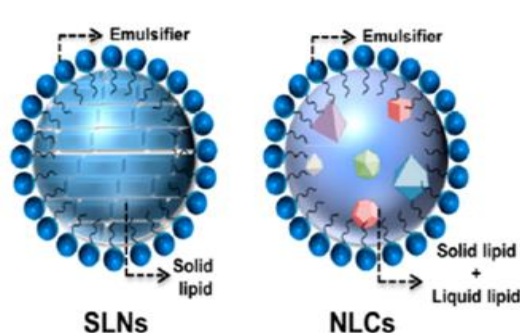


Figure 03. Schéma représentatif de la structure du porteur lipidique nanostructuré et SNL [13].

3.1.4. Nanocapsules (NCs)

Il s'agit d'un système de dispersion colloïdale nanovésiculaire qui présente une structure noyau-coquille typique dans laquelle le médicament est confiné dans un réservoir ou dans une cavité entourée par une membrane ou un revêtement polymère. La cavité peut contenir la substance active dans un liquide (une huile ou un noyau aqueux) ou sous forme solide ou moléculaire. La structure et la composition du noyau et de l'enveloppe sont les principales caractéristiques des nanocapsules. Récemment, une NC modifiée par un ligand multifonctionnelle qui portent la substance active sur leur surface ou qui sont imbibés dans la membrane polymère a été développée pour atteindre la cible de manière plus active [13].

3.1.5. Liposomes

Les liposomes sont des nanoparticules lipidiques polaires de forme sphérique utilisés dans la vectorisation du médicament grâce à leur capacité d'encapsuler des molécules hydrophiles dans leur phase interne, ainsi que des molécules hydrophobes dans leur bicouche phospholipidique. Les liposomes sont composés de bicouches lipidiques simples ou multiples formées par des interactions hydrophiles et hydrophobes avec la phase aqueuse (**Figure 04**). Les parties hydrophobes (queues) des liposomes sont repoussées par les molécules d'eau, ce qui entraîne l'auto assemblage des liposomes. Dans la préparation des liposomes, les types et les quantités de phospholipides, les propriétés ioniques et la charge du milieu aqueux, ainsi que les hydrations temporelles, sont des facteurs importants qui déterminent la structure finale des liposomes [18]. Les systèmes d'administration de médicaments liposomaux actuellement approuvés fournissent une formulation stable, une pharmacocinétique améliorée et un degré de ciblage « passif » vers le tissu tumoral [19].

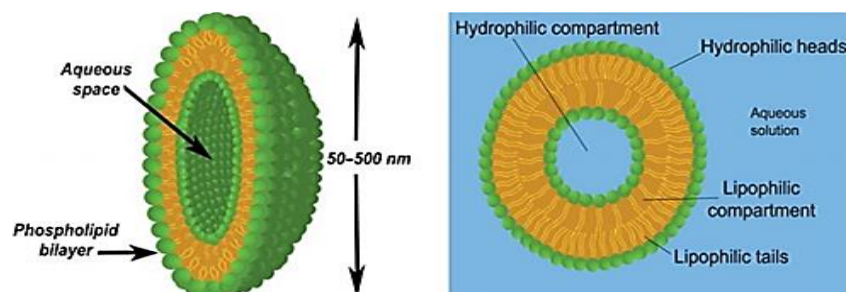


Figure 04. Schéma de la structure de liposome et ses composants. Source: Mehanna M, Motawaa A, Samaha M. *Pharmaceutical Particulate Carriers: Lipid - Based Carriers*. 2012;2(1):13.

3.1.6. Niosomes

Un niosome est un liposome à base de tensioactif non ionique ayant une plus grande stabilité par rapport aux liposomes. Les agents tensioactifs utilisés pour la préparation des

niosomes doivent être biodégradables, biocompatibles et non immunogènes. Les tensioactifs non ioniques stabilisateurs de ces nanoparticules tels que Span® et le cholestérol, sont les principaux composants de ces nano-porteurs [12,15].

Les niosomes sont capables de piéger une variété de médicaments, les molécules de médicaments solubles sont présentes dans les compartiments aqueux entre la bicouche tandis que les insolubles sont piégées dans la matrice de la bicouche [20]. Ils sont des vecteurs de médicaments prometteurs grâce à leurs stabilités chimiques et l'absence de nombreux inconvénients associés aux liposomes, tels que des problèmes de coût élevé et de pureté variable des phospholipides [21]. L'utilisation de niosomes pour l'administration de médicaments peut modifier la biodistribution pour fournir un plus grand degré de ciblage du médicament vers des tissus sélectionnés, une libération prolongée et une pharmacocinétique modifiée [22].

3.1.7. Transférosomes

Elles sont composées de phospholipides et d'une seule chaîne de surfactant qui assure l'élasticité et la déformabilité [13] ; et ont une meilleure capacité de pénétration que les liposomes conventionnels. Leurs avantages dans l'amélioration de la perméabilité des médicaments ont été bien établis (**Figure 05**) [22].

3.1.8. Ethosomes

Est composé d'eau, de certains phospholipides (phosphatidylcholine, phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine, et le phosphatidylglycérol), et une concentration élevée d'alcool (30-45%) (Éthanol et isopropyle alcool) l'alcool peut être situé avec une combinaison du tréhalose et le propylène glycol afin de le stabiliser (**Figure 05**) [13].

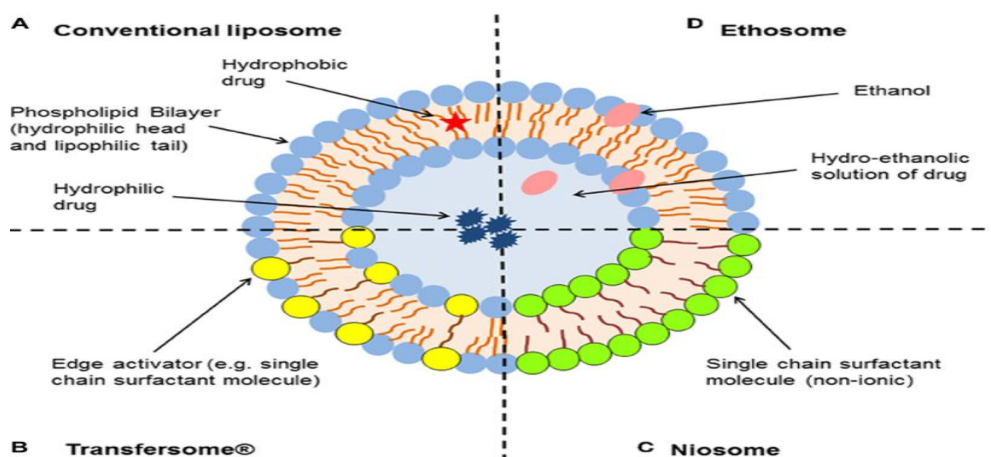


Figure 05. Comparaison structurelle de l'ethosome, transférosome, niosome avec le liposome conventionnel [13].

3.1.9. Proniosomes

Les proniosomes est le concept moderne de délivrance de médicaments, ils sont pratiques pour l'administration de vaccins et d'antigènes [23]. Les proniosomes sont des structures lamellaires microscopiques (**Figure 06**), ils associent un tensioactif non ionique de la classe des alkyl ou dialkylpolyglycérol éther et du cholestérol suivi d'une hydratation en milieu aqueux [21]. Des études doivent être menées pour évaluer la capacité de différents matériaux de support à formuler des proniosomes et la capacité de ces derniers à délivrer les médicaments destinés à être administrés par différentes voies [24].

Les proniosomes ont attiré une plus grande attention pour l'administration de médicaments par voie transdermique, en raison des avantages tels que la non-toxicité, l'effet améliorant la pénétration des tensioactifs et la modification efficace de la libération du médicament. La forme de poudre sèche des proniosomes les rend appropriés pour la préparation de formes posologiques unitaires telles que des comprimés, des capsules et des perles [25].

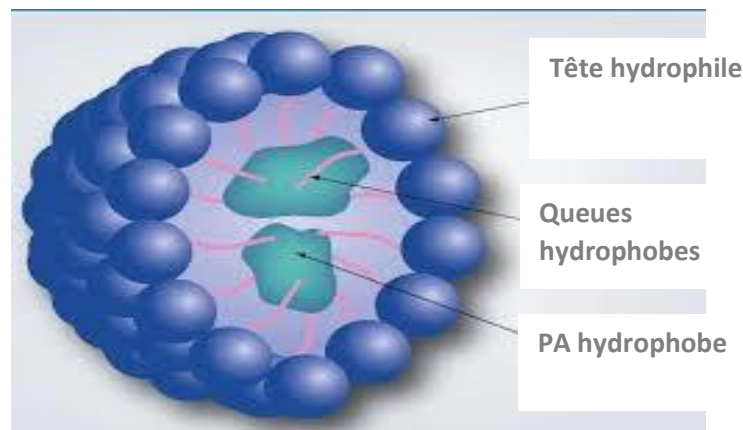


Figure 06. Structure du proniosome. *Source :Lakshmi Radhika K, Dineshkumar B, K.(2017). Krishnakumar. proniosomal gel a novel approche for drugdelivery. Indo amerocan journal for pharmaceuticalresearch.ISSN NO: 2231-6876.*

3.1.10. Conjugués molécules-protéines

Dans les années 2000, l'albumine a été un centre d'intérêt en tant que vecteur potentiel de molécules thérapeutiques capable d'améliorer la pharmacocinétique du médicament libre. Le prototype de médicaments à base d'albumine est sans doute l'Abraxane®, qui est constitué de nanoparticules d'albumine conjuguée avec du paclitaxel. Cette formulation modifie la pharmacocinétique du médicament, ce qui permet l'accumulation passive dans le tissu tumoral grâce à l'effet de perméabilité et rétention renforcée (EPR) (il s'agit d'un phénomène d'extravasation des « nanos » à travers les jonctions cellulaires au niveau de la tumeur) [10].

3.1.11. Nanoémulsions

Il s'agit d'un système de dispersion colloïdale avec une taille de gouttelette de moins de 100 nm [13]. Les nano-émulsions sont des émulsions huile dans l'eau H/E ou émulsion eau dans huile E/H à l'échelle nanométrique, qui sont formés par un mélange isotrope (huile, surfactant, co-tensioactif et médicament) étant introduit dans l'eau, c'est un système optique isotrope et thermodynamique stable. Les nanoémulsions, qui résultent de la fusion de médicaments dans la phase huileuse sont largement utilisés pour délivrer des médicaments hydrophobes. Les nanoémulsions présentent des avantages particuliers, tels que la facilité de fabrication et la stabilité thermodynamique [26].

3.1.12. Dendrimères

Un dendrimère est un polymère ayant un seul noyau central qui donne des branches fréquentes de macromolécules armées de manière diverse pour mieux cibler les sites spécifiques. En général, ils sont constitués de composants naturels ou synthétiques tels que les sucres, les nucléotides et les acides aminés (**Figure 07**) [13]. L'exemple le plus étudié des dendrimères est les polyamidoamines (PAMAM), qui sont des polymères hyper-ramifiés, hautement symétrique avec une forme, une taille et une densité contrôlées de groupes terminaux fonctionnels. De plus, il est possible de fonctionnaliser les groupes d'extrémité extérieurs ou encapsuler de petites molécules, par exemple des médicaments ou des nanoparticules à l'intérieur vides des dendrimères, ce qui en fait des éléments de base idéaux pour la formation de nanostructures [27].

3.1.13. Micelles

Les micelles sont des particules colloïdales de taille nanométrique qui consiste en un seul noyau-coquille obtenue par l'auto assemblage étroit et de petite taille de copolymères avec des propriétés hydrophobes et segments hydrophiles en milieu aqueux (**Figure 07**)[13]. Ils ont été développés pour délivrer des médicaments hydrophobes peu solubles. Des études ont montré que les nanomicelles peuvent être désassemblées, ce qui entraîne une biodisponibilité dans le sang et une réduction de la toxicité hors cible grâce à la diminution de la biodistribution). Comparé à d'autres nanoformulations, le nanomicelle est plus petit, ce qui est avantageux pour l'administration transdermique de médicaments et le passage vers les sites tumoraux [28].

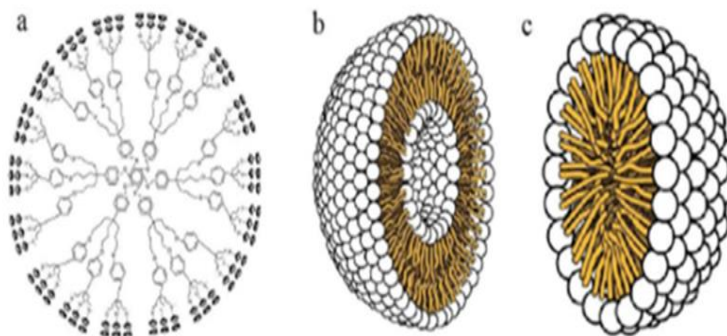


Figure 07. Schéma des nanoparticules organiques : a-dendrimère b-liposome c- micelle.

Source: Ealias,AM.Saravanakumar,M P.(2017). The classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. (2017).

3.1.14. Phytosomes

Un phytosome est un complexe entre un produit naturel et les phospholipides naturels (**Figure 08**). Il résulte de la réaction de phospholipides avec le polyphénol sélectionné dans un solvant non polaire. Lorsqu'ils sont traités avec de l'eau, les phytosomes prennent une forme micellaire formant des structures de type liposomal. Dans les liposomes, le principe actif est dissous dans une poche interne ou flotte dans la membrane de la couche, tandis que dans les phytosomes, le principe actif est fixé à la tête polaire des phospholipides, devenant ainsi une partie intégrante de la membrane. Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont démontré l'efficacité et la biodisponibilité accrue des phytosomes par rapport aux dérivés botaniques non complexés [29].

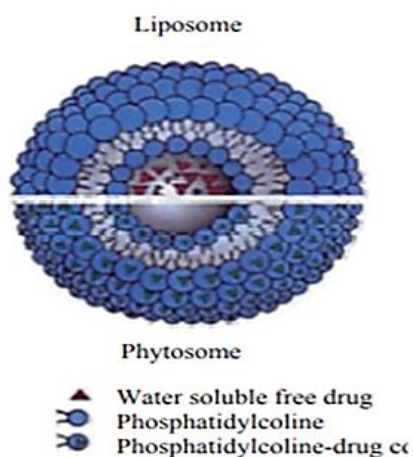


Figure 08. Schéma présentatif de la différence entre phytosome et liposome. *Source: Patel J, Patel R, Khambholja K, Patel N. An overview of phytosomes as an advancedherbaldrugdelivery system. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009 ; 10.*

3.2. Nanoparticules inorganiques

Cette catégorie de nanoparticule est composée de :

3.2.1. Nanoparticules de métal (MNs)

Les nanoparticules métalliques sont constituées de précurseurs de métaux, tel que l'or qui possède les propriétés électronique et optique uniques (optoélectronique), d'où leur utilisation comme agent d'administration de médicament pour le traitement du cancer. Les nanoparticules d'or conjuguées aux peptides de ciblage cellulaire fournissent des NPs fonctionnelles qui pénètrent dans la membrane et cible le noyau. En outre, les nanoparticules d'argent possèdent une conductivité électrique élevée, une stabilité chimique et des propriétés optiques améliorées, ce qui leur confère une grande importance comme véhicule des antibactériens [11, 30,31].

3.2.2. Nanoparticules magnétiques (MNPs)

Les nanoparticules magnétiques (MNPs) sont des objets physiques complexes (**Figure 09**). Grâce à leurs propriétés physiques originales qui découlent de l'effet de confinement, ces dernières présentent un énorme potentiel d'applications dans de nombreux domaines tels que la nanomédecine (par exemple les capteurs magnétiques, la bio-imagerie l'administration de médicaments ; l'hyperthermie thérapeutique et l'enregistrement magnétique à haute densité, ...). Pour cela, beaucoup d'attention a été portée pour la préparation de différents types de MNPs, avec le contrôle de leur morphologie, leur reproductibilité et leur stabilité [32].

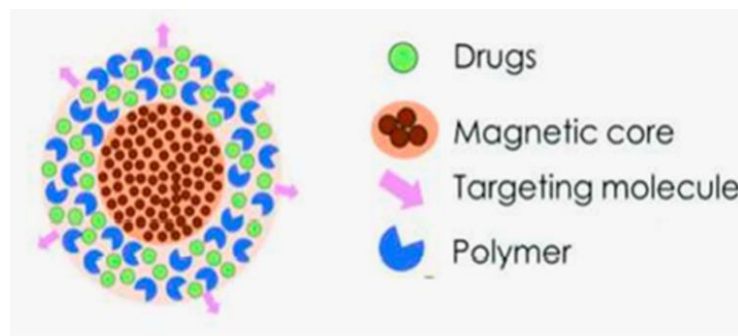


Figure 09. Schéma illustrant les nanoparticules magnétiques [13].

3.2.3. Nanotubes de carbone (CNTs)

Les nanotubes de carbone sont de grosses molécules cylindriques constituées d'un arrangement hexagonal d'atomes de carbone hybrides sp^2 (**Figure 10**). La paroi des CNTs est constituée de couches simples ou multiples de feuilles de graphène [33], ils sont insolubles dans tous les solvants. Toutefois, la modification chimique des nanotubes de carbone peut les rendre hydrosolubles afin de se lier à une grande variété de molécules actives telles que les peptides,

les protéines, les acides nucléiques et les agents thérapeutiques : agents antifongiques (amphotéricine B) ou médicaments anticancéreux (méthotrexate). Le nanotube de carbone à paroi unique (SWNT) a été développé par conjugaison de sérum albumine humaine et qui a montré un taux élevé d'administration intracellulaire (taux d'absorption cellulaire de 80%) dans le cancer du sein [34]. Le mode d'administration de ces nanotubes comprend la voie orale et la voie injectable telles que l'injection sous-cutanée, l'injection abdominale et l'injection intraveineuse, ensuite transportés vers les sites concernés à travers la circulation sanguine ou lymphatique [35].

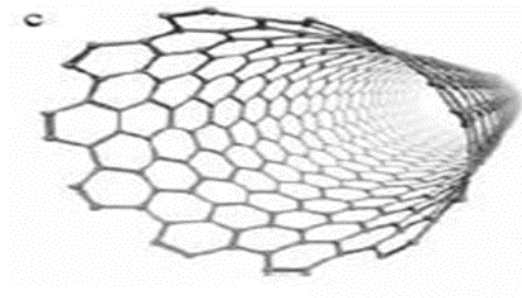


Figure 10. Illustration de nanotube de carbone [51].

3.3. Nanoprotéines biologiques (BNCs)

Ce sont des nanoparticules naturelles très diverses qui partagent une structure commune d'une enveloppe composée de protéines de capsid entourant le génome viral d'ADN ou d'ARN. Ils ont des tailles variables (de l'ordre du nanomètre) et des morphologies allant des simples sphères aux bâtonnets en passant par les icosaèdres (**Figure 11**). À cet égard, les virus ont été dédiés au ciblage des organismes et des tissus les plus prononcés.

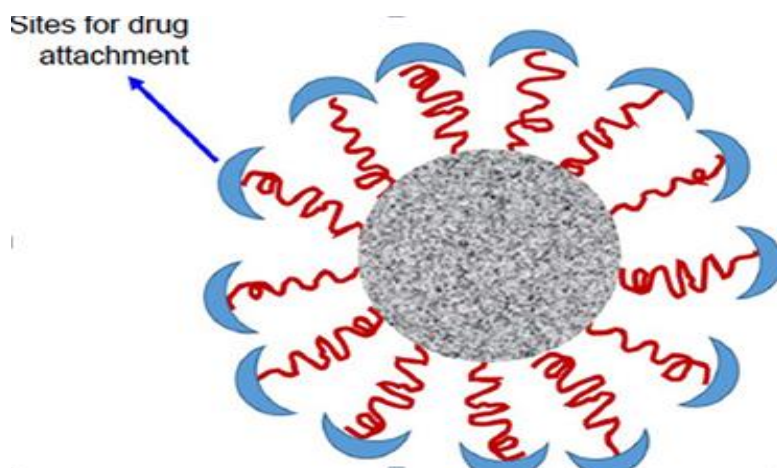


Figure 11. Illustration schématique d'un nanotransporteur biologique.

Les nanoparticules déjà citées présentent des caractéristiques physico-chimiques variables ce qui rend leurs application large et utile dans le domaine de la médecine exceptionnellement dans le traitement des maladies graves. Les caractéristiques de quelques nanoparticules et leurs applications sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III. Diverses caractéristiques et les brèves applications des nano-systèmes. *Source: Saravanan.S.application of nanotechnology in pharmacy,departement of pharmaceutics,faculty of pharmacy Sir Ramachandrauniversity.*

<i>Type de nano-systèmes.</i>	<i>Taille</i>	<i>Caractéristiques</i>	<i>Applications</i>
Nanoparticules polymères	10-100nm	Biocompatible, biodégradable, Protection médicamenteuse complète.	Excellent transporteur pour une administration contrôlée et soutenue de médicaments.
Dendrimères	<10nm	Système polymère hautement ramifié, trois parties principales : noyau, branche et surface.	Biodisponibilité élevée et administration contrôlée de bioactifs, délivrance ciblée de bioactifs aux macrophages, ciblage hépatique.
Micelles	10 à 100 nm	Piégeage élevé des médicaments, charge utile, biostabilité.	Biodisponibilité élevée, administration de médicaments actifs et passifs

			spécifiques à la cible.
Liposomes	50-100 nm	Vésicules phospholipidiques, biocompatibles, polyvalentes, bonne efficacité de piégeage, offrent une fonctionnalisation de surface facile.	Biodisponibilité élevée, offre une délivrance passive et active de médicaments.
Nanotubes de carbone	0,5 à 3 nm de diamètre et 20 à 1 000 nm de longueur	Une résistance remarquable et des propriétés électriques uniques (conductrices, semi Conducteur ou isolant)	La fonctionnalisation a amélioré la solubilité, la pénétration dans le cytoplasme cellulaire et le noyau, en tant que vecteur pour la délivrance de gènes et de peptides.
Nanoparticules métalliques	<100 nm	Colloïdes d'or et d'argent, de très petite taille résultant en une grande surface disponible pour la fonctionnalisation, stable.	Administration de médicaments et amélioration de la radiothérapie.

4. Intérêts des nanoparticules dans le domaine pharmaceutique

4.1 Vectorisation des principes actifs

Lors de l'administration d'un médicament dans l'organisme, le principe actif rencontre des barrières biologiques qui entraînent leur dégradation et métabolisation rapides et qui peuvent limiter son efficacité. Pour pallier à ces difficultés, une nouvelle approche consiste à associer le principe actif à un nanovecteur (nanomédicaments) (**Figure 12**), dont le rôle est d'encapsuler, de véhiculer et de protéger efficacement ce principe actif vers sa cible, tout en améliorant l'effet thérapeutique et en réduisant en revanche la toxicité avec optimisation de la durée d'action [36,37,38].

La vectorisation est dite passive quand le vecteur ne possède pas de ligand permettant une liaison spécifique avec un tissu ou un organe. Elle est basée sur le phénomène d'extravasation des nanos à travers les jonctions cellulaires au niveau de la tumeur est connu sous le nom d'effet EPR "Enhanced Permeation and Rétention". Tandis qu'elle est dite active lorsqu'elle exige la conjugaison de ligands spécifiques aux récepteurs qui peuvent cibler les sites d'action. Le greffage de ligand à la surface de ces nanovecteurs offre d'excellentes opportunités pour passer

les barrières physiologiques et par conséquent améliorer l'affinité de ces derniers aux cellules cancéreuses ainsi que l'efficacité du traitement [39,16].

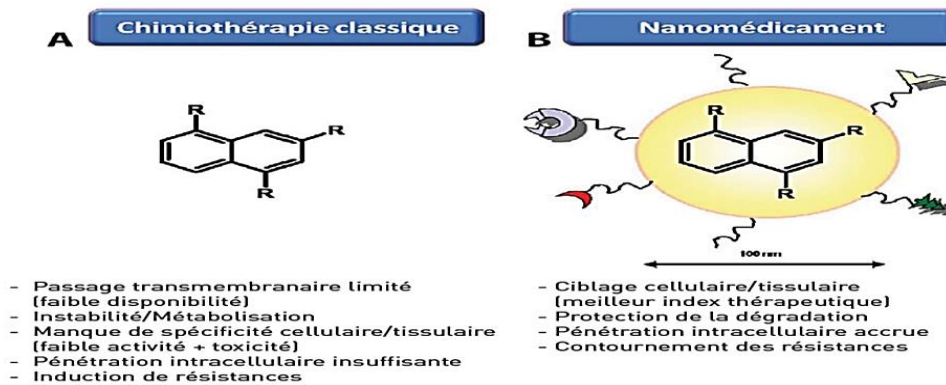


Figure 12. Des nanovecteurs pour encapsuler les médicaments. A. Un principe actif libre, B. ce principe actif est encapsulé dans un nanovecteur équipé de fonctionnalités : c'est un nanomédicament [36].

Quatre générations de nanovecteurs ont été développées. Les deux améliorations majeures apportées sont la PEGylation et le greffage des molécules de ciblage à leur surface (le ciblage actif) [39].

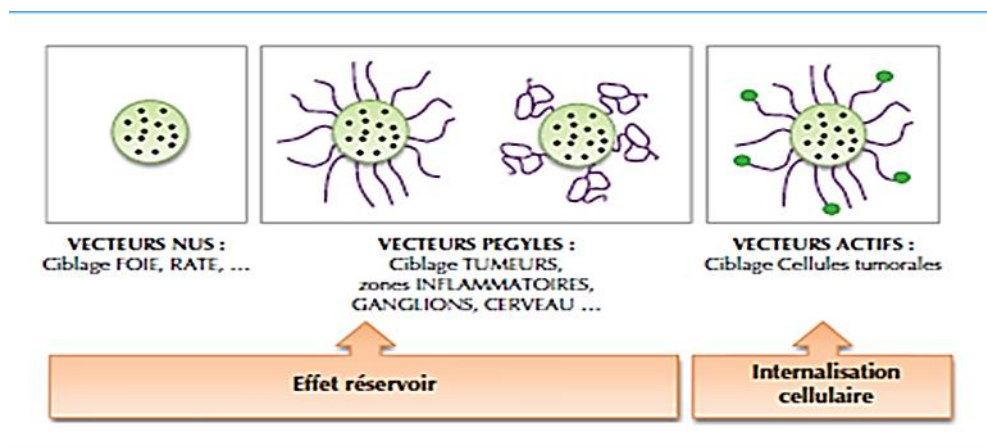


Figure 13. Les catégories de vecteur : les vecteurs nus, les vecteurs furtifs et les vecteurs actifs. Parce qu'ils ciblent des territoires différents. Ils sont source de potentialités spécifiques. Source : Dubernet C. Vectorisation à visée thérapeutique ou diagnostique : une synthèse de l'état de l'art dans le domaine du cancer. Bull Cancer 2011 ; 98 : 1363-1371.

➤ **La première génération (vecteurs « nus »)**

Appelés nus car aucune modification chimique à leur surface n'a été apportée. L'encapsulation du principe actif dans des systèmes nus permet d'éviter son élimination par les reins augmentant ainsi son temps de circulation dans le sang. Après leur opsonisation par les

macrophages on observe leur accumulation dans le foie [39, 40]. Ces vecteurs présentent un intérêt dans le traitement des cancers hépatiques (l'exemple : doxorubicine–liposome) [38].

➤ **La deuxième génération (nanoparticules furtives)**

Ces nanovecteurs sont recouverts d'une couche de polymères hydrophiles (par exemple, le polyéthylène glycol [PEG]) formant des nanovecteurs dits "pégylés". L'introduction de la PEGylation (furtivité) a permis de diminuer l'élimination de ces vecteurs par le système immunitaire et leur accumulation dans le foie et la rate. Par conséquent l'augmentation de la biodisponibilité [40,41]. (Exemple : la doxorubicine liposomale pégylée) [38].

➤ **La troisième génération (nanoparticules ciblantes)**

Cette génération est développée par l'ajout des ligands (des anticorps, des peptides, des saccharides) à la surface des nanoparticules ce qui engendre leur capture par les macrophages. D'où l'intérêt d'associer les agents de ciblage aux agents de furtivité afin de contrebalancer cet effet. Cette génération de vecteurs a permis de séparer les vecteurs avec ciblage actif (troisième génération) des vecteurs avec ciblage passif (première et deuxième génération) [39,40].

➤ **La quatrième génération**

Cette dernière génération présente des vecteurs sensibles à leur environnement. Ces nanos-vecteurs dits « intelligents » sont des vecteurs de troisième génération avec des composants qui réagissent à l'environnement extracellulaire des tumeurs. Cet environnement présente deux caractéristiques majeures exploitées par ce champ de recherche : le pH et la surexpression des protéinases extracellulaires [39].

4.2. Amélioration de la biodisponibilité/ distribution / solubilité

Les NPs polymériques sont conçus pour administrer des médicaments insolubles, dans le but d'améliorer l'absorption des médicaments, la biodisponibilité des agents thérapeutiques [42,43].

L'amélioration de la distribution des drogues est obtenue par le processus de PEGylation qui induit la répulsion stérique des opsonines sanguines, molécules ou anticorps, favorisant la phagocytose [44].

L'augmentation de la solubilité est assurée par l'ajout des stabilisants et des tensioactifs [45].

4.3. Protection de la dégradation

Les nanocarriers (appellation en anglais des nanoparticules) ont pour but de protéger le principe actif en évitant son contact direct avec l'environnement extérieur (pH, enzymes, protéines), sa captation par le système réticuloendothélial [44], ainsi que son inactivation chimique, enzymatique ou immunologique [46].

4.4. Diminution de la toxicité

Les nanoparticules ont un intérêt majeur dans la diminution de la toxicité grâce à l'avantage qu'elles présentent dans la pénétration cellulaire du principe actif encapsulé tout en favorisant son relargage progressif [47]. Ceci entraîne l'accumulation des principes actifs dans la cible et l'amélioration de l'efficacité de ce dernier [10].

5. Procédés de fabrication des nanoparticules

De nombreuses techniques ont été développées pour synthétiser et fabriquer des nanoparticules dont la forme, la taille, la dimension et la structure sont contrôlées [48]. Les nanoparticules peuvent être préparées à partir d'une variété de matériaux tels que des protéines, des polysaccharides et des polymères synthétiques.

De manière générale, ces approches peuvent être regroupées en approches descendantes « top down » et ascendantes « bottom up » (**Figure 13**). Ces dernières jouent des rôles très importants dans l'industrie pharmaceutique et ont leurs propres mérites et démérites.

La technique descendante correspond à l'utilisation d'outils de nanofabrication contrôlés pour créer des structures nanométriques ayant les formes et les caractéristiques souhaitées, en partant à partir de dimensions plus grandes et en les réduisant aux valeurs requises. D'autre part, les approches ascendantes visent à construire des composants moléculaires ou atomiques pour obtenir des structures plus complexes à l'échelle nanométrique [49].

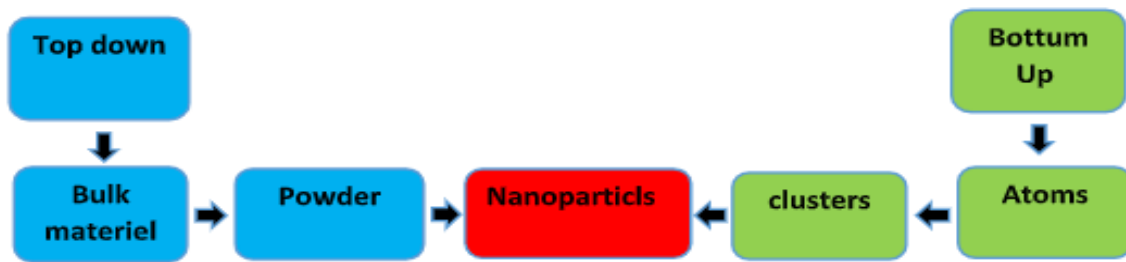


Figure14. Processus de synthèse [51].

5.1. Technologies descendantes « top down »

Les deux technologies « top down » fréquemment utilisées pour la production de nanoparticules de médicaments sont les suivantes :

5.1.1. Méthodes d'homogénéisation à haute pression :

Il existe deux principes d'homogénéisation qui sont :

- **Microfluidisation**

La microfluidisation fonctionne sur le principe d'un jet Stream (courant d'air rapide) où la suspension est accélérée et passe à grande vitesse dans des chambres d'interaction spécialement conçues. À l'intérieur de la chambre d'interaction génère des forces de cisaillement tout en maintenant un flux d'alimentation constant, des collisions de particules et des forces de cavitation indispensable à la réduction de la taille des particules. Ce procédé permet d'obtenir des particules plus petites, avec une distribution granulométrique étroite, en toute répétabilité et évolutivité [50].

- **Homogénéisateurs à piston**

Une technologie alternative basée sur des homogénéisateurs à piston a été développée au milieu des années 1990 pour la production de nanoparticules de médicaments. L'homogénéisation peut être réalisée dans l'eau (DISSOCUBES®) ou alternativement dans des milieux non aqueux ou des milieux réduits en eau (NANOPURE®). La technologie Dissocubes utilise des homogénéisateurs à piston dans lesquels la poudre de médicament est dispersée dans une solution aqueuse d'agent tensioactif et ensuite forcée par un piston à travers un minuscule espace d'homogénéisation (5 µm - 20 µm en fonction de la viscosité de la suspension et de la pression appliquée) à une pression très élevée (jusqu'à 4000 bars) (**Figure 14**).

Une autre approche, à savoir la technologie Nanopure® (de Pharma-Sol GmbH) est utile pour réduire la taille des particules de médicaments thermolabiles car elle utilise des milieux de dispersion à faible pression de vapeur pour l'homogénéisation, ce qui facilite le traitement à basse température en raison de la très faible cavitation dans le milieu de dispersion [50].

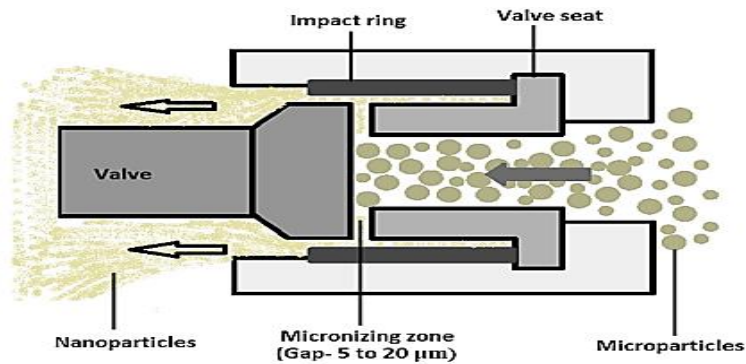


Figure15. Schéma du processus d'homogénéisation à haute pression. *Source: Loh ZH, Samanta AK, Sia Heng PW. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. juill 2015 ; 10(4) :255-74.*

5.1.2. Méthodes de broyage :

Dans cette méthode, La réduction de la taille des particules se produit en raison des forces de cisaillement générées par l'impaction du milieu de broyage. Le temps de broyage dépend de nombreux facteurs tels que la teneur en solides, la concentration en tensioactifs, la dureté, la viscosité de la suspension, etc. Il varie donc de quelques minutes à plusieurs heures ou jours en fonction de la taille de particule souhaitée.

Le risque d'érosion du milieu de broyage pendant ce processus, entraînant une contamination du produit, est l'un des inconvénients de cette technologie, pour surmonter ce problème, les supports de broyage sont souvent revêtus. Un autre inconvénient lié au processus de broyage est l'adhérence du produit à la surface interne du broyeur (composée principalement de fibres de verre, d'acier inoxydable et d'aluminium) [50].

5.2. Technologies ascendantes " bottom -Up"

Les méthodes ascendantes les plus couramment utilisées pour la production de nanoparticules sont :

5.2.1. Sol-gel

Sol-gel (Le sol - une solution colloïdale de solides en suspension dans une phase liquide, le gel - une macromolécule solide immergée dans un solvant.) est la méthode ascendante la plus préférée en raison de sa simplicité et du fait que la plupart des nanoparticules peuvent être synthétisées à partir de cette méthode. Il s'agit d'un procédé chimique par voie humide contenant une solution chimique agissant comme précurseur (Les oxydes et chlorures métalliques généralement utilisés) d'un système intégré de particules discrètes. Le précurseur est ensuite dispersé dans un liquide hôte soit par agitation, ou sonication et le système résultant contient un liquide et une phase solide. Une séparation de phase est effectuée pour récupérer les nanoparticules par diverses méthodes telles que la sédimentation, la filtration et la centrifugation et l'humidité est en outre éliminée par séchage [51].

5.2.2. Dépôt chimique en phase vapeur (CVD)

La méthode est basée sur le dépôt d'un film mince de réactifs gazeux sur un substrat. Une réaction chimique se produit lorsqu'un substrat chauffé entre en contact avec le gaz combiné. Cette réaction produit un film mince de produit sur la surface du substrat qui est récupéré et utilisé. L'avantage majeur de cette technique est la production de nanoparticules pures, uniformes, dures et résistantes. Cette technique a ses propres inconvénients tels que la nécessité d'un équipement spécial et les sous-produits gazeux qui sont hautement toxiques [51].

5.2.3. Pyrolyse

La pyrolyse est largement utilisée dans les industries pour la production à grande échelle de nanoparticules. Il s'agit d'introduire le précurseur (à état liquide ou vapeur) dans le four à haute pression à travers un petit trou où il brûle. Les gaz de combustion ou sous-produits sont ensuite classés dans l'air pour récupérer les nanoparticules. Certains fours utilisent le laser et plasma au lieu d'une flamme pour produire une température élevée pour une évaporation facile. Les avantages de la pyrolyse sont un procédé simple, efficace, rentable et continu avec un rendement élevé [51].

5.2.4. Biosynthèse

La biosynthèse est une approche verte et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de nanoparticules non toxiques et biodégradables. La biosynthèse utilise des bactéries, des extraits de plantes, des champignons, etc., avec les précurseurs pour produire des nanoparticules. Les nanoparticules biosynthétisées ont des propriétés uniques et améliorées qui trouvent leur place dans les applications biomédicales [51].

6. Procédés de fabrication de quelques nanoparticules

Nous présentons les modes de fabrication des liposomes, les nanoparticules lipidiques solides SLNs, micelles polymères, certaines nanoparticules métalliques et enfin les techniques de préparation des proniosomes.

6.1. Préparation des liposomes

Plusieurs méthodes de fabrication des liposomes ont été développées, et elles se reposent toutes sur quatre étapes de base :

- a) Séchage des lipides du solvant organique.
- b) Dispersion du lipide en milieu aqueux.
- c) Purifier le liposome résultant.
- d) Analyse du produit final [52].

Les propriétés des liposomes diffèrent considérablement selon la composition lipidique, la charge de surface, la taille et la méthode de préparation [52].

Les liposomes sont synthétisés en deux étapes, la première consiste à évaporer le solvant organique dont lequel les lipides sont dissous puis à les remettre en suspension dans un solvant aqueux. Cette opération se déroule dans des conditions de température dépendant de la nature des lipides choisis et d'une agitation en continu. Dans un milieu aqueux, le film lipidique s'hydrate et les phospholipides s'associent pour éviter l'interaction des chaînes lipidique avec le solvant : il en résulte la formation de bicouches, qui se referment en emprisonnant du solvant.

Lors de cette préparation, des liposomes multilamellaires (MLV) subissent des traitements pour les transformer en vésicules de taille homogène, formées d'une seule bicouche lipidique entourant un milieu aqueux. La solution de MLV est soumise à des cycles de congélation/décongélation, ce qui permet de reconstruire des liposomes unilamellaires. Les MLV résiduels sont éliminés par filtration (pore de 100 nm) [53].

6.2. Préparation des nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

Les nanoparticules lipidiques sont formées à partir de lipides (matériaux de matrice), les émulsifiants, les coémulsifiants et l'eau. Lors de la fabrication de ces derniers à l'échelle

industrielle il est important de choisir les matières lipidiques présentant les propriétés suivantes :

1. Elles doivent être capables de produire des particules de petite taille (de l'ordre du nanomètre) avec une faible teneur en microparticules ($> 5 \text{ m}$).
2. Elles doivent posséder une capacité de charge suffisante pour les médicaments lipophiles et éventuellement aussi hydrophiles.
3. Elles doivent pouvoir être stérilisés à l'autoclave.
4. Elles doivent être stables dans des dispersions aqueuses, lors d'un stockage à long terme, ou en variante, ils peuvent être lyophilisés ou séchés par atomisation.
5. Elles doivent être acceptés sur le plan toxicologique et ne doivent laisser aucun résidu toxique du processus de production (par exemple solvants).
6. Elles doivent être biodégradables.

Les différents lipides (matériaux de matrice) utilisés pour la production de SLN sont la tristéarine, la tripalmitine, la trilaurine, la graisse dure ou le cétalpalmitate [54].

Diverses méthodes de préparation des SLNs ont été développées citons :

6.2.1 Homogénéisation à haute pression :

- **Technique d'homogénéisation à chaud :**

Les lipides utilisés dans la préparation des SLNs sont fondus en les chauffant au-dessus de leur point de fusion. Les médicaments sont dissous dans les lipides fondus ensuite le lipide chargé de médicament est dispersé dans une solution aqueuse de tensioactif chaude pour former une pré-émulsion qui est ensuite homogénéisée à une température supérieure au point de fusion du lipide. Le processus d'homogénéisation est répété jusqu'à l'obtention de la taille moyenne souhaitée des particules (**Figure 15**). Les SLNs sont formées en refroidissant l'échantillon à température ambiante [54].

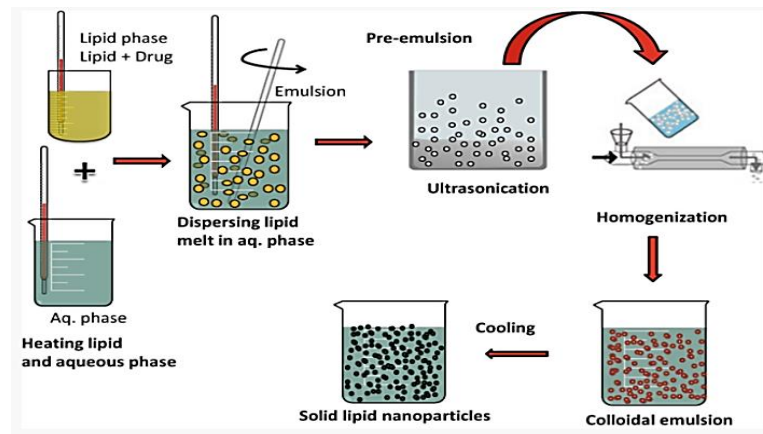


Figure 16. Représentation schématique des différentes étapes impliquées dans la technique d'homogénéisation à chaud. *Source : Bhushan I, Singh VK, Tripathi DK, éditeurs. Nanomaterials and Environmental Biotechnology. 10 avr 2021. Nanotechnology in the Life Sciences.*

- **Technique d'homogénéisation à froid :**

Le médicament est dissous dans le lipide fondu suivi d'un refroidissement rapide qui conduit à la formation d'une solution solide (distribution homogène) du médicament dans la matrice lipidique. La solution solide est ensuite broyée en microparticules au moyen d'un broyeur à boulets ou d'un mortier. Ensuite, des microparticules lipidiques solides sont dispersées dans une phase aqueuse froide contenant des émulsifiants et ensuite homogénéisées à température ambiante. L'homogénéisation à froid surmonte les problèmes de dégradation du médicament induite par la température et de distribution du médicament en phase aqueuse pendant l'homogénéisation (**Figure 17**) [54].

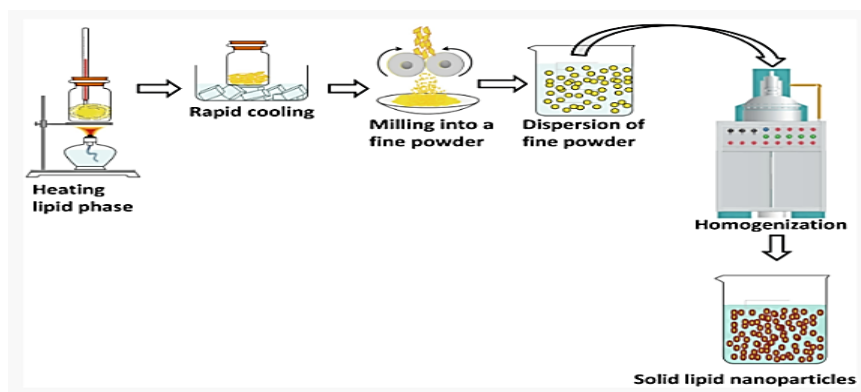


Figure 17. Représentation schématique des différentes étapes impliquées dans la technique d'homogénéisation à froid. *Source : Bhushan I, Singh VK, Tripathi DK, éditeurs. Nanomaterials and Environmental Biotechnology. 10 avr 2021. Nanotechnology in the Life Sciences.*

6.2.2. Préparation des SLNs à base de microémulsion

Celles-ci sont faites en agitant un mélange optiquement transparent à 65-70 ° C qui est généralement composé d'un acide gras à bas point de fusion comme l'acide stéarique, un

émulsifiant (par exemple polysorbate20, polysorbate 60), des co-émulsifiants (par exemple butanol) et de l'eau. La microémulsion chaude est dispersée dans de l'eau froide (2-3 ° C) sous agitation (**Figure 18**). La dispersion SLN peut être utilisée comme fluide de granulation pour le transfert vers un produit solide comme des comprimés et granulés par processus de granulation [55].

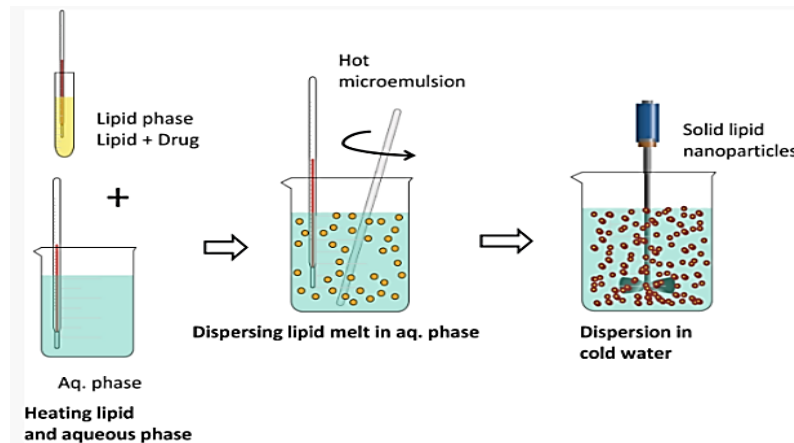


Figure 18. Représentation schématique des différentes étapes impliquées dans la technique à base de microémulsion. *Source : Bhushan I, Singh VK, Tripathi DK, éditeurs. Nanomaterials and Environmental Biotechnology. 10 avr 2021. Nanotechnology in the Life Sciences*

6.2.3. Ultrasonication

L'une des méthodes de production des nanoparticules lipidiques LNPs est l'ultrasonication ou l'homogénéisation à cisaillement élevé. Cette méthode produit des nanoémulsions cinétiquement stables qui consistent à disperser la phase lipidique dans une phase aqueuse contenant une grande quantité de tensioactif. Ainsi que des ondes sonores sont introduites pour créer des vibrations mécaniques fournissant une énergie élevée pour produire des gouttelettes de petites tailles. L'avantage de cette approche est que l'équipement utilisé est disponible à l'échelle du laboratoire. L'inconvénient majeur est qu'elle ne produit pas une distribution granulométrique étroite, entraînant ainsi une instabilité pendant le stockage [56,57].

6.3. Préparation de micelles polymères chargées de médicaments

Les méthodes de préparation des micelles dépendent principalement de la solubilité aqueuse du copolymère et du médicament.

6.3.1. Dissolution

Est l'approche la plus simple lorsque des copolymères solubles dans l'eau sont utilisés. En général, le médicament est ajouté en excès à la solution micellaire, et le système est ensuite soumis à une température douce ou à un mélange mécanique pour favoriser la migration des molécules de médicament dissoutes vers le noyau de la micelle. Si les copolymères sont difficilement solubles dans l'eau, le médicament et les copolymères sont dissous dans un solvant organique, qui est ensuite remplacé par de l'eau au moyen d'une dialyse. Le choix du solvant organique doit être prudent, car le solvant influence la distribution de taille des micelles polymériques [58].

6.3.2. Méthode de séparation des microphases et l'approche de l'émulsion huile dans l'eau (H/E)

Les deux méthodes nécessitent la dissolution des médicaments hydrophobes avec les copolymères.

La méthode de séparation des microphases, nécessite un solvant volatil miscible ou non à l'eau. La solution est ajoutée goutte à goutte dans l'eau sous agitation magnétique, et des micelles polymères chargées de médicaments se forment spontanément ; enfin, le solvant organique est éliminé sous pression réduite.

L'approche de l'émulsion H/E, nécessite un solvant volatil non miscible à l'eau. La solution organique est lentement ajoutée à un milieu aqueux agité, L'émulsion est ensuite maintenue à la bonne température et dans une atmosphère ouverte pour l'évaporation du solvant [58].

6.4. Préparation des proniosomes

Les proniosomes sont des hybrides de niosomes compacts cristallins liquides qui, lors de l'hydratation, forment des niosomes. Ils surmontent les inconvénients liés aux systèmes d'administration de médicaments niosomaux et liposomaux [25].

Les proniosomes sont préparés par les méthodes suivantes : (**Tableau IV, Figure 19**)

Tableau IV. Description des méthodes de préparation, de leur principe et du type de formulation formée [par nous-même].

<i>Méthode de préparation</i>	<i>Principe</i>	<i>Type de formulation</i>
Méthode de séparation de phase par coacervation.	Mélange de lipides, d'agents tensioactifs et de médicament avec le solvant suivi d'un réchauffement du mélange au bain marie à 60-70°C ensuite l'ajout d'une phase aqueuse jusqu'à l'obtention d'un gel proniosomal [59].	Gel proniosomal
Méthode de Lisier (Méthode de la bouillie).	Préparation de la bouillie en utilisant une solution organique de cholestérol, de tensioactif, de médicament, puis versée sur un matériau support. Evaporer le solvant dans un évaporateur rotatif pour former des proniosomes à écoulement libre. la préparation est conservée à 4°C [59].	Poudre proniosomal
Méthode de revêtement par pulvérisation.	Pulvérisation successive d'une solution organique de cholestérol, d'agent tensioactif et de médicament sur le matériau de support contenant un ballon à fond rond attaché à l'évaporateur rotatif suivi d'une hydratation ultérieure pour former des vésicules multilamellaires [25].	Poudre proniosomal

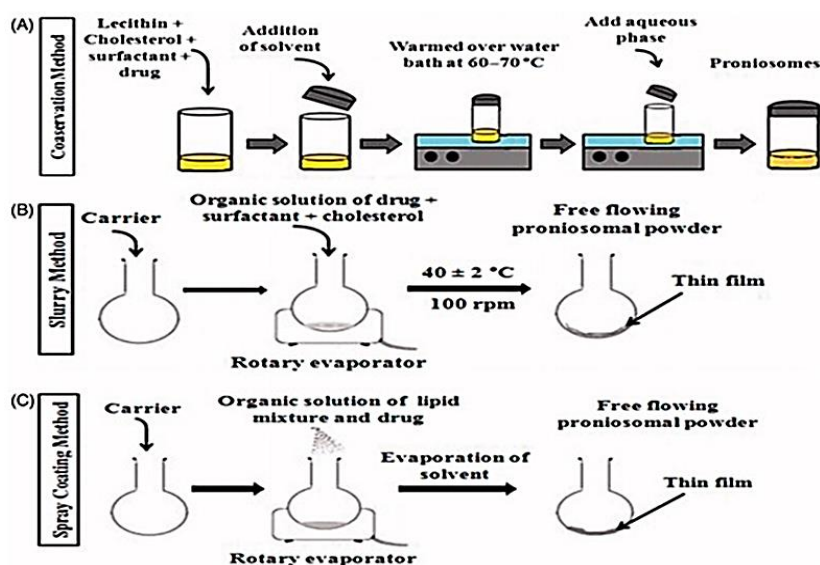


Figure 19. Représentation schématique des différentes méthodes de préparation des proniosomes . Source : Bhushan I, Singh VK, Tripathi DK, éditeurs. *Nanomaterials and Environmental Biotechnology*. 10 avr 2021. *Nanotechnology in the Life Sciences*.

7. Formation de niosomes à partir des proniosomes par hydratation

Les niosomes peuvent être préparés par hydratation des proniosomes, où la phase aqueuse contenant le médicament doit être ajoutée aux proniosomes avec une brève agitation à une température supérieure à la température moyenne de phase de transition du surfactant [25] (Figure 20).

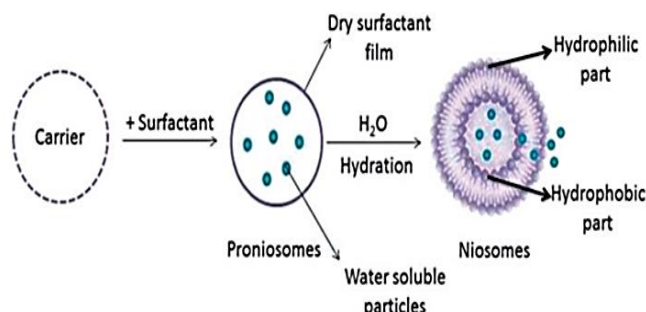


Figure 20. Formation des niosome à partir de formes provésiculaire par hydratation [25].

8. Avantages et inconvénients des nanoparticules

Les nanotransporteurs représentent aujourd'hui un système de logement du médicament très utilisé à raison de plusieurs avantages apportés. L'utilisation de ces nanoparticules a empêché l'élimination prématurée des médicaments, une protection de la substance active d'environnement temporel, limitation des effets secondaires ainsi qu'une bonne conservation du médicament et un ciblage du principe actif vers le site pharmacologique. Cependant, des inconvénients liés à leurs utilisations sont présentés dans (Tableau V) [47,50].

Tableau V. Quelques avantages et inconvénients de certaines nanoparticules [par nous-même].

Type de nanoparticules	Avantages	Inconvénients
Nanoparticules de lipides solides « SLNs »	-Libération contrôlée et ciblée du PA et protection de sa dégradation [60]. -Bonne évolutivité de la production (durabilité). - Méthodes conventionnelles de fabrication d'émulsion applicables [17].	-Encapsulation faible des molécules hydrophiles [61].

Porteurs de lipides nanostructurés « NLCs »	-Taux de chargement plus élevé ($\approx 33\%$) [60]. -Stabilité et non sensible à la dilution [62].	-Expulsion des molécules encapsulées lors de la cristallisation [62].
Liposomes	-Gamme de PA large (hydrophile et hydrophobe, grandes tailles) et sa protection de la dégradation [60]. -Circulation sanguine de longue durée [63].	-Faible charge en PA [63]. -Hypersensibilité due aux phospholipides liposomales [64] -Fuite facile des médicaments hydrophiles [65].
Nanoémulsions	-Quantité encapsulée importante [62].	-Sensibilité à la dilution [62].
Niosomes	-Très grande stabilité chimique et durée de stockage longue [66]. -Production simple et facile [67].	-Fuite du médicament encapsulé provoquée par l'instabilité à t° ambiante [67].
Dendrimères	-Biocompatibilité et biodégradabilité -Capacité élevée de charge en médicaments [63].	-Relargage rapide du PA en milieu biologique suite à une mauvaise rétention [61].
Micelles	-Solubiliser les PA hydrophobes et hydrophiles [61,62].	-Stabilité insuffisante dans la circulation systémique [63].
Phytosomes	-Production simple [68]. -Amélioration de l'absorption des phytoconstituants polaires insolubles dans les lipides et de l'absorption des constituants actifs ce qui est à l'origine de la réduction des besoins en dose [69].	-Le phytoconstituant est rapidement éliminé du phytosome [68].
Proniosomes	-Eviter les problèmes de stabilité physique et l'hydrolyse des médicaments encapsulés. [70]. -Transformation in situ en niosome [71]. -Absence de toxicité [25].	-Le proniosome n'atteint pas la couche profonde de la peau [71]. -Processus complexe [72].



**Partie II : Application des
nanomédicaments aux
maladies du siècle.**

L'application des nanomédicaments a connu une augmentation remarquable au cours de la dernière décennie. La justification du développement de médicaments basés sur les nanotechnologies comprend des facteurs tels que le besoin de versions améliorées des traitements conventionnels sur la plan sensibilité, spécificité et également toxicité, l'administration directe de médicaments spécifiques à un site ou ciblée et, éventuellement, une meilleure observance du patient. Des stratégies de traitement de maladies graves en particulier les cancers (carcinome hépatocellulaire, cancer pulmonaire et le cancer du sein), les maladies du système nerveux centrale (Alzheimer), les infections intracellulaire (leishmaniose, tuberculose et infections vaginales), certaines maladies métaboliques (diabète) ainsi que le glaucome, basées sur la nanotechnologie ont été mises en œuvre avec succès dans les essais précliniques et cliniques. Notre travail a pour but de couvrir différentes plates-formes de nanotechnologies utilisées dans la médecine (la thérapeutique) et leurs applications dans le traitement de maladies du siècle. La toxicité potentielle des nanoparticules est également décrite.

1. DIABETE

1.1. Définition

Le diabète sucré est l'une des maladies métaboliques et chroniques la plus répandue dans le monde [73]. Il s'agit d'une situation d'hyperglycémie chronique qui implique de multiples étiologies, telles qu'un métabolisme inapproprié des protéines, des graisses et des glucides. En gros, cette maladie peut être divisée en deux sous-catégories, à savoir, le type 1 (DT1) et le type 2 (DT2). La carence absolue en insuline est la principale raison du DT1, tandis que le DT2 est causé par un degré variable de résistance à l'insuline, une altération de la sécrétion d'insuline et une plus grande production de glucose [74].

Le DT2 se caractérise par un dysfonctionnement ou une anomalie défectueuse des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas. Les voies de la résistance à l'insuline entravent l'action de cette dernière dans les muscles squelettiques, le foie, le tissu adipeux et les reins, entraînant ainsi une augmentation du dépôt d'acides gras dans ces organes associant une hyperinsulinémie périphérique, qui aggrave à son tour la sécrétion d'insuline et l'insulinorésistance. Contrairement au DT2, le DT1 est une destruction auto-immune des cellules bêta des îlots pancréatiques, dans laquelle des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle

important . La condition hyperglycémique dans le diabète peut entraîner des effets vasculaires chroniques tels que la néphropathie, la neuropathie, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires, les lésions rénales et la stéatose hépatique [74,75].

1.2. Traitement conventionnel

Le traitement conventionnel comporte l'adoption d'un régime alimentaire approprié, l'exercice physique ensuite le recours à l'insuline et aux antidiabétiques oraux en fonction du type et du degré du diabète [74].

o L'insuline :

L'insuline est une hormone polypeptidique constituée de 51 acides aminés en deux chaînes, une chaîne de 21 et l'autre de 30 acides aminés, reliées par une liaison disulfure. Elle est produite par les cellules β du pancréas et pénètre dans le sang par exocytose. Le but de l'insulinothérapie est de fournir un remplacement de l'insuline aussi près que possible du site d'action [74]. L'insuline est également prescrite chez les patients atteints du DT2 à un stade ultérieur, lorsque le contrôle glycémique ne répond pas aux mesures hygiéno-diététiques (MHD) et aux traitements par les antidiabétiques oraux [75]. Cette thérapie peut entraîner des effets secondaires indésirables, tels que la lipoatrophie, la nécrose cutanée, la douleur nerveuse, hypertension et l'hyperinsulinisme périphérique (**Figure 21**) [76].

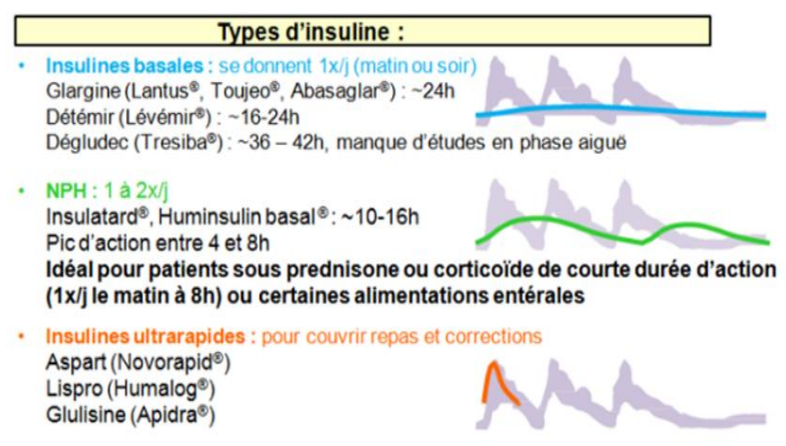


Figure 21. Les types d'insuline. Source : Philippe J, Gastaldi DG, Jornayvaz DFR. Guide médical de prise en charge du diabète en milieu intra-hospitalier :28.

○ **Les antidiabétiques oraux :**

Les antidiabétiques oraux sont présentés dans le **Tableau VI**.

Tableau VI. Quelques Traitements conventionnels du diabète de type2 : quelques antidiabétiques oraux actuels [73].

<i>Classe du médicament</i>	<i>Médicaments</i>	<i>Actions</i>	<i>Effets secondaires</i>
Biguanide	<i>Metformine</i>	-Augmenter la sensibilité hépatique à l'insuline et l'absorption du glucose dans les cellules périphériques. -Réduire la production hépatique de glucose.	-Acidose lactique. -Réactions allergiques.
Sulfonylurées	<i>Gliclazide.</i> <i>Glipizide.</i> <i>Glimépiride.</i>	-stimulent la libération d'insuline par les cellules β pancréatique. - diminution de la sécrétion de glucagon.	-Hypoglycémie. -Hyponatrémie. -Rétention d'eau.
Thiazolidinediones	<i>Pioglitazone.</i>	- Activer les PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes) -Diminuer la résistance à l'insuline.	-Rétention d'eau. -Insuffisance cardiaque.
Inhibiteur de la depeptidyldepeptidase (DPP-4)	<i>Vildagliptine.</i>	-Stimuler la libération d'insuline.	-Nausées -Diarrhée -Réactions cutanées.

1.3. Application des nanomédicaments pour le traitement du diabète

La nanotechnologie est appliquée pour résoudre les principaux inconvénients des antidiabétiques oraux ciblant ainsi deux étapes vitales principale : premièrement pour protéger le médicament en l'encapsulant dans un système de nano-support et deuxièmement libérer efficacement le médicament d'une manière graduelle et contrôlable[73].

L'insuline présente plusieurs particularités qui posent problème au moment d'envisager une administration par voie orale, en particulier sa dégradation par les enzymes protéolytiques présentes dans l'estomac. Pour cela, l'insuline est encapsulée dans des nanoparticules (**Figure 22**).

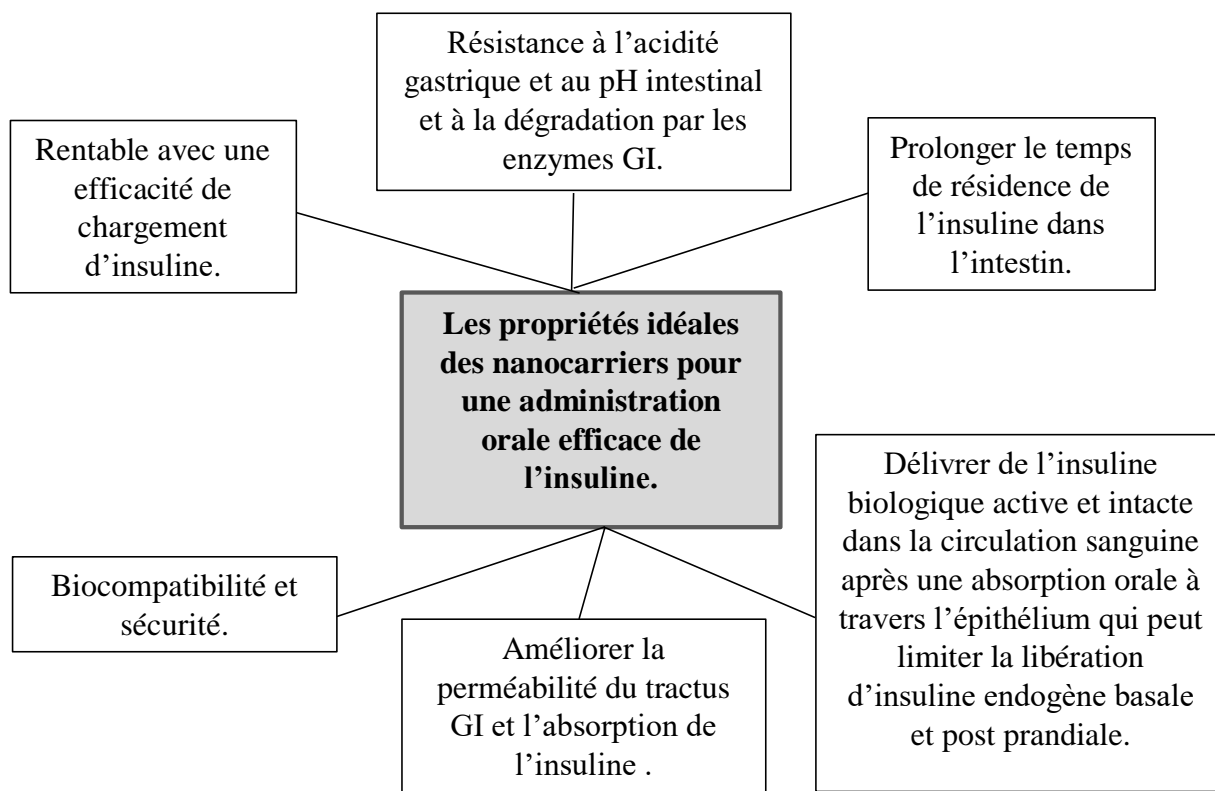


Figure 22. Les propriétés idéales des nanocarriers pour une administration orale efficace de l'insuline sont illustrées [76].

1.3.1. Niosomes

Les niosomes sont développés pour améliorer la biodisponibilité orale des médicaments ayant une très faible solubilité aqueuse et pour rendre le médicament actif disponible au site d'action souhaité d'une manière contrôlée pendant une durée plus longue et donc réduire la fréquence d'administration et la dose [77]. L'encapsulation de *Chlorhydrate de Metformine* (MH) dans un niosome à base de Span-40 a montré une meilleure efficacité par rapport à la *Metformine* pure pour réduire la glycémie et une biodisponibilité orale estimée à 50% avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 6,2 h [73,74]. Le piégeage du *Gliclazide* dans des niosomes a un effet lent sur la glycémie et une réduction maximale a été obtenue après 6 h par rapport au *Gliclazide* seul qui a entraîné une réduction rapide du taux de glucose (45%, 2 h après l'administration). Des études pour préparer des niosomes chargés de *Ripaglinide* ont également été publiés, le *Répaglinide* libre a obtenu une réduction maximale de la glycémie moyenne 4 h après l'administration tandis que la formulation de niosomes a prolongé le temps

jusqu'à 8 h après l'administration. Les deux médicaments ont conduit à une glycémie inférieure de 30% à la moyenne chez les rats atteints de normoglycémie [73]. En outre, Les niosomes chargés d'insuline se sont également avérés avoir une bonne stabilité en présence d'enzymes protéolytiques du tractus gastro-intestinal lorsque le désoxycholate de sodium était utilisé comme surfactant [77].

1.3.2. Liposomes

Une étude basée sur la modification du liposome pour améliorer l'administration d'insuline spécifique au site, comme les liposomes avec un rapport lipide /cholestérol (3/1) montre une efficacité maximale de piégeage de l'insuline avec une bonne fluidité de la membrane. Les liposomes-*Metformine* ont présenté une biodisponibilité orale améliorée chez les rats presque deux fois plus élevée que la solution aqueuse MH (38% contre 20%) . En outre, les liposomes étiquetés avec de l'acide folique améliorent la délivrance ciblée d'insuline et stabilise les liposomes. Un état hypoglycémique soutenu a été observé pendant 18 h après une dose avancée [73,74].

1.3.3. Les nanoparticules polymères (PNs)

➤ Nanoparticules à base de chitosan

Le chitosan est un polysaccharide polymère naturel qui possède des propriétés idéales, notamment la biodégradabilité, la mucoadhésivité dans le but d'améliorer la biodisponibilité des médicaments en prolongeant le temps de résidence au site d'absorption [78], un effet d'amélioration de la perméation et la non-toxicité [75]. Les nanoparticules de chitosan ont été modifiées avec du chlorure de triméthyle (TMC) puis fixées au peptide de ciblage CSKSSDYQC (CSK) qui a une grande affinité pour les cellules du gobelet [75,78]. Ces nanoparticules de chitosan modifiées par le TMC et CSK sont développées pour une administration ciblée de l'insuline. Ces dernières ont montré de meilleur effet hypoglycémiant que la solution d'insuline pure après 3h d'administration, ce qui a entraîné une dépression efficace du taux de glucose sanguin [74]. Une autre étude a montré que les nanoparticules de chitosan modifiées par le PEG (polyéthylène glycol) jouent un rôle majeur en influençant les propriétés de perméabilité des nanoparticules au mucus. Ils améliorent la stabilité de l'insuline et réduisent l'activité hémolytique, la thrombose ainsi que l'embolie, en minimisant l'adsorption des protéines et l'adhésion des plaquettes [75].

➤ **Nanoparticules contenant de l'Eudragit®**

Des nanoparticules chargées d'insuline ont été préparées par un mélange d'Eudragit® (polymère contenant des esters d'acide méthacrylique et une petite partie de chlorure de méthacrylate de triméthylaminoéthyle) et d'un polyester biodégradable (poly(ϵ -caprolactone) (PCL). En raison de la charge cationique de l'Eudragit® et du PCL, contre la charge négative de la couche de mucus, des propriétés mucoadhésives synergiques ont été rapportées et ont principalement permis l'absorption de l'insuline dans l'iléon, entraînant une amélioration de la réponse glycémique avec 100 UI/kg de nanoparticules chargées d'insuline *Ordinaire*. Dans le même concept mais avec 50 UI/kg, de nanoparticules chargées d'insuline *Aspart* ont exercé un effet biologique. Dans la formulation, une interaction électrostatique s'est formée entre l'insuline *Aspart* et l'*Eudragit*®, ce qui a protégé l'insuline contre la dégradation enzymatique dans l'estomac [75].

1.3.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

La formulation des SLNs à base de cire de palmitate de cétyle en utilisant le poloxamère 407 qui est un surfactant protecteur des NPs contre l'agrégation dans le SGF (liquide gastrique simulé) ont été évalués pour leur capacité à transporter l'insuline orale. L'insuline a été libérée de la formulation selon un schéma biphasique avec une poussée initiale et une libération prolongée, suivie d'une absorption via une voie transcellulaire dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent une réduction de 20 % du taux de glucose dans le sang jusqu'à 24 heures a été observé. Ensuite, l'ajout d'un agent de viscosité, à savoir le PEG, a permis de préserver la bioactivité de la partie médicamenteuse dans le tractus gastro-intestinal et d'obtenir une meilleure efficacité de piégeage [75].

1.3.5. Nanoparticules inorganiques

Les nanoparticules constituées de molécules inorganiques ont également été étudiées comme vecteurs d'insuline par voie orale [75]. Des études ont été faites sur les effets hypoglycémisants de l'oxyde de zinc (ZnONP) et des NP d'argent (SNP) par rapport au traitement à l'insuline chez des rats diabétiques. L'analyse biochimique a montré que bien que les NP de zinc et d'argent réduisent la glycémie mais ne la restaurent pas complètement. Les deux NP agissent en augmentant la sécrétion d'insuline (l'effet des ZnONP était plus profond que les SNP). De plus, la supplémentation en ZnONP restaure la fonction et la structure des cellules bêta ainsi que plusieurs autres indices de dysfonctionnement diabétique entraînant une meilleure homéostasie du glucose. Les ZnONP en association avec la *Vildagliptine* (inhibiteur de la DPP4) fournissent un effet synergique qui améliore le résultat positif du traitement [73].

1.4. Quelques avantages et limites des nouveaux systèmes de délivrance des antidiabétiques

Les nanoparticules appliquées dans le traitement du diabète sucré sont caractérisées par plusieurs avantages et inconvénient, présentés dans le **tableau VII**.

Tableau VII. avantages et inconvénients des nanoparticules-antidiabétiques [77].

<i>Nanoparticules</i>	<i>Antidiabétiques</i>	<i>Avantages</i>	<i>Limites</i>
NPs	Insuline	<ul style="list-style-type: none"> -Offrir un moyen non invasif pour la livraison. - encourager l'auto administration chez le patient. - Amélioration de l'efficacité même pendant 22 jours, jusqu'à 350% d'augmentation de la biodisponibilité par rapport à l'insuline en solution. -Amélioration de l'effet hypoglycémique et de la perméabilité. -Conservation de la bioactivité, cibler le côlon pour une meilleure absorption. 	<ul style="list-style-type: none"> -Apparition des particules généralement comme des « poussières nuisibles ». -effets biologiques toxiques après une administration non intentionnelle par inhalation, -Réactions immunogènes indésirables peuvent survenir
	<i>Metformine</i>	-Fréquence de dosage réduite.	
	<i>Glibenclamide</i>	-Taux de dissolution amélioré.	
	<i>Répaglinide</i>	-Libération prolongée offerte et effet secondaire associé évité.	
Liposomes	Substitut d'insuline et de peptide	<ul style="list-style-type: none"> -Augmentation du temps de rétention dans les poumons et donc réduction des effets secondaires extra pulmonaires. -Amélioration de la stabilité protéolytique lors de l'administration orale. -Libération réactive chimique. -Libération et livraison transmuqueuse . 	<ul style="list-style-type: none"> -Efficacité de piégeage est inférieure à celle des systèmes de support polymériques. -Instabilité majeur causé par les fuites parfois le cholestérol qui est utilisé pour l'arrangement des bicouches est auto oxydée entraîne des fuites. -Réaction allergique possible due à la présence de lipides

Niosome	Médicaments à base d'insuline et de peptide	-Stabilisé contre la dégradation enzymatique lors de l'accouchement par voie orale et par voie vaginale -Bioactivité prolongée pendant 6 h.	-Faible efficacité de piégeage -Instabilité due à l'altération de l'arrangement moléculaire des tensioactifs.
	<i>Metformine</i>	-Amélioration de la biodisponibilité par voie orale. -Évitement de l'acidose lactique associée.	

2. CANCERS

2.1. Carcinome hépatocellulaire

2.1.1 Définition

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur maligne primitive du foie dont l'incidence constitue 80 - 85% de tous les cancers du foie [79]. Le CHC est le type le plus courant de cancer du foie [80]. Le tabagisme, la consommation d'alcool, les virus de l'hépatite B et C, l'aflatoxine et les stéroïdes anabolisants sont les principaux facteurs de risque qui déclenchent l'oncogénèse dans les cellules hépatiques [79]. Le carcinome hépatocellulaire se développe dans 80 % des cas sur un foie cirrhotique et exceptionnellement sur foie sain. Cette tumeur du foie est souvent multifocale à cause de métastases intra-hépatiques de la tumeur initiale [81]. Le CHC se présente sous la forme nodulaire, qui peut être une seule tumeur solitaire avec une très grande masse ou plusieurs petites [82]. C'est une tumeur vascularisée à partir de l'artère hépatique et qui a par ailleurs la particularité de disséminer par voie portale ; à savoir les thromboses portes qui sont fréquentes et caractéristiques de la maladie. Le pronostic général est sombre mais étroitement corrélé au stade tumoral et à la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente qui conditionne les possibilités de traitement [81].

2.1.2. Traitement conventionnel

Les options de traitement pour le CHC comprennent l'hépatectomie, la transplantation hépatique, la chimioembolisation artérielle Trans cathéter (TACE), la radiothérapie, la chimiothérapie et la polythérapie [80].

Les traitements systémiques ciblent une ou plusieurs étapes majeures des voies cancérigènes ; un exemple est le *Sorafénib* (SOR) ; un double inhibiteur de l'aryluréemultikinase qui est récemment approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) comme le premier médicament ciblé pour le traitement du CHC [79,82]. Le SOR exerce de puissants effets antitumoraux et anti angiogénique. Il inhibe directement la prolifération des cellules tumorales en bloquant la voie de signalisation cellulaire médiée par Raf / MEK / ERK (une chaîne de protéines dans la cellule qui communique un signal d'un récepteur à la surface de la cellule vers l'ADN dans le noyau qui exprime une protéine et produit un changement dans la cellule), mais inhibe également indirectement la croissance des cellules tumorales en bloquant l'angiogenèse par inhibition du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) [80]. D'autres agents chimiothérapeutiques existants ont été testés pour traiter le CHC, notamment la *Doxorubicine*, la *Mitomycine*, le *Cisplatine* et l'*Epirubicine*, mais aucun n'a montré une efficacité clinique satisfaisante en raison de sa biodistribution non spécifique et de la résistance aux médicaments associé au CHC. Les principaux obstacles à la chimiothérapie sont la résistance multidroge (MDR) qui est une résistance croisée entre molécules n'ayant a priori aucune homologie de structure et de mécanisme d'action. Elle est caractérisée par un efflux actif transmembranaire des substances anticancéreuses qui ne peuvent s'accumuler dans la cellule ainsi qu'une toxicité médicamenteuse [80,82].

2.1.3. Application des nanomédicaments pour le traitement du carcinome hépatocellulaire exemple de Sorafenib

Les NP chargées de SOR (SOR-NP) ont un mode d'action assez particulier, ils comprennent la libération contrôlée et continue de médicaments amphiphiles, l'administration passive et active de médicaments aux tissus tumoraux grâce à l'effet de perméabilité et de rétention (EPR) améliorée. De plus, le ciblage actif des NP, en particulier via l'attachement de ligands spécifique de la cellule cible à la surface des NP, confirme l'efficacité clinique [80].

2.1.3.1. Nanoparticules polymères

Le PLGA est un matériau intéressant qui convient à l'encapsulation de médicaments lipophiles en raison de son hydrophobicité comme le montre l'exemple des nanoparticules (NP) de poly (acide lactique-co-glycolique) (PLGA) lipidiques chargé de SOR ciblées sur CXCR4 (récepteur membranaire qui joue un rôle dans la réponse immunitaire) modifiées avec un antagoniste du CXCR4, AMD3100 pour administrer systématiquement le *Sorafénib* dans le

CHC et le sensibiliser à cette chimiothérapie (**Figure 23**). Les NP polymères peuvent limiter la prise de médicaments à une fois par jour, améliorant ainsi l'observance du patient [80,82,83].

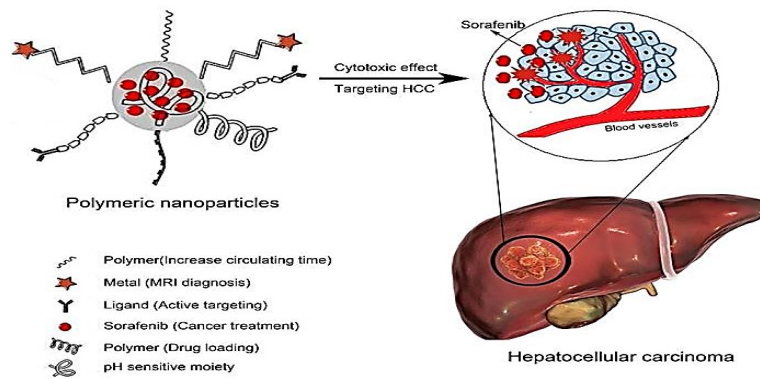


Figure 23. Structures des Sorafenib-nanoparticules polymères pour le traitement ciblé du CHC [80].

2.1.3.2. Nanoparticules de polyéthylène glycol (PEG)

Les hydrogels thermosensibles, tels que le PEG, sont des vecteurs de médicaments prometteurs. Comme exemple de ces hydrogels la synthèse d'une NP -SOR composite thermosensible qui a été associée à la radiothérapie pour le traitement local et continu du cancer du foie. Les NPs libéraient continuellement du SOR et présentaient un temps de dégradation de l'hydrogel prolongé (plus de 15 jours), exerçant des effets anticancéreux spécifiques au site et à long terme. Une étude de comparaison entre les NPs modifiés par PEG et les NPs non modifiés par le PEG a été réalisée pour évaluer le devenir des NPs *in vitro* et leur efficacité dans le traitement des tumeurs. Les résultats ont montré que le premier type s'échappaient facilement des lysosomes, affectaient les mitochondries, induisaient l'apoptose mitochondriale, avaient un temps de circulation plus long et ciblaient facilement les tumeurs. Cependant les NP non modifiées par PEG induisent la voie de l'apoptose endoplasmique du réticulum. Ces études ont montré que ces NPs permettent à la fois d'augmenter l'absorption cellulaire et réduire la cytotoxicité générale du SOR ; ainsi, ce sont des supports potentiellement utiles pour administrer des médicaments chimiothérapeutiques peu solubles tels que le SOR aux tumeurs-CHC [80,84].

2.1.3.3. Liposomes

Ils ont reçu l'acceptation clinique la plus répandue surtout dans l'encapsulation de médicaments chimiothérapeutiques en raison de leur absence de cytotoxicité et leur efficacité dans la réduction de la résistance au traitement, tout en augmentant la concentration du

médicament dans les tissus tumoraux. Des études de ciblage des ligands sur les liposomes reposent sur la modification chimique des lipides. Le fragment hydrosoluble du lipide peut être modifié avec une variété de groupes fonctionnels pour cibler la fixation du ligand. Par exemple, l'un des lipides largement utilisés, la distéaroylphosphoéthanolamine (DSPE), qui a permis une liaison covalente des ligands de ciblage au lipide. Des nanosuspensions lipidiques chargées de SOR ont été développées pour améliorer l'efficacité de SOR dans le traitement du CHC. La conséquence était la diminution de manière significative du volume de la tumeur par rapport au SOR [80,82].

2.1.3.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

La nouvelle classe de SLN à base de lipides nucléosidiques (SLNs +/-) a nettement amélioré la solubilité du SOR dans l'eau entraînant de meilleurs effets antitumoraux. L'encapsulation du *Sorafénib* dans la SLN et l'utilisation de galactose PEGylé comme ligand de ciblage ont aidé à améliorer divers paramètres tels que la cytotoxicité, l'absorption intracellulaire et les activités apoptotiques sur les cellules hépatique. Bien qu'in vitro, les résultats ont montré la capacité du GAL-SLN à délivrer du SOR au foie et à minimiser ainsi la non-spécificité. En plus il présentait une demi-vie de circulation accrue et donc, augmentent les chances de réduire la dose et l'amélioration du nombre d'administrations ainsi la compliance à la patience [80,85].

2.1.3.5. Transporteurs lipidiques nanostructurés (NLCs)

Le *Sorafénib* a été encapsulé avec succès dans les nanoparticules lipidiques en utilisant un triglycéride qui est la tripalmitine, comme matrice lipidique et administrer par voie parentérale. In vivo les données expérimentales obtenues ont montré que les nanosystèmes ont protégé le médicament contre les effets indésirables, du métabolisme et/ou de la liaison aux protéines plasmatiques, améliorant ainsi sa biodisponibilité. Enfin, une caractérisation biologique in vitro réalisée sur différentes lignées cellulaires CHC différentes a montré que le *Sorafénib* délivré par la NLC entraîne une inhibition dose-dépendante de cette croissance tumorale ainsi qu'une meilleure efficacité thérapeutique par rapport au médicament libre [80,86].

2.1.3.6. Nanoparticules de silice

Dernièrement, les NP de silice mésoporeuse MSN ont attiré l'attention en raison de leur grande surface spécifique, de leur porosité élevée, de leur structure mésoporeuse ajustable qui

pourrait charger des médicaments dans les mésopores afin que les médicaments vulnérables puissent être protégés de la digestion enzymatique pendant l'administration [80,82,87]. Ces nouveaux systèmes de délivrance ont montré un résultat prometteur car ils avaient la capacité d'être endocytés par les récepteurs d'asialoglycoprotéine (ASGPR) (un récepteur dépendant du calcium qui est exclusivement exprimé à la surface des cellules hépatiques [79] qui se lie à son ligand à base de saccharide [88]). D'autre part, les NP de silice non poreuse sont également utilisées pour l'administration de médicaments et jouent un rôle important dans l'imagerie moléculaire ciblée, les SOR-NP de silice ont été modifiés avec des groupes de surface pour le ciblage du HCC et la libération de SOR sensible au pH dans les tissus tumoraux [80].

2.1.4. Livraison ciblée de Sorafenib

❖ Ciblage passif

La taille de la NP joue un rôle clé dans le ciblage passif (**Figure 24**). Grâce à l'effet EPR, les grosses NP ont une bonne rétention dans les vaisseaux sanguins mais sont rapidement éliminées du tissu tumoral après une extravasation ; en revanche, les petites NP peuvent pénétrer profondément dans les tissus tumoraux [80]. Des études de biodistribution in vivo des polymères SOR-NP montrant la capacité de ce dernier à s'accumuler de manière significative dans la tumeur solide par ciblage passif, grâce à la meilleure perméabilité et à l'effet de rétention [80,89]. La pénétration de LNP dans les cellules tumorales par ciblage passif se fait par l'entrée de ces derniers de manière non spécifique en s'intégrant aux membranes cellulaires. La prochaine voie est l'absorption médiée par les récepteurs, qui est principalement observée pour les NLCs, et est principalement réalisée à l'aide d'anticorps spécifiques qui reconnaissent les cellules tumorales. L'approche finale consiste à réguler la libération de médicaments à partir des NP sur des sites tumoraux spécifiques en utilisant des stimuli externes tels que la température, le pH ou un champ magnétique [80].

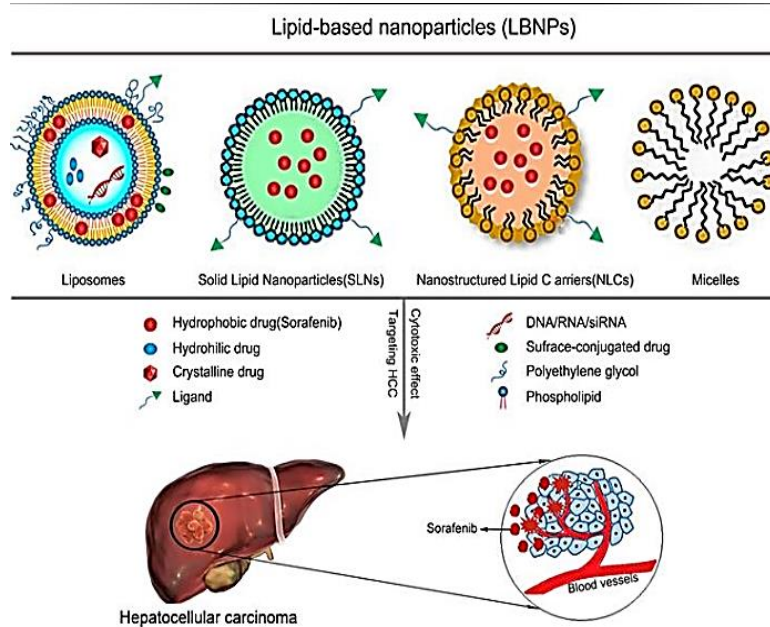


Figure 24. Structures des Sorafenib -nanoparticules lipidiques pour le traitement ciblé du CHC [80].

❖ Ciblage actif

Ce type de ciblage se réalise en ciblant les vaisseaux sanguins d'une part et les cellules cancéreuses / cellules souches d'autre part [80]

❖ Cibler les vaisseaux sanguins :

L'angiogenèse est une partie vitale du développement de la tumeur car elle fournit l'oxygène et les nutriments nécessaires à la croissance tumorale et une voie importante pour les métastases. C'est pour cela que le ciblage de l'angiogenèse est une stratégie thérapeutique prometteuse pour traiter le CHC. Une étude était faite sur une combinaison de nanoparticules polymériques associés au sel de sodium de combréstatine A4 (CA4-NPs) associé au *Sorafénib* est développé pour le traitement systémique coopératif du CHC. Les résultats de l'administration de ce nanomédicament en monothérapie, ont montré une réduction de l'angiogenèse induite par le VEGF, une inhibition de la prolifération tumorale, une diminution significative du volume de la tumeur et une durée de survie prolongée [90]. La thérapie photothermique a base de NPs de sulfure de cuivre creux encapsulant le SOR et modifiés en surface avec un anticorps anti-VEGF-R a initialement tué rapidement les cellules tumorales, tandis que le SOR et l'anticorps anti-VEGFR ont maintenu l'effet de

destruction de la tumeur en inhibant respectivement la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse [80].

❖ Cibler les cellules cancéreuses et les cellules souches cancéreuses :

L'administration de médicament ciblant des protéines qui sont fortement exprimées à la surface des cellules cancéreuses (souches) semble une stratégie thérapeutique efficace. Parce que le CHC a un profil immunohistochimique distinctif (IHC), certains marqueurs des cellules CHC, tels que le Glypican-3 (GPC3), qui joue un rôle important dans la croissance des cellules tumorales CHC [88], a été utilisé pour différencier le CHC des autres tumeurs et pour évaluer le pronostic [91]. Des nanotransporteurs polymères marqués avec un peptide spécifique de GPC3 associé au **Sorafenib** ont été développés pour une administration ciblée à une tumeur CHC. Une efficacité de piégeage élevée fournit une amélioration > 1900 fois de la solubilité aqueuse de ce médicament, une bonne absorption et une meilleure inhibition de la croissance tumorale. Ces nanotransporteurs de médicaments représentent une méthode innovante pour l'administration d'une charge utile élevée de médicaments hydrophobes puissants avec une pénétration profonde et une concentration élevée à la tumeur tout en conservant une faible toxicité systémique [92].

2.2. Cancer pulmonaire

2.2.1. Définition

Le cancer du poumon est l'une des tumeurs malignes les plus répandues dans le monde et la principale cause de mortalité liée au cancer [93]. C'est une maladie caractérisée par une division cellulaire progressive et incontrôlée [94]. Elle doit son origine principalement (85%) au tabagisme à long terme et au produit du tabac [95]. Les nombreux carcinogènes spécifiques du cancer du poumon (y compris les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines) contenus dans les particules de la fumée de tabac doivent être métabolisés avant d'être éliminés. Ce phénomène va favoriser leur liaison à l'ADN avec la formation d'adduits. Ces derniers vont être soit réparés où conduire à l'apoptose. S'ils persistent, des mutations de mauvais codage dans des gènes clés, peuvent provoquer une instabilité génétique, entraînant de nouvelles mutations et, finalement, l'installation d'un cancer (**Figure 25**) [96]. Le cancer pulmonaire est divisé en deux types : Le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) qui commence principalement dans la muqueuse épithéliale du poumon et est un cancer difficile à traiter par chimiothérapie. Les patients développant ce type de cancer du poumon ont souvent

un mauvais pronostic en raison du taux de métastases, de l'augmentation du taux de rechute, de la détection tardive et des problèmes de modalités de diagnostic [94]. D'autre part, le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) se produit rarement mais montre des métastases rapides et une croissance agressive, avec une survie moyenne de seulement 4 mois s'il n'est pas traité [97].

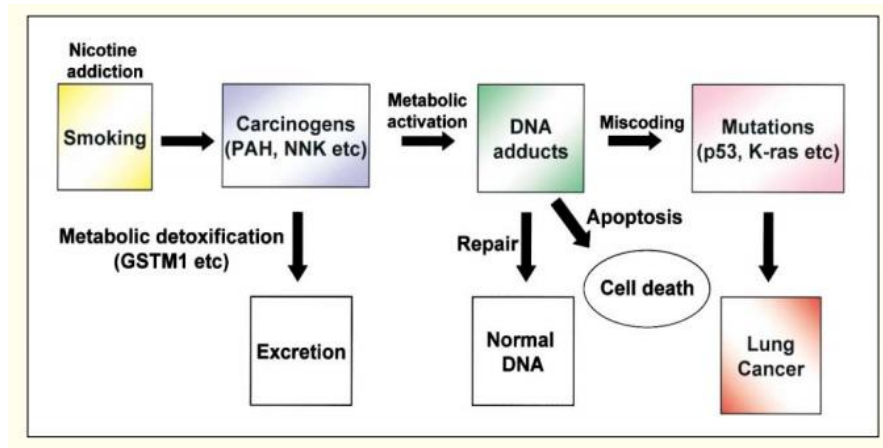


Figure 25. Les étapes de la survenue d'un cancer pulmonaire causé par la consommation du tabac [96].

2.2.2. Traitement conventionnel

Ils impliquent souvent une combinaison de chirurgie, de chimiothérapie et / ou de radiothérapie. Les schémas de chimiothérapie standard de première intention pour le cancer du poumon comprennent des médicaments à base de platine tels que le *Cisplatine* et le *Carboplatine*. Cependant, la chimiothérapie à base de platine est truffée d'effets secondaires limitant la dose, (néphro et cardiotoxicité, anémie, lésions intestinales et neuropathie périphérique). Pour atténuer un nombre de ces effets indésirables, il y'a eu le recours à la thérapie combinée impliquant l'association de platine avec le *Paclitaxel*, la *Gemcitabine*, l'*Etoposide* ou la *Vinblastine* [98]. L'administration orale d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux est souvent limitée en raison du métabolisme de premier passage, la nécessité de dose élevées et seule une quantité limitée de médicaments est administrée à la tumeur pulmonaire [97].

2.2.3. Application des nanomédicaments pour le traitement du cancer pulmonaire

Le poumon est un organe particulièrement bien adapté à l'administration locale ou systémique de nanoparticules en raison de sa grande surface avec une fine barrière épithéliale / air. Ces nanosystems montrent leur intérêt en raison de leur accumulation spécifiquement dans les cellules tumorales grâce à un effet de perméabilité et de rétention (EPR) amélioré [99].

2.2.3.1. Nanoparticules liposomales

Alveofact®, est l'un des premiers produits liposomaux utilisés comme surfactant pulmonaire synthétique pour soigner le syndrome de détresse respiratoire causé par la chimiothérapie [94]. Le *Doxil* (Caelyx®) est un liposome PEGylé de *Doxorubicine* (DOX), qui a été approuvée par la FDA pour plusieurs tumeurs malignes. Il a été étudié dans le cadre d'essais cliniques de phase I à III pour le traitement du cancer du poumon. Des résultats thérapeutiques ont montré son efficacité en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques chez des patients atteints de CPNPC, de CPPC [99]. Le paclitaxel, un autre médicament, était encapsulé dans des liposomes, les résultats de l'essai clinique de phase I chez des patients atteints de CPNPC présentant des épanchements pleuraux malins a démontré dans tous les cas que ce nanomédicament avait une efficacité thérapeutique accrue. De plus, une étude préclinique récente a prouvé que la formulation liposomal-*paclitaxel* peut être modifiée pour cibler les cellules cancéreuses du poumon afin de réduire l'incidence de la résistance aux médicaments [98].

2.2.3.2. Nanoparticules polymères (PNs)

Les (PNPs) sont synthétisées à partir de polymères biodégradables, tels que le poly (acide lactique) (PLA), l'acide poly (lactique-co-glycolique) (PLGA), la gélatine, l'albumine, le chitosan, la polycaprolactone. En 2017, des études ont montré l'efficacité des nanoparticules de poly (éthylène glycol) / polycaprolactone (PCEC) chargées de *paclitaxel* (PTX) associées à une chimiothérapie pour une utilisation dans le cancer du poumon. La thérapie combinée a démontré une inhibition remarquable de la croissance tumorale in vivo. *Abraxane*, une nanoparticule à base d'albumine approuvée par la FDA et portant du *Paclitaxel*, est indiquée pour le traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique en association avec le *Carboplatine* chez les patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie curative ou à la radiothérapie. Les nanoparticules d'acide polylactique modifiées par du polyéthylène glycol (PEG) chargées d'*Abraxane* ont considérablement amélioré l'efficacité de la chimioradiothérapie in vitro [98].

2.2.3.3. Micelles

Actuellement, de nombreuses micelles polymériques modifiées portant des agents anticancéreux sont en phase de développement préclinique et clinique. Le polyéthylène glycol (PEG) 5000 -distearoyl- phosphatidyl- ethanolamine (PEG 5000 Les micelles -DSPE) portant *Paclitaxel*. Leurs administrations par voie intratrachéale étaient capables de maintenir les concentrations maximales de *Paclitaxel* dans les poumons pendant une longue durée, avec une concentration plasmatique 45 fois plus élevée que la formulation administrée par voie intraveineuse. La concentration de paclitaxel dans d'autres tissus et dans le plasma s'est avérée considérablement faible [97].

2.2.3.4. Dendrimères

Les dendrimères représentent un support de nanodrogue qui relie la chimie moléculaire à la science des polymères. L'exploitation de l'utilité d'un dendrimère polylysine PEGylé conjugué à la DOX (D-DOX), pour favoriser l'exposition contrôlée et prolongée d'un médicament cytotoxique (DOX) au cancer du poumon a été évaluée in vitro telle que l'administration intratrachéale du D-DOX qui conduit à une diminution de plus de 95% de la charge tumorale pulmonaire après 2 semaines [97].

2.2.3.5. Nanoparticules lipidiques (SLNs/ NLCs)

Dans le cadre de l'évaluation préclinique, un nanosupport lipidique SLN chargés de paclitaxel était plus efficace pour réduire le nombre et la taille des métastases pulmonaires par rapport à l'administration intraveineuse du même médicament. Une étude de cytotoxicité réalisé sur les SLNs chargés d'*Epirubicine* (EPI) (EPI-SLNs) a révélé une meilleure cytotoxicité sur les cellules cancéreuses, une concentration élevée dans le plasma et une accumulation accrue dans les poumons comparée à celle rapporté par la solution EPI seule [97].

Récemment, un NLC inhalable encapsulé dans du *Célécoxib* (Cxb-NLC) a été conçu pour traiter le cancer du poumon. Il a été trouvé que ces derniers présentaient une cytotoxicité dépendante de la dose et du temps. La formulation était capable de libérer le Cxb de manière contrôlée pendant une durée prolongée [97].

2.2.3.6. Nanoparticules d'or (AuNPs)

L'efficacité anticancéreuse accrue de la *Doxorubicine* (DOX) en utilisant des AuNPs fonctionnalisés à la polyvinylpyrrolidone (Dox @ PVP-AuNPs) dans les cellules cancéreuses du poumon a été confirmé. Leur action est basée sur l'augmentation de la genèse d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la régulation des gènes suppresseurs de la tumeur, la

sensibilisation du potentiel de la membrane mitochondriale et induire d'avantage l'apoptose [95]. Le *Méthotrexate* (MTX), inhibiteur de la dihydrofolate réductase [94], a une faible capacité de rétention des tumeurs en raison de sa solubilité élevée dans l'eau, ce qui contribue probablement à sa réponse thérapeutique lente ou médiocre chez les patients [98]. Cependant il peut être conjugué aux AuNPs (MTX-AuNPs). Une étude chez la souris révèle que les MTX-AuNPs réduisaient la croissance tumorale alors que le médicament libre de MTX n'avait aucun effet [94].

Tableau VIII. Exemples de différentes nanoparticules étudiées comme vecteur thérapeutique anticancéreux ciblé pour le traitement par inhalation du cancer du poumon [97].

<i>Nanoparticules</i>	<i>Chimiothérapie</i>	<i>Action</i>
Les liposomes	<i>Paclitaxel et cyclosporine A</i>	L'administration combinée ciblée de médicaments par le biais de liposomes a montré un excellent effet antitumoral.
Nanoparticules polymères	<i>Cisplatine</i>	Les médicaments ciblent activement une fraction spécifique des cellules cancéreuses du poumon.
Les micelles polymères	<i>Paclitaxel</i>	Activité prolongée dans les poumons et réduction de la toxicité systémique, et une concentration plasmatique était 45 fois plus élevée que la formulation administrée par voie IV.
Dendrimères	<i>Doxorubicine</i>	L'administration pulmonaire du médicament a réduit la charge tumorale pulmonaire de 95% par rapport au témoin, et réduction du nombre de métastase.

Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)	<i>Epirubicine</i>	une meilleure cytotoxicité sur les cellules cancéreuses, une concentration élevée dans le plasma et une accumulation accrue dans les poumons.
Les transporteurs lipidiques nanostructurés (NLCs)	<i>Célécoxib (Cxb)</i>	Le temps de séjour pulmonaire est amélioré de manière significative.

2.3. Cancer du sein

2.3.1. Définition

Le centre de recherche sur le cancer (CIRC) estime aujourd'hui que le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec un taux de mortalité très élevé malgré les grands progrès liés à son diagnostic et son traitement [100]. Il s'agit d'un carcinome prolifératif provenant des tissus mammaires avec l'absence de symptomatologie aux premiers stades et l'apparition des signes de propagation qui incluent un gonflement du tissu mammaire, une bosse associée à une douleur et une décoloration ainsi qu'une fuite du mamelon [100,101,102].

Selon la structure du sein (**Figure 26**) qui est composé de deux types de tissus à savoir les tissus glandulaires où se trouvent les glandes productrices de lait (lobules) et les canaux (les passages du lait) ainsi que les tissus stromataux (de soutien) constitués de tissus conjonctifs graisseux et fibreux du sein, plusieurs types de tumeurs peuvent se développer selon la zone de localisation :

- Les cellules du cancer du sein non invasives (ou cancers in situ) qui touchent les canaux et les glandes sans envahissement des tissus adipeux avoisinant le sein. Le carcinome canalaire in situ CCIS est la forme la plus répandue du cancer du sein non invasif confiné aux canaux contrairement au carcinome lobulaire in situ LCIS qui est rarement retrouvé et se manifeste par une forte augmentation cellulaire dans les glandes lactières(lobules) [101].
- Les cellules invasives du cancer du sein qui passent à travers le conduit lobulaire pour envahir les tissus adipeux et conjonctifs [101].

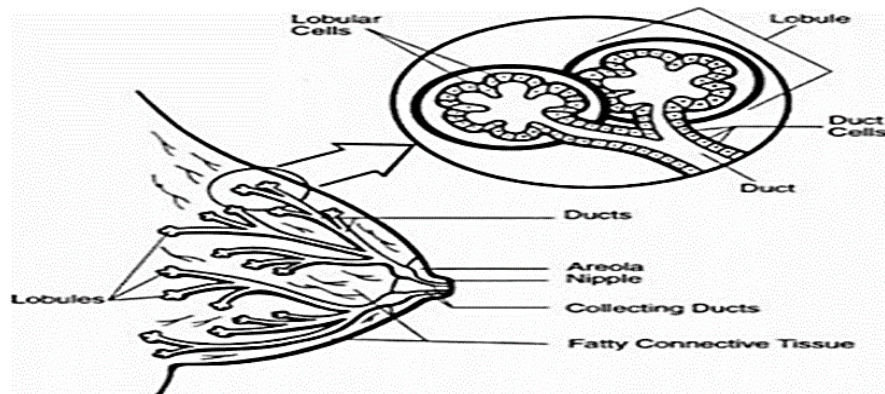


Figure 26. Structure du sein[101].

2.3.2. Application des nanomédicaments pour le traitement du cancer du sein

Les stratégies thérapeutiques conventionnelles du traitement du cancer du sein présentent l'incapacité de délivrer le médicament au niveau de la cible spécifique ce qui fait que le médicament atteint à la fois les cellules saines et les cellules cancéreuses [103].

Les systèmes d'administrations des médicaments à base de nanocarriers pour les médicaments chimio thérapeutiques ont assurés une action ciblée et une toxicité réduite avec des effets thérapeutiques remarquables [102,103 ,104]. Ces systèmes nanométriques agissent par 02 types de ciblage :

- Ciblage passif : c'est l'accumulation de l'agent thérapeutique incorporé dans un nanotransporteur au niveau du site tumoral grâce à l'effet de rétention et de perméation EFR amélioré car les tissus tumoraux sont caractérisés par une vascularisation qui fuit et un mauvais drainage lymphatique (**Figure 27**) [102,104]

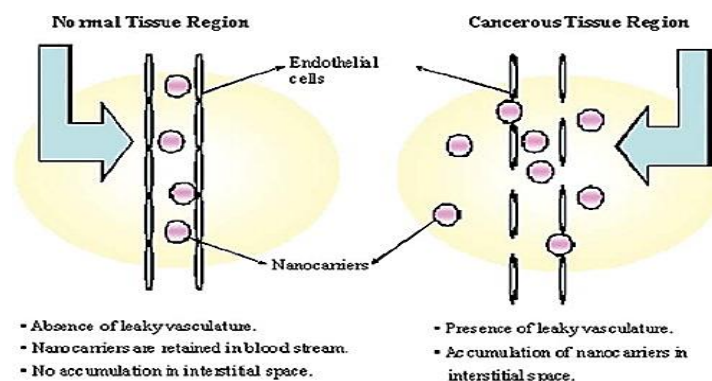


Figure 27. Approches pour le ciblage passif [102].

- Ciblage actif : réalisé en conjuguant un ligand de ciblage sur la surface des nanoparticules assurant ainsi une accumulation nanoparticulaire au niveau du site tumoral. La surexpression de récepteurs ou d'antigènes dans le cancer du sein permettent une absorption efficace du médicament via une endocytose médiée par le récepteur, le médicament nanoparticulaire est ensuite internalisé par les cellules tumorales par une interaction ligand-récepteur. Après clivage de la liaison, le médicament est libéré par voie intracellulaire suite à une exposition aux enzymes lysosomales ou à un PH inférieur (Figure 28) [104].

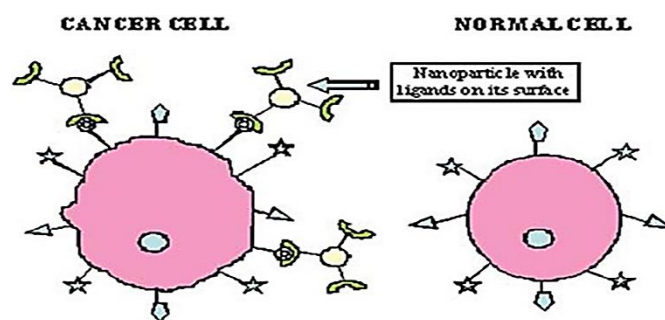


Figure 28. Suivi du ciblage actif [102].

Les nanoparticules les plus couramment utilisés dans le cancer du sein sont représentées par les liposomes, les polymères, les micelles, les dendrimères, les SLNs et les nanoparticules d'or [104].

2.3.2.1. Liposomes

Les liposomes sont devenus un système de transport efficace dans le cancer du sein en raison de leur capacité à s'accumuler dans les cellules tumorales avec une rétention accrue, les liposomes présentent également la capacité à assurer à la fois un ciblage passif et actif [104,105]. Le revêtement de leur surface par le polyéthylène glycol (PEG) a permis une circulation sans clairance pendant plusieurs jours [105].

L'encapsulation liposomale des anthracyclines ont assuré une activité anti cancéreuse significative avec une diminution du risque cardiaque et de la toxicité des anthracyclines pour les tissus normaux et aussi une réduction de l'alopécie et de la myelosuppression[105].

La *Doxorubicine* liposomale pégylé (Doxil ®) a montré une efficacité intense dans le traitement du cancer du sein à la fois en monothérapie et en association avec d'autres agents

chimio thérapeutiques (**Figure 29**) [105]. Ces liposomes pégylés (également appelés furtifs) ont réalisé une inhibition de l'interaction avec les protéines plasmatiques et les phagocytes mononucleaires et par conséquent une circulation prolongée avec une demi-vie de 55 heures et une concentration 10 fois plus élevée dans le tissu tumoral par rapport à l'administration conventionnelle du médicament libre [106].

Une formulation liposomale de *Paclitaxel* a été aussi préparée en utilisant de la phosphatidylcholine et du cholestérol et la cytotoxicité de cette nanoformulation été admirable et détruisait significativement un plus grand nombre de cellules tumorales par rapport au médicament libre. Des liposomes ont été également développés par combinaison de deux médicaments anticancéreux afin d'obtenir des effets synergiques. Des liposomes co-chargés avec du *Paclitaxel* et de la *Rapamycine* ont approuvé leur performance dans les thérapies contre le cancer du sein in vitro et in vivo [107].

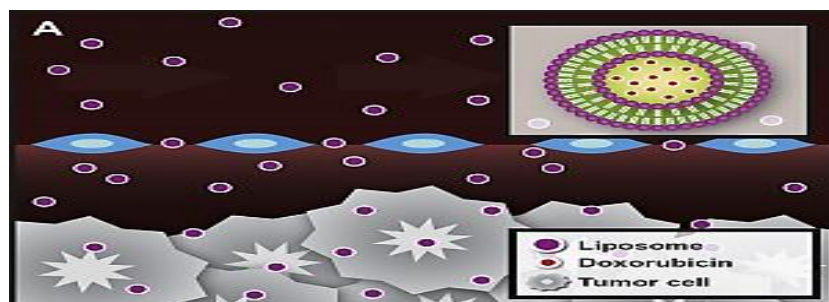


Figure 29. Plats-formes de nanoparticules en usage clinique et en cours d'exploration dans les essais cliniques pour l'administration de chimiothérapies. Accumulation de la doxorubicine liposomale dans les tissus tumoraux. *Source :Blanco E, Ferrari M. Emerging nanotherapeutic strategies in breast cancer. The Breast, févr 2014;23(1):10 -8.*

2.3.2.2. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

Les SLNs ont montré un intérêt particulier dans le traitement du cancer du sein grâce à l'augmentation de l'activité anti tumorale et la réduction de la toxicité envers les cellules normales. Ces nanoparticules peuvent être endocytosées ou phagocytées par les cellules entraînant ainsi une internalisation cellulaire du médicament encapsulé [102,107].

Une préparation à base de *Tamoxifène*-SLN utilisant de l'acide stéarique et tween80 a prouvé son efficacité contre les cellules cancéreuses du sein résistantes au TAM (MCF-7-TamR). Les résultats de cytotoxicité ont montré que les SLNs ont considérablement amélioré l'efficacité du TAM et inversait sa résistance acquise en provoquant l'apoptose [107].

Des SLNs de *Mitoxantrone* (MTO) ont été formulées afin d'améliorer l'effet thérapeutique du MTO contre le cancer du sein et ses métastases ganglionnaires. Le pourcentage d'inhibition contre le cancer du sein était environ le double par rapport à la solution MTO [102].

Le traitement des cellules résistantes du cancer du sein MCF-7/ADR par la *Doxorubicine* et des SLNs chargées de *Doxorubicine* (30µM) a assuré une diminution du pourcentage de viabilité cellulaire d'environ 90% (*Doxorubicine*) à environ 10% (SLNs chargées de *Doxorubicine*) [107].

2.3.2.3. Micelles

Les micelles chargées de *Doxorubicine* ont montré une libération prolongée avec une absorption significativement élevée dans la lignée cellulaire MCF-7 du cancer du sein résistant à l'*Adriamycine* [102].

La nouvelle formulation de micelle à base de *Paclitaxel* développée par les chercheurs Zhang et Coll a montré une cytotoxicité et des effets antimétaboliques élevés dans les cellules MCF-ADR (cancer du sein résistant) par rapport au médicament témoin. Ces micelles ont assuré une nette amélioration de la biodisponibilité après une administration per os et une inhibition de la croissance tumorale [107].

2.3.2.4. Dendrimères

La capacité à attacher des groupes de ciblage spécifique aux cellules et des modificateurs de solubilité d'une manière bien contrôlée sur une surface des dendrimères fait de ces derniers un système de délivrance très intéressant dans le transport des médicaments anticancéreux et le ciblage de la lignée cellulaire tumorale [102,104]. Dans ce type de nanoparticules, le médicament anticancéreux peut-être attaché de manière covalente à la périphérie du dendrimère formant un pro médicament, le médicament peut aussi être encapsulé en assurant la formation d'un assemblage supramoléculaire dendrimère-médicament [104].

Les mesures d'absorption cellulaire dans la cellule MCF-7 du cancer du sein ont montré une augmentation de 16 fois pour l'absorption cellulaire et une rétention remarquable du médicament dans la cellule lors de l'utilisation du véhicule dendrimère [102].

Dans une étude récente, les chercheurs ont réussi à formuler du polyamidoamine PAMAM cationique de 5 générations piégées par le *Tamoxifène* TAM. Le G5 PAMAM greffé avec de l'acide myristique (My) a été évalué pour son activité anticancéreuse potentielle contre

la lignée cellulaire MCF-7. La capacité du complexe (My-g-G5/TAM) à engendrer une apoptose a été confirmée par des études d'expressions géniques [108].

Un autre système de dendrimères préparé à partir du complexe TAM-cyclodextrine (Cd) a également prouvé une activité anticancéreuse significative contre le cancer du sein avec une libération prolongée du TAM durant 120 heures. La fonctionnalisation de la surface par pégylation a assuré une réduction significative de l'hépatotoxicité induite par le TAM [108].

2.3.2.5. Nanoparticules Polymères (PNs)

Des nanoparticules polymériques chargés de *Paclitaxel* (PTX) ont réalisé non seulement une inhibition de la croissance de la tumeur primaire mais également une migration vers les ganglions lymphatiques avec une accumulation considérable de PTX réduisant ainsi l'incidence des métastases ganglionnaires lymphatiques [109].

Des nanocapsules polymères de *Calcitriol* ont montré une libération prolongée du *Calcitriol* avec une accumulation considérable dans les cellules tumorales du cancer du sein [110].

2.3.2.6. Nanoparticules d'or (AuNPs)

Les nanoparticules d'or sont récemment devenues des candidats attractifs pour l'administration des médicaments anticancéreux grâce à leur biocompatibilité et radiosensibilisation et selon une étude, les formulations de nanoparticules d'or de *Docetaxel* ont assuré une efficacité remarquable contre les cellules cancéreuses du sein MCF-7 avec une efficacité deux fois plus élevée que le *Docetaxel* libre des formulations classiques.

Des nanoparticules d'or recouvertes d'inuline ont également été préparées pour l'administration de la *Doxorubicine*. La nanoformulation a assuré une activité anticancéreuse appréciable pour les cellules tumorales du sein MCF-7 et une accumulation très faible au niveau des cellules saines [107].

2.3.3. Limites des nanoparticules appliquées dans le cancer du sein

Malgré les nombreux avantages des nano formulations appliquées dans le cancer du sein, le marché du médicament reste toujours pauvre en termes de nano médicaments dirigés contre les cellules tumorales du cancer du sein à cause du manque de cibles moléculaires connues, l'hétérogénéité tumorale, la résistance thérapeutique et le manque de concordance entre les résultats du traitement dans les modèles précliniques et ceux observés à la clinique [111].

Les dendrimères interagissent avec les groupes anioniques présents sur la surface des membranes biologiques conduisant à leur déstabilisation, rupture et lyse cellulaire. Les dendrimères PAMAM sont aussi connus pour leur cytotoxicité et hémolyse dépendante de la concentration et de génération du dendrimère d'où la nécessité de fonctionnalisation de surface par acétylation ou pégylation pour masquer les groupes chargés positivement [108].

Le traitement par le doxil® a induit des effets secondaires indésirables à savoir une mucite buccale et une toxicité cutanée, induites par le temps de circulation prolongé et la tendance à l'accumulation cutanée [111].

Les modifications de conception protégeant les liposomes des interactions indésirables avec les protéines plasmatiques et les membranes cellulaires les empêchent également des interactions avec les cellules tumorales réduisant ainsi l'efficacité thérapeutique [112].

3. GLAUCOME

3.1. Définition

Le glaucome est une maladie oculaire chronique, la plus fréquente dans le monde après la cataracte. Il est connu sous le nom de voleur silencieux de la vision car ses symptômes ne sont généralement ressentis que dans le dernier stade de la maladie lorsque le champ visuel et la vision sont gravement altérés [113].

Il s'agit d'une neuropathie optique responsable de la cécité et caractérisée par une forme progressive de lésion du nerf optique associée à une pression intraoculaire PIO élevée (≥ 21 mmHg) [113,114]. La PIO glaucomateuse élevée résulte d'un déséquilibre entre la production d'humeur aqueuse normale (AH) par le corps ciliaire et la diminution du drainage AH.

Le glaucome existe sous plusieurs types mais les plus courants sont le glaucome à angle ouvert et le glaucome à angle fermé (**Figure 30**) :

- Le glaucome à angle ouvert :
 - Représente 90 % des cas de glaucome
 - Se manifeste généralement par une perte de la vision périphérique au stade initial et une perte de la vision tunnel au stade avancé
 - Multifactorielle

- Implique généralement une augmentation de la PIO due au drainage réduit de l'humeur aqueuse car le maillage trabéculaire se bloque et le liquide ne peut pas être transporté vers les canaux de drainage normaux.
- Le glaucome à angle fermé (aigu) :
 - Il présente la symptomatologie suivante : une vision floue, des douleurs oculaires, des yeux rouges et autres problèmes de la vision.
 - Survient lorsque l'ouverture entre la cornée et l'iris se rétrécit et que le liquide ne peut pas se retrouver au niveau du maillage trabéculaire et des canaux de drainage normaux
 - Il agit sur la dynamique de l'humeur aqueuse pour réduire la PIO par trois mécanismes : réduction de la production aqueuse dans le cils ciliaire ; augmentation de l'humeur aqueuse à travers le maillage trabéculaire et l'augmentation du flux de l'humeur aqueuse via la voie uvéo-sclérale [114, 115,116].

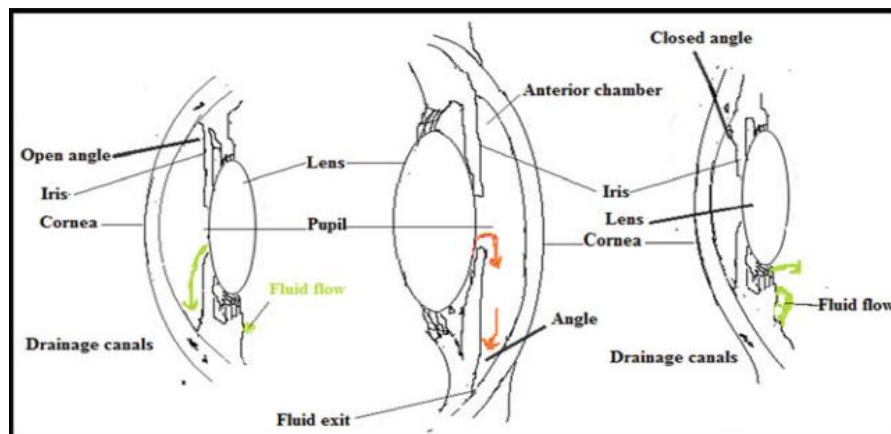


Figure 30. Les types de glaucome [114].

3.2. Application des nanomédicaments pour le traitement du glaucome

La plupart des traitements du glaucome sont conçus pour réduire la PIO qui est le seul facteur de risque modifiable connu du glaucome. Cependant, l'utilisation des traitements conventionnels surtout la formulation topique présente un problème majeur lié à la non observance des patients ainsi qu'une faible biodisponibilité due à la capacité de rétention réduite suivi d'un drainage rapide à travers le canal naso lacrymal [113,117].

Actuellement, des efforts considérables ont été déployés pour améliorer la rétention des médicaments de la thérapie classique contre le glaucome en utilisant des nanomatériaux où sont incorporés les médicaments conventionnels par encapsulation ou par conjugaison [116,117].

Les agents mucoadhesifs tels que le chitosan (CS), la gélatine, l'hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC) et l'acide hyaluronique (HA) sont les plus fréquemment utilisés dans les préparations des nanomédicaments anti glaucomeux afin de prolonger leur temps de rétention sur la surface oculaire. Cette stratégie permet une résistance à la clairance oculaire induite par les mouvements du clignotement et de déchirures réflexives. De plus, l'utilisation d'un nanotransporteur chargé positivement fournit une plateforme de liaison rigide avec la membrane de la cornée qui est de charge négative ce qui aboutit à une libération prolongée et contrôlée du traitement [116].

Différents types de nanoparticules ont été utilisées surtout par voie topique pour abaisser la PIO responsable du glaucome : liposomes, niosomes, dendrimères, nanocristaux et SLNs (Figure 31).

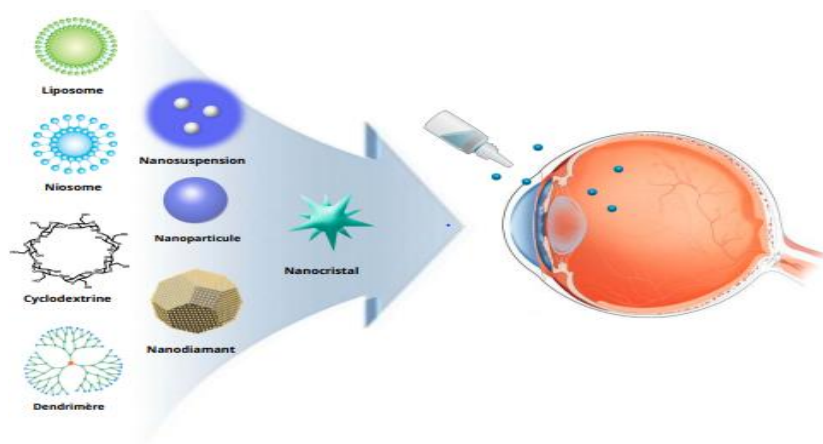


Figure 31. Voie de livraison d'un nanomédicament [117].

3.2.1. Liposomes

Les liposomes ont permis une pénétration oculaire élevée et une biocompatibilité satisfaisante grâce aux lipides de la couche externe, plusieurs nano formulations liposomales ont été préparées afin de réduire la PIO [116].

Le traitement des patients par les liposomes chargés de *Dorzolamide* (DRZ) a permis une réduction intensive et prolongée de la PIO comparant au traitement conventionnel, il a été aussi

constaté par les chercheurs que la combinaison de l'*Acetozolamide* (AZD) chargé de liposomes et d'HPMC a la capacité de produire une biodisponibilité importante et remarquable [116,117].

L'administration sous conjonctivale des liposomes chargés de *Latanoprost* a provoqué une libération prolongée du médicament par les liposomes ce qui est à l'origine de l'effet d'abaissement prolongée de la PIO à l'inverse de l'effet de latanoprost libre qui ne persiste pas [113,117].

L'encapsulation de la *Pilocarpine* (molécule rarement utilisée) dans les liposomes pour une administration en solution sous forme de collyre a induit une réduction similaire de la PIO pour les liposomes à charge neutres mais avec un temps de séjour prolongé [118].

3.2.2. Niosomes

Les niosomes prouvent leur grand intérêt dans le traitement du glaucome, des préparations niosomales chargées de *Timolol* enrobées de CS ont montré une libération prolongée du *Timolol* responsable d'une réduction plus longue de la PIO [116,117].

Les niosomes chargés d'AZD ont montré également une libération oculaire prolongée et meilleur que la forme posologique classique. Le recours aux niosomes enrobés fournit une réduction intense de la PIO ce qui encourage leur utilisation dans le glaucome [113,117]

3.2.3. Dendrimères

Les dendrimères de polyamidoamine (PAMAM) ont assurés un séjour plus long de la *Pilocarpine*, une faible irritation oculaire et une grande biodisponibilité comparant aux formulations de gouttes ophtalmiques disponibles sur le marché [113]

Des études sur les dendrimères de *Carteolol* ont montré une durée résiduelle allongée ce qui peut réduire la fréquence des administrations des gouttes oculaires dans le glaucome [117].

Les dendrimères procurent aussi une libération retardée de la *Brimonidine* et du *Timolol* améliorant ainsi leur biodisponibilité oculaire dans l'humeur aqueuse et donc une réduction efficace de la PIO [113,117].

3.2.4. Nanocristaux

Les recherches faites sur les nanocristaux à base de *Brinzolamide* et de stabilisant (HPMC) ont assuré une meilleure réduction de la PIO par rapport aux formulations classiques ainsi qu'un empêchement de l'agrégation dû à l'effet du stabilisant HPMC [113].

3.2.5. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

Les SLNs peuvent être facilement préparées en collyre grâce à leur dispersion facilitée dans les milieux aqueux, elles peuvent interagir avec la couche lipidique du film lacrymal favorisant ainsi la perméation du médicament et l'augmentation de son temps de contact avec la surface oculaire [113,119].

Les formulations de SLN chargées de *Méthazolamide* recouvertes de CS sont une forme de traitement plus intensif du glaucome, elles ont démontré leur efficacité à réduire la PIO pendant une période de temps plus longue que la solution médicamenteuse [119].

3.3. Glaucome et limites des nanoparticules

Le problème majeur de l'utilisation clinique des liposomes et niosomes est la stérilisation thermique qui est couramment utilisée et responsable de la destruction des lipides ou de formulations à base de tensioactifs, les liposomes présentent un autre inconvénient lié à leur faible viscosité responsable de la diminution de leur temps de contact dans la région pré cornéenne d'où la nécessité de diminuer le taux de drainage liposomale par l'intégration du HA ou HPMC dans les préparations afin d'augmenter la viscosité de la forme posologique [116].

La charge négative des SLNs pose un problème pour la pénétration et l'absorption des médicaments au niveau de la surface cornéenne ce qui a impliqué l'emploi de revêtements cationiques, les SLNs présentent aussi une limite de charge médicamenteuse réduite [113].

4. INFECTIONS INTRACELLULAIRES

4.1. Leishmaniose

4.1.1. Définition

La leishmaniose est une maladie infectieuse mortelle provoquée par un parasite protozoaire du genre *leishmania* et transmise à l'homme par la pique d'un vecteur appelé phlébotome [120].

L'infection existe sous trois principales formes : la leishmaniose cutané (LC), muqueuse (LM) et la viscérale (LV) et la détermination du type de la leishmaniose est lié à l'hôte, au parasite et à d'autres facteurs (**Figure 32**). Plus de 20 espèces différentes appartenant au genre *leishmania* ont engendré la leishmaniose dans les différentes régions de la planète (**Tableau IX**) [121].

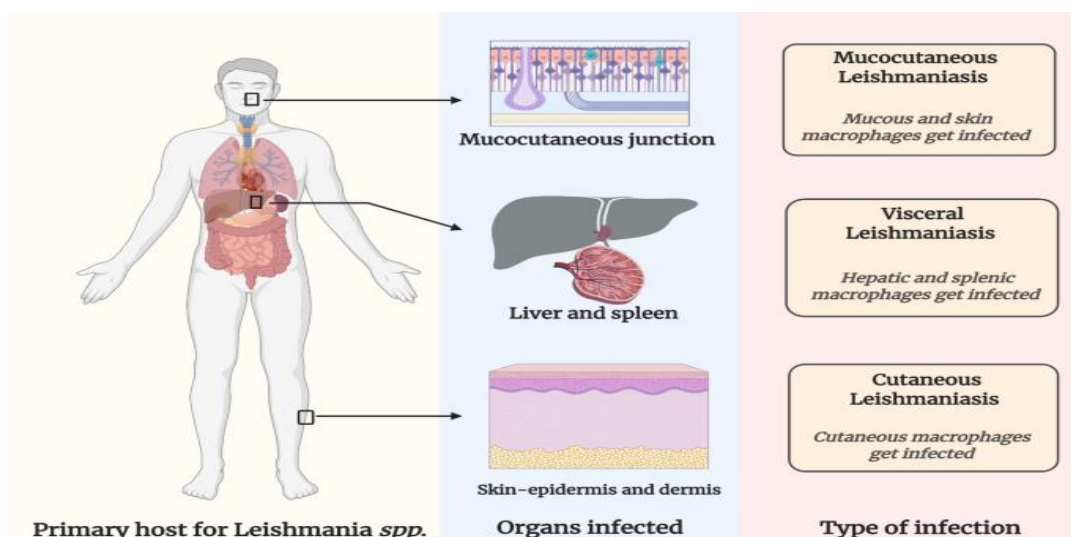


Figure 32. Types de leishmaniose et organes touchés. Source :Jamshaid H, ud Din F, Khan GM. Nanotechnology based solutions for anti-leishmanial impediments: a detailed insight. Journal of Nanobiotechnology. 2021;19(1):1-51.

Tableau IX. Les principales espèces responsables de la leishmaniose, leur répartition géographique et l'emplacement des parasites dans l'organisme [121].

<i>Types de leishmaniose</i>	<i>Principales espèces</i>	<i>Région</i>	<i>Tropisme tissulaire</i>
Viscérale	<i>L.infantum, L.chagasi L.donovani</i>	Brésil, Soudan	Disséminé dans le foie, la rate et la moelle osseuse
Cutané	<i>L.major, L.tropica L.mexicana</i>	Brésil, Iran, Syrie	Formation des lésions sur le site de la pique infectée
Mucocutané	<i>L.braziliensis</i>	Brésil, Bolivie et Ethiopie ..	Tissus muqueux de la bouche et du nez

Le parasite peut exister sous deux états morphologiques : un promastigote extracellulaire allongé et flagellé dans l'intestin du phlébotome, une petite forme amastigote intracellulaire arrondie, non mobile et présente dans les macrophages et les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques et neutrophiles) [120,121]. Une fois que le vecteur pique l'hôte pour prendre un repas, les promastigotes infectieux sont déposés dans la peau et les parasites pénètrent dans les phagocytes dans le cadre d'une réponse phagocytaire normale, ensuite les promastigotes se transforment en amastigotes par simple division au niveau des macrophages et suite à la dissémination locale les macrophages distants sont aussi infectés (**Figure 33**) [120].

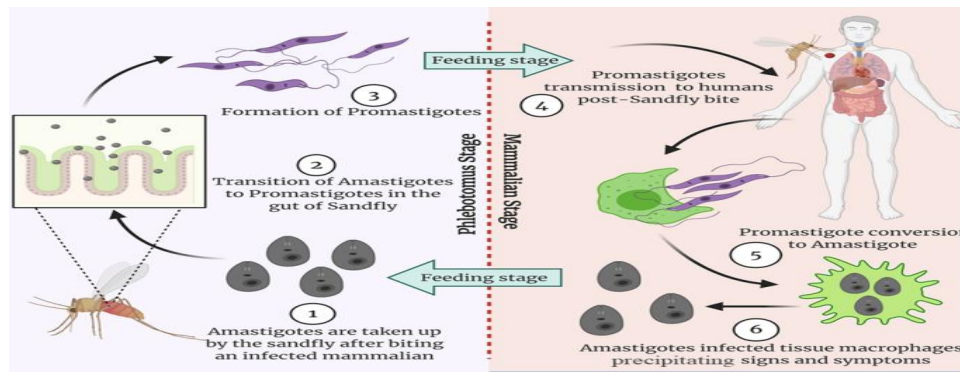


Figure 33. Cycle de vie de Leishmania et ses étapes. Source: Jamshaid H, ud Din F, Khan GM. *Nanotechnologybased solutions for anti-leishmanial impediments: a detailed insight. Journal of Nanobiotechnology.* 2021;19(1):1-51.

4.1.2. Application des nanomédicaments pour le traitement de la leishmaniose

Le problème majeur du traitement traditionnel anti leishmania est sa difficulté à pénétrer à l'intérieur des macrophages pour tuer les parasites [120]. Ces dernières années, l'utilisation des systèmes nanométriques pour diriger ces agents anti leishmania est devenue une approche prometteuse pour le traitement de cette maladie infectieuse mortelle [120,122].

La principale stratégie adaptée dans les formulations nanotechnologiques anti leishmania est de cibler les médicaments directement sur les macrophages en surmontant facilement les barrières biologiques (**Figure 34**) [120,121].

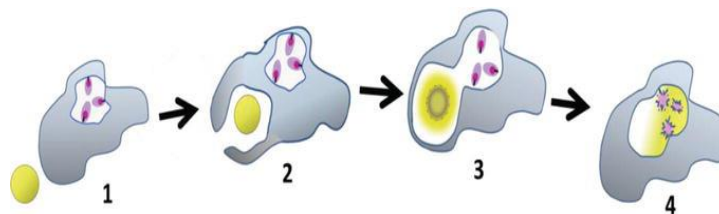


Figure 34. Administration de nanoparticules de médicaments aux parasites intracellulaires. Une nanoparticule lipidique ou polymère chargée de médicament (Np, jaune) atteint le macrophage infecté (1). La Np est activement phagocytée par le macrophage infecté (2). Le phagolysosome contenant Np fusionne avec la vacuole parasitophore contenant un amastigote (3). libération du médicament (4). Source: Sousa-Batista A, Rossi-Bergmann B. *Nanomedicines for Cutaneous Leishmaniasis.* In: Afrin F, Hemeg H, éditeurs. *Leishmaniasis as Re-emerging Diseases* [Internet]. InTech; 2018 [cité 1 mai 2021].

Récemment, les recherches rapportées sur la nanotechnologie antileishmania avec ses différentes formes cliniques ont mis un accent particulier sur l'utilisation des nano transporteurs à base de SLN, liposomes, nanocapsules lipidiques, niosomes, nanotubes de carbone et nanoparticules d'oxyde métallique.

4.1.2.1. Liposomes

De tous les nanotransporteurs utilisés dans le traitement de la leishmaniose, les liposomes restent les plus étudiés grâce à leur amélioration significative du ciblage médicamenteux puisque les macrophages expriment différents récepteurs. Leur fonctionnalisation avec le sucre assure une nette amélioration dans le ciblage des macrophages en se liant aux récepteurs exprimés par ces derniers. De même, les liposomes de charge positive sont internalisés facilement par les macrophages en raison de leur interaction avec la membrane des macrophages chargée négativement [120].

La formulation liposomale d'*Amphotéricine B* (L-AmB commercialisée sous le nom d'AmBisome) est aujourd'hui un exemple de nanomédicament efficace contre la leishmaniose avec une réduction de la toxicité induite par l'AmB d'où la possibilité du traitement par des doses plus élevées (**Figure 35**) [120]. L-AmB a démontré son efficacité dans le traitement de la leishmaniose viscérale avec une augmentation de 2 à 3 fois plus par rapport à la formulation conventionnelle [122].

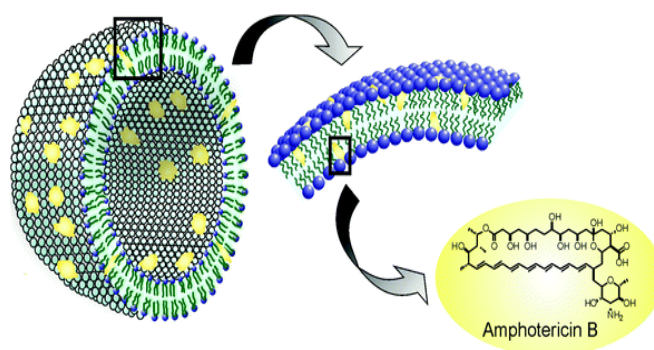


Figure 35. Représentation schématique de la formulation liposomale de l'amphotéricine B. [120]

Des essais ont rapporté l'influence de l'encapsulation liposomale de l'*Antimoine* (Sb) pour une administration ciblée aux macrophages de la rate et du foie infectés par le parasite du genre *leishmania*. Après administration intraveineuse de la préparation liposomale, le taux de Sb dans le foie et la rate était 20 fois plus important que le taux obtenu avec le médicament libre avec une durée de vie plus prolongée allant jusqu'à 14 jours [123].

Une formulation liposomale de l'*Antimoniato de méglumine* était 10 fois plus efficace que le médicament libre contre les amastigotes intracellulaire de *L.major* et cinq fois plus sélective pour le parasite avec une faible toxicité pour les macrophages [124].

L'incorporation d'un ligand au liposome permet une captation du contenu des liposomes par interaction avec les récepteurs exprimés par les macrophages. Les liposomes conjugués au mannose ont montré une bonne activité antileishmanienne [125].

4.1.2.2. Nanocapsules lipidiques

Les nanocapsules lipidiques délivrent le médicament sur place minimisant ainsi le dosage de plusieurs fois et diminuant les effets secondaires, ce qui a fait de cette nanoparticule un système intéressant dans le traitement de la leishmaniose [125].

La formulation de nanocapsules lipidiques chargée de *Miltefosine* (alkylphospholipide utilisé dans le traitement de leishmaniose) a fourni une efficacité antileishmanienne accrue par lésion des formes promastigotes. Une libération prolongée et une stabilité importante ont également été assurées par ces nanocapsules [125]

4.1.2.3. Nanoparticules Polymères (PNs)

Les nanoparticules polymères constituent une autre stratégie efficace dans le traitement des maladies intracellulaires telle que la leishmaniose car leur petite taille leur permet un franchissement facile des barrières biologiques et une meilleure absorption cellulaire [121,122].

De nombreuses études confirment l'efficacité de ce type de nanoparticules dans le traitement de la leishmaniose et surtout la viscérale [122,123]. Les nanoparticules chargées de *Primaquine* se sont révélés 21 fois plus efficace par rapport à la *Primaquine* libre pour éliminer le parasite. Un double effet a été aussi observé dans les macrophages infectés par *L.donovani* par encapsulation de la *bêta -aescine* dans les nanoparticules de PLGA (poly lactide-co-glycolide) [123].

Une autre étude a évalué l'efficacité de l'AmB nano encapsulée dans les nanoparticules de PLGA et d'acide dimercaptosuccinique (DMSA) dans le traitement de la leishmaniose cutanée expérimentale. Les PLGA-DMSA enrobées d'AmB ont montré une efficacité du même ordre que la molécule libre pour réduire le diamètre de la patte mais avec une diminution importante du nombre de parasites [124].

Une fonctionnalisation glucidique des nanosphères de PLGA a été menée pour le traitement de la LV. La co-culture de ces nanosphères avec les macrophages a entraîné une

activation de la réponse immunitaire et pro inflammatoire provoquant ainsi une destruction parasitaire [125].

L'encapsulation de l'*Artemisine* a considérablement réduit le nombre de formes amastigotes par rapport à l'artemisine libre. De plus, ce système est non toxique pour les macrophages en le comparant au traitement conventionnel [126].

4.1.2.4. Nanoparticules lipidiques solides (SLNs)

Des SLNs revêtus de CS portant l'AmB ont montré une activité antileishmanienne plus forte et plus importante que les formulations d'AmBisome et de Fungizone disponibles sur le marché. Leur étude a également montré leur innocuité en évaluant leur toxicité [125].

Une autre étude a montré que la conjugaison de l'*Amphotericine B* aux SLNs a réussi à cibler les macrophages atteints par la leishmaniose pour activer le système immunitaire et produire le TNF α et IL-2, ce qui a engendré un meilleur effet anti leishmaniose [127].

Dans une autre étude in vivo, les chercheurs ont constaté l'inhibition de la propagation du parasite lors de l'utilisation de la *Paromomycine* chargée de SLNs et l'efficacité était plus remarquable que lorsque la *Paromomycine* était administré seule [127].

4.1.2.5. Nanoémulsions

Une émulsion d'AmB a été rapportée comme un traitement de courte durée et très actif pour le traitement des patients atteints de la LV [123].

Dans une étude réalisée in vivo, une nanoémulsion chargée de DOX (NE-DOX) a été greffée avec de la phosphatidylsérine (PS) afin d'améliorer l'absorption cellulaire du médicament. Une amélioration significative a été observée avec PS-NE-DOX sur la charge parasitaire de la rate infectée par la leishmania comparant à l'administration du médicament libre [128].

4.1.2.6. Niosomes

Des chercheurs ont démontré dans une étude expérimentale que le *Stibogluconate de Sodium* niosomal était plus efficace que le médicament libre sur la leishmaniose viscérale [123].

Plus récemment, l'effet des niosomes d'*Itraconazole* a été aussi démontré sur la sensibilité in vitro de *L.tropica* [128].

4.1.2.7. Nanotubes de carbone (CNTs)

Une autre approche alternative pour le traitement de la leishmaniose est l'utilisation de nanotubes de carbone fonctionnalisés (f-CNT) et qui ont été testés comme porteur de l'AmB dans le traitement de la leishmaniose viscérale expérimentale. Les f-CNT-AmB ont impliqué une efficacité thérapeutique importante contre les formes amastigotes comparant à l'AmB seul [129]. L'évaluation de la toxicité *in vivo* n'a révélé aucune atteinte hépatique ou rénale après administration de cette formulation qui a entraîné une inhibition de 99% de la croissance parasitaire après une cure de 5 jours [130].

4.1.2.8. Nanoparticules d'oxyde métallique

De nos jours, plusieurs recherches ont été décrites sur l'utilisation des nanoparticules d'oxyde métallique comme une nouvelle solution thérapeutique pour le traitement des maladies parasitaires [127]. Ces nanoparticules sont connues pour leur grande réactivité chimique et leur capacité à produire des espèces réactives d'oxygènes (ERO) qui peuvent tuer les agents infectieux. Les nanoparticules d'oxyde métallique sont très efficaces pour l'inhibition de l'enzyme du métabolisme du trypanothion nécessaire à la survie de leishmania [129].

Des nanoparticules TiO₂ dopées du Zn (TiO₂, Zn) ont été synthétisées en solution avec de l'hypericine (Hy) dans le but d'améliorer l'activité photodynamique dans la région de la lumière visible et de produire des ERO. Le TiO₂/Zn-Hy a montré dans une expérience *in vivo* une très bonne activité leishmanicide par une réduction de 58% de la charge parasitaire avec une faible cytotoxicité des macrophages infectés par la leishmaniose cutanée [131].

4.1.3. Limites des nanosystèmes dans la leishmaniose

Malgré les avantages prometteurs présentés par le développement récent des nanoparticules à activité leishmanicide leur utilisation reste toujours limitée [120].

En comparaison avec les médicaments pharmaceutiques classiques, ces nanoformulations restent peu accessibles en raison de leur coût élevé limitant ainsi leur utilisation [120].

L'inhibition du parasite au niveau cutané reste problématique parce que les cellules phagocytaires dans le foie et la rate éliminent les nanoparticules de la circulation systémique de sorte à avoir moins de particules chargées de médicament pour l'absorption dans les sites cutanés imposant ainsi un schéma multidose [121].

Les médicaments liposomaux malgré leur grande efficacité, ils souffrent de nombreux inconvénients liés à leur coût de production très élevé, leur courte demi-vie ainsi que leur fuite minimisant ainsi leur administration [122]. Dans le cas des nanoparticules à base de polymères, il est essentiel de bien choisir la catégorie de polymère utilisé car son hydrophobicité persuadera l'internalisation par les macrophages qui représentent les cibles principales de la leishmaniose [123].

4.2. Infections vaginales

4.2.1. Définition

L'infection vaginale est un problème de santé mondial fréquemment observé chez les femmes âgées. Les infections les plus courantes sont causées par des bactéries comme la bactériose vaginale (BV) et la vaginite aérobie (VA), par des champignons (candidose vulvo-vaginale, CVV), par des protozoaires (trichomonase) et par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les infections vaginales sont le résultat d'un déséquilibre dans la flore microbienne normale du vagin. La dysbiose vaginale favorise la colonisation d'agents pathogènes dans le vagin et conduit à la formation de biofilm bactérien, ce qui implique la chronicité et récurrence de la maladie. Les symptômes de ces infections comprennent des pertes vaginales anormales, une sensation de brûlure, des démangeaisons, une irritation [132,133].

❖ *Bactériose vaginale (BV)*

La bactériose vaginale est l'infection la plus courante chez les femmes en âge de procréer. Elle se caractérise par une réduction significative du nombre des lactobacilles protecteurs et une forte augmentation du nombre de bactéries, telles que *Gardnerella vaginalis* et *Atopobium vaginae*... etc. Ceci a pour conséquence une augmentation du pH vaginal (critère diagnostique pH=4,5) en opposition à un milieu vaginal sain typique. Les agents thérapeutiques sont utilisés pour contrôler et soulager les signes, réduire la quantité de bactéries et diminuer le risque de complications infectieuses associées. La *Clindamycine* et le *Métronidazole* sont les deux médicaments les plus souvent utilisés pour le traitement de la BV [132].

❖ *Candidose vulvovaginale (CVV)*

Est la deuxième infection vaginale la plus répandue, après la BV, causée par *Candida* spp. Le principal mécanisme impliqué dans la pathogénicité est la formation de biofilms ce qui explique l'échec du traitement. La CVV est généralement traité avec des azolées, donc l'objectif est de soulager les symptômes de l'inflammation vulvo-vaginale dans les 24 à 48 h et la guérison

mycologique généralement obtenue 4 à 7 jours après le traitement. La prévention des récurrences nécessitant généralement un traitement prolongé, impliquant des antifongiques [132].

❖ Trichomonase

Est une maladie sexuellement transmissible. Elle est causée par le protozoaire *Trichomonas vaginalis*. Le principal mécanisme pathogénique est médié par plusieurs adhésines, permettant au parasite d'adhérer à l'épithélium vaginal et le dégrader, ce qui prédispose les femmes à l'acquisition d'autres infections génitales. Les défis de cette infection sont les options thérapeutiques limitées disponibles. Le *Métronidazole* et le *Tinidazole* sont les traitements de premiers choix contre la Trichomonase [132].

❖ Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Le VIH est une pandémie mondiale qui se transmet par voie sexuelle, sanguine et fœto-maternelle. Ce rétrovirus pénètre via les surfaces muqueuses et est acheminé par les cellules dendritiques vers les cellules T CD4 + activées, qui entraîne une infection productive par conséquent une virémie et une dissémination du virus dans le corps se produit. Les agents antirétroviraux utilisés pour le traitement du VIH ont pour but de supprimer la charge virale plasmatique à des niveaux indétectables mais ne sont pas en mesure d'éradiquer le VIH [134].

Tableau X. Infections vaginales les plus courantes et leur traitement conventionnel. *Source : Pandey M, Choudhury H, Abdul-Aziz A, Bhattamisra SK, Gorain B, Carine T, et al. Promising Drug.*

<i>Type des infections vaginales</i>	<i>Les causes</i>	<i>Le traitement conventionnel</i>
Vaginose bactérienne (VB)	Causé par la prolifération des bactéries microaérophiles comme <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Bacteroides</i> spp.	- <i>Métronidazole</i> , <i>Clindamycine</i> , <i>Tinidazole</i> (voie orale). - <i>Métronidazole</i> (gel). - <i>Clindamycine</i> (ovules et crème).
Candidose vulvo-vaginale (VVC)	Causé principalement par <i>Candida albicans</i> .	- <i>Azolé</i> (voie orale). - <i>Fluconazole</i> , <i>Clotrimazole</i> , <i>Miconazole</i> (voie topique).
Trichomonase	<i>Trichomonas vaginalis</i> .	- <i>Métronidazole</i> , <i>Tinidazole</i> (voie orale). - <i>Métronidazole</i> (voie topique).
Infection par virus Immunodéficience humaine (VIH)	Virus de l'Immunodéficience humaine.	Les antirétroviraux : <i>Ténofovir</i> , <i>Névirapine</i> , <i>Maraviroc</i> .

4.2.2. Application des nanomédicaments pour le traitement des infections vaginales

Les traitements déjà décrits sont associées à de multiples limitations y compris la diffusion inadéquate dans le site d'infection, une faible pénétration, une efficacité limitée grâce à l'auto-nettoyage du vagin, la nécessité de doses répétées et les variations interindividuelles physiologique (le pH vaginal, glaire cervicale, flore microbienne). Par conséquent, l'application de ces nanotransporteurs a été explorée pour surmonter les limites des formulations conventionnelles [133,135].

4.2.2.1. liposomes

Ils présentent un intérêt particulier en termes de capacité de ciblage pour les bactérioses vaginales. Les liposomes conventionnels et les liposomes déformables du propylène glycol (DPGL) empêchent la formation de biofilms avec une concentration inhibitrice moitié maximale (IC 50) ; des valeurs jusqu'à huit fois inférieures à celles de l'antibiotique libre (l'exemple de l'*Azithromycine*) générant une concentration locale élevée de ce dernier. Un autre traitement de BV sous forme de gel vaginal encapsulé dans des liposomes est le Metrogel Vaginal ®. Il se trouve sur le marché avec 0,75% de *Métronidazole* comme médicament actif et Carbopol ® 974P comme polymère gélifiant. En outre, le gel Replens ® est l'un des premiers gels vaginaux commercialisés en tant qu'hydratant vaginal composé de Polycarbophil et de Carbopol ® 974P. Comme le démontrent les formulations commercialisées, les préparations vaginales mucoadhésives se sont avérées sûres et fiables à diverses fins [133].

Les liposomes à base de lécithine de *Clotrimazole*, *Métronidazole* et *Chloramphénicol* ont été incorporés dans des hydrogels carbopol bio-adhésif. Ils ont montrés une meilleure stabilité, une libération prolongée et une applicabilité globale de ces médicaments dans le traitement des infections fongiques. En outre la curcumine, un agent anti-oxydant et anti-inflammatoire est formulé sous forme de gel liposomal ou dans des liposomes classiques de la phosphatidylcholine de soja. Il a significativement amélioré l'activité anti inflammatoire comme révélé par des études in vitro [136,137].

Pour le traitement de la Trichomonase, un autre type de liposome chargé de fibraurétine (un alcaloïde isoquinoléine) contenant du glycol présente une activité anti-*Trichomonas vaginalis* remarquable mais faible coefficient de partage huile / eau. L'encapsulation dans des liposomes déformables peut améliorer la perméation de la fibraurétine à travers la muqueuse vaginale, permettant des niveaux élevés in situ et évitant l'absorption dans la circulation

systémique, ainsi qu'ils sont non irritants et bien tolérés in vivo. De cette manière, un effet de ciblage local vaginal est obtenu et les effets indésirables sont réduits [138].

4.2.2.2. Nanoparticules polymères (PNs)

Les polymères synthétiques et biodégradables les plus importants sont ceux à base d'acides lactique et glycolique. Le *Clotrimazole* encapsulé dans des nanoparticules polymériques de l'acide polyester polylactique-co-glycolique (PLGA) modifiées aux chitosan ont démontré une multiplication par quatre de l'inhibition de l'activité antifongique contre *Candida* sp. Ceci est grâce aux propriétés mécaniques et physiques du PLGA (libération contrôlée, grande sécurité et biodégradabilité). L'addition du chitosan à leur surface a amélioré les propriétés mucoadhésives en favorisant la phagocytose pour l'internalisation cellulaire du *Clotrimazole* [133,135].

Un autre polymère qui est l'Eudragit® RS 100 (un copolymère d'éthylel'acrylate, le méthacrylate de méthyle et une faible teneur en ester d'acide méthacrylique avec des groupes ammonium quaternaire, il s'agit d'un copolymère soluble dans les solvant organique) utilisé sous forme de nanosphères et de nanocapsules a été proposé pour l'administration de *Clotrimazole* destinées à améliorer la solubilité et pour réduire l'irritation des muqueuses dans le traitement de la vulvovaginite causée par *C. albicans* [133,135].

4.2.2.3. Emulsions

Deux émulsions contenant du *Métronidazole* et de l'*Ornidazole* ont été formulé dans différentes phases aqueuses. Une libération correcte du principe actif a été observée en milieu alcalin ce qui est pratique pour les infections vaginales, et les deux systèmes se sont révélés localement efficaces pour le vagin [138].

4.2.2.4. Nanoparticules lipidiques solides (NLCs)

Dans une étude rapportée dans la littérature, des NP lipidiques solides chargés de *Clotrimazole*, qui contenait également de l'acide alpha-lipoïque (capable de réduire la génération d'espèces réactives de l'oxygène), afin d'obtenir un traitement synergique de l'infection à *Candida albicans*. Une libération lente et constante du médicament s'est produite, sans libération éclatée. En outre, la présence d'acide alpha-lipoïque n'altère pas l'efficacité antimicrobienne du *Clotrimazole*, faisant de ce système une stratégie prometteuse qui pourrait également être utilisée dans le traitement de la CV [138]. De plus, des SLNs contenant du *kétoconazole* et du *Clotrimazole* composés d'acrylate de stéarate de polyoxyéthylène-40 (PEG-40) ont été étudiés pour le traitement antifongique topique. Des profils de libération prolongée

des deux médicaments à partir des SLN ont été obtenus, et les études antifongiques ont démontré leur applicabilité potentielle pour le traitement de la candidose [137,138].

4.2.3. Les nanomédicaments pour le Traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Diverses structures à base de fullerène (C-60), dendrimères et nanoparticules inorganiques, comme l'or et l'argent, se sont avérées avoir une activité anti-VIH in vitro. Bien que ces efforts n'aient pas encore progressé au-delà des études in vitro, ils illustrent le potentiel des nanomatériaux thérapeutiques à inhiber la réplication du VIH.

- Thérapie génique pour le VIH / SIDA :

Une approche alternative prometteuse est la thérapie génique, dans laquelle un gène est inséré dans une cellule pour interférer avec l'infection virale ou la réplication. D'autres composés à base d'acide nucléique, tels que l'ADN, l'ARNsi (petits ARN interférents qui ont le pouvoir de se lier à une séquence d'ARN messagers. Cela va donc empêcher l'expression des gènes), les ribozymes et les aptamères ou des agents à base de protéines tels que les inhibiteurs de fusion peuvent également être utilisés pour interférer avec la réplication virale.

Il a été démontré que les nanotubes à paroi simple délivraient des siARN (small interfering ARN) spécifiques de CXCR4 et CD4 aux cellules T humaines et aux cellules mononucléées du sang périphérique. Jusqu'à 90% de réduction des récepteurs CXCR4 et jusqu'à 60% de réduction de l'expression de CD4 sur les lymphocytes T ont été observés, Dans une étude distincte, des dendrimères de carbosilane à terminaison amino (avec des liaisons intérieures carbone-silicium) ont été utilisés pour la livraison de siARN aux lymphocytes infectés par le VIH.

- Immunothérapie contre le VIH / SIDA :

Divers systèmes polymères ont été explorés pour le ciblage in vivo des cellules dendritiques (CD) et la délivrance de petites molécules, protéines ou ADN présentant un potentiel d'immunothérapie. L'application la plus avancée sur le plan clinique de la nanotechnologie pour l'immunothérapie du VIH / SIDA est le patch DermaVir qui a atteint les essais cliniques de phase II. DermaVir est un système de nanoparticules ciblées basé sur le polyéthyléimine mannose (PEIm), le glucose et l'antigène du VIH codant l'ADN plasmide formulé en nanoparticules (~100 nm) et administré sous forme d'un patch après une préparation cutanée. Les études précliniques et les essais cliniques de phase I ont montré l'innocuité et la

tolérabilité du patch DermaVir, ce qui a conduit à la progression vers les essais de phase II. Il s'agit de la première immunothérapie basée sur la nanotechnologie pour le VIH / SIDA qui a atteint la clinique et encourage la poursuite des travaux dans ce domaine [139].

Tableau XI. Différents nanosystems impliqués dans le traitement de divers infections vaginales. *Source: Chindamo G, Sapino S, Peira E, Chirio D, Gallarate M. Recent Advances in Nanosystems and Strategies for Vaginal Delivery of Antimicrobials. Nanomaterials. 26 janv 2021; 11 (2):311.*

<i>Nanoparticules</i>	<i>Médicaments encapsulés</i>	<i>Caractéristiques</i>	<i>Utilisations</i>
Liposomes	<i>Clotrimazole. Métronidazole. Chloramphénicol. Acyclovir. Ciclopiroxolamine. Curcumine. siRNA.</i>	-Augmentation de la solubilité des médicaments peu solubles. - prévention de la Dégradation. - libération contrôlée, non-toxique.	-Traitement de la vaginite. -Prévention/traitement des infections virales (VIH). -Infections à <i>Candida Albicans</i> .
Gel Muchoadésive	<i>Clotrimazole. Métronidazole. Econazole. Miconazole. Acyclovir. Ciprofloxacine.</i>	-Propriétés mécaniques et de libération. -Bonne rétention vaginale. pénétration	-Traitement des infections vaginales.
Nanoémulsions	<i>Ornidazole. Métronidazole.</i>	-vitesse de dissolution, solubilité et biodisponibilité améliorées. -Très stable.	-Traitement des infections fongiques.
NPs polymères	<i>Acyclovir. Ténofovir. Dapivarine. Raltegravir.</i>	-Libération prolongée. -Absorption accrue dans le tissu cervical. -faible toxicité. -Meilleure pénétration et diffusion.	-Infections virales et sexuellement transmissibles, infections à <i>Candida albicans</i> .
NPs de lipides solides	<i>Ténofovir. Clotrimazole.</i>	-Bien toléré dans des modèles in vitro.	-Infections vaginales à champignons.

4.2.4. Sécurité et toxicité

La majorité des évaluations de l'innocuité des nanopharmaceutiques se sont concentrées sur les nanotransporteurs. Dans le cas des infections bactériennes, des systèmes d'administration vaginaux doivent à la fois traiter l'infection et maintenir ou restaurer un pH vaginal normal.

Il est important de noter que lors de l'exposition à des produits vaginaux, l'épithélium vaginal peut sécréter des médiateurs immunitaires renforçant encore la susceptibilité aux infections sexuellement transmissibles. Pour tirer des conclusions fiables des tests de toxicité cellulaire, une corrélation directe des études *in vitro* avec les données humaines doit être assurée. L'absence de modèles fiables capables de prédire l'innocuité des nanopharmaceutiques de manière fiable est une limitation majeure dans le développement de microbicides pour la prévention du VIH (137).

Une meilleure compréhension de l'interaction entre l'environnement vaginal et les nanosystèmes devrait permettre une optimisation simple des systèmes d'administration et conduire à une meilleure pharmacothérapie. Le potentiel de la thérapie vaginale localisée n'est pas pleinement exploré, et l'attention accrue portée au terrain, ainsi que les approches multidisciplinaires, peuvent être considérées comme des développements très positifs.

4.3. TUBERCULOSE

4.3.1. Définition

La tuberculose est l'infection opportuniste la plus courante du syndrome d'immunodéficience acquise [140]. Elle est causée principalement par *Mycobacterium tuberculosis* (MtbC), 18% des cas précédemment traités étaient une tuberculose multirésistante (MDR-TB) ou TB résistante à la rifampicine (TB-RR) [141]. L'infection intracellulaire à Mtb commence lorsque les bacilles atteignent les poumons par inhalation de gouttelettes en aérosol expulsées d'individus atteints de tuberculose pulmonaire active. Une fois dans l'espace alvéolaire, les bactéries sont internalisées par phagocytose par les macrophages alvéolaires (MA). Ensuite, les cellules infectées migrent vers les ganglions lymphatiques pulmonaires, où elles présentent des antigènes pour l'amorçage des lymphocytes T (à la fois CD4 + et CD8 +). Après 15 jours d'infection à Mtb, la réponse immunitaire adaptative produit des lymphocytes T amorcés, qui migrent vers le site de l'infection guidés par les chimiokines produites par les cellules infectées. En conséquence, l'agent pathogène persiste dans des structures appelées granulomes - la caractéristique pathologique de la tuberculose. Le rôle du granulome est de localiser et de confiner l'infection tout en concentrant la réponse immunitaire sur une certaine zone. Afin de surmonter ces réponses immunitaires difficiles de l'hôte, les bactéries ont développé des mécanismes pour maintenir la viabilité avec une réplication limitée ou nulle (phase de dormance et absence de symptômes), et par conséquent les bactéries présentent une tolérance phénotypique aux antibiotiques ciblant les fonctions nécessaires à la croissance.

Enfin, l'effondrement du granulome libère les bactéries vers les capillaires sanguins et l'espace alvéolaire et se dissémine vers d'autres parties du poumon ainsi que vers d'autres organes (produisant ainsi une tuberculose extra pulmonaire) [142].

4.3.2. Traitement conventionnel

Le traitement de première ligne actuel de la tuberculose comprend une phase d'initiation de deux mois avec l'*Isoniazide* (INH), la *Rifampicine* (RIF), le *Pyrazinamide* (PZA) et l'*Ethambutol* (ETB), suivie d'une phase de continuation du RIF et de l'INH pendant quatre mois supplémentaires. L'INH élimine la plupart des bacilles à réplication rapide au cours des 2 premières semaines de traitement, avec la streptomycine et l'ETB [140].

Les thérapies actuelles présentent des inconvénients notamment les résistances et les effets indésirables. De plus, l'utilisation de médicaments injectables complique encore plus l'observance des traitements. En outre, le traitement de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH est encore compliqué par d'importantes interactions médicamenteuses entre les médicaments antituberculeux et les thérapies antirétrovirales [142]. Sur la base de ceux-ci, il existe un besoin croissant de nanothérapies qui permettent de résoudre les problèmes rencontrés précédemment [141, 142,143].

4.3.3. Application des nanomédicaments pour le traitement de la tuberculose

4.3.3.1. Liposomes

Ils ont été utilisés comme support pour les médicaments antituberculeux courants tels que la *Gentamicine*, la *Streptomycine* et autres [144]. Un travail pionnier a exploré l'incorporation de la *Gentamicine* dans les liposomes et a comparé l'activité antibactérienne à celle du médicament libre. Le médicament encapsulé a réduit de manière significative le nombre de bactéries dans la rate et le foie de l'animal. Des résultats similaires ont été obtenus avec différents antibiotiques de deuxième intention piégés dans les liposomes ; La cytotoxicité des nanotransporteurs chargés de médicaments a été évaluée dans les macrophages, une diminution significative des effets toxiques a été observée [145]. De plus, la RIF administrée dans des liposomes porteurs de tuftsine (tétrapeptide issu du livage du fragment Fc de la chaîne lourde d'immunoglobuline G) était remarquablement plus efficace que le médicament libre ou les

liposomes non greffés pour abaisser la charge bacillaire dans les poumons des animaux infectés [142].

Tableau XII. Résultats des systèmes d'administration de médicaments à base de liposomes dans le traitement de la tuberculose. *Source: Kaur M, Garg T, Narang RK. A review of emerging trends in the treatment of tuberculosis. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 17 févr 2016;44(2):478-84.*

<i>Système de livraison</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Médicament utilisé</i>	<i>Inférences</i>
Les liposomes	Aérosol	<i>Rifampicine.</i>	Amélioration de la livraison de la rifampicine aux macrophages et réduction des effets secondaires
	Par voie respiratoire	<i>Isoniazide et rifampicine.</i>	Libération soutenue du médicament, toxicité minimisée.
	Par voie intraveineuse	<i>Gentamicine.</i>	la réduction du nombre de bactéries était liée à la dose.
	Voie intraveineuse	<i>Pyrazinamide.</i>	Une efficacité thérapeutique élevée a été observée chez les souris infectées par <i>M. tuberculosis</i> .

4.3.3.2. Nanoparticules lipidiques (SLNs/NLCs)

Les SLNs et les NLCs sont destinés à être porteurs d'antituberculeux grâce à leur rôle important dans les interactions hôte-pathogène au cours du cycle de vie des bacilles de la tuberculose. Par exemple, mycobacterium utilise des lipides comme source d'énergie pour ses processus métaboliques car elle pourrait les considérer comme substrat et une fois le lipide matrice est dégradé par les lipases produites par la mycobactérie, le médicament piégé pourrait être libéré conduisant à un antibactérien à action ciblée [141].

Des SLNs mannosylés inhalables chargés en RIF ont été développés pour cibler les macrophages via les récepteurs de mannose (abondamment exprimés à la surface de celles-ci) par un inhalateur de poudre sèche. Des dérivés d'acides gras mannosylés avec un double rôle d'agents de fonctionnalisation et de tensioactifs ont été incorporés dans les SLNs. La capacité de ciblage améliorée a été vérifiée in vitro, les SLNs mannosylés ont présenté un taux d'absorption cellulaire plus élevé que le RIF et les SLNs non fonctionnalisés.

De même les NLCs mannosylés chargés en RIF ont amélioré l'absorption cellulaire et ont montré une meilleure inhibition de la croissance bactérienne intracellulaire à des concentrations non cytotoxiques [142].

Tableau XIII. Résultats des systèmes d'administration de médicaments à base de nanoparticules lipidiques solides dans le traitement de la tuberculose. *Source : Kaur M, Garg T, Narang RK. A review of emerging trends in the treatment of tuberculosis. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 17 févr 2016 ; 44(2) :478-84.*

<i>Système d'administration</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Médicament utilisé</i>	<i>Inférences</i>
Nanoparticules lipidiques solides	Nébulisation	<i>Rifampicine isoniazide pyrazinamide</i>	Biodisponibilité du médicament améliorée, Un taux d'administration réduit.
	Orale		Réduire la fréquence de dosage et favoriser une meilleure observance du patient.
	Inhalation		Biodisponibilité relative plus élevée.
	Inhalateur de poudre sèche	<i>Rifampicine</i>	La libération prolongée du médicament in vitro, Une diminution de la charge bactérienne.

4.3.3.3. Nanoparticules polymères (PNs)

Ce type de nanoporteurs avait récemment suscité l'intérêt de délivrer efficacement les antibiotiques. La modification de la surface avec des chaînes hautement hydrophiles (par exemple, polyéthylène glycol) a été réalisée afin d'empêcher la reconnaissance par le système immunitaire de l'hôte et de prolonger les temps de circulation dans la circulation sanguine. Plus récemment, l'encapsulation de différents médicaments antituberculeux de première intention (RIF, INH et PYZ) dans des nanoparticules PLGApoly (acide lactique-co-glycolique) biodégradables a été étudiée. Les résultats ont montré que les médicaments nanoencapsulés ont été détectés dans le plasma pendant une durée allant jusqu'à 9 jours. De même, les nanoantibiotiques préparés en incorporant de l'imipénème dans des nanocapsules PLGA ou PCL (polycaprolactone) ont montré des propriétés antibactériennes et anti-adhérentes améliorées dans l'évaluation des souches résistantes à l'imipénème [144,145].

4.3.3.4. Niosomes

Ils ont été conçus comme des nanotransporteurs alternatifs qui surmontent un certain nombre d'inconvénients présentés par les liposomes. Récemment, des niosomes de petite taille (1 à 2 μm) chargés en RIF produits avec différents esters de sorbitan (Span[®] 20, 40, 60, 80 et 85) et le cholestérol ont atteint des concentrations de RIF sensiblement plus élevées dans les ganglions lymphatiques thoraciques. Après son administration par voie intraveineuse, les

niosomes s'accumulent préférentiellement dans les poumons avec une augmentation de 145 fois de la capacité d'accumulation des niosomes chargés de RIF par rapport au médicament libre [145].

4.3.3.5. Dendrimères

Pour cibler l'administration du médicament aux macrophages, des nanotransporteurs dendrimériques mannosylés chargés de la RIF ont été développés. La modification de surface avec des molécules de sucre (exemple, le mannose) reconnaissables par des récepteurs de lectine situés à la surface des cellules phagocytaires a amélioré l'absorption sélective des nanotransporteurs chargés de médicaments par les cellules du système immunitaire. La mannosylation a réduit de manière significative la toxicité hémolytique des matériaux nanotransporteurs et une nette augmentation de la concentration intracellulaire de l'antibiotique était apparente [145].

4.3.4. Modes d'administration des antituberculeux et stratégies de ciblage

La voie orale est la voie préférentielle pour l'administration des nanomédicaments antituberculeux car elle est non invasive et plus pratique pour les patients pour mener à bien le traitement. Cependant, les conditions difficiles rencontrées dans le milieu gastrique (pH bas et milieu hautement protéolytique) et le métabolisme hépatique de premier passage limitent les formulations possibles et entraînent une biodisponibilité réduite, par contre les médicaments inhalés ne sont pas soumis au métabolisme de premier passage et ils présentent une meilleure biodisponibilité et l'effet antibactérien potentialisé. Les antituberculeux peuvent être également administrés par voie intraveineuse, dans ce cas, la livraison passive des nanoparticules serait réalisée par opportunité physiopathologique. Celles-ci échappent aux macrophages résidents du foie et ont une probabilité plus élevée d'atteindre d'autres sites du corps [142,143].

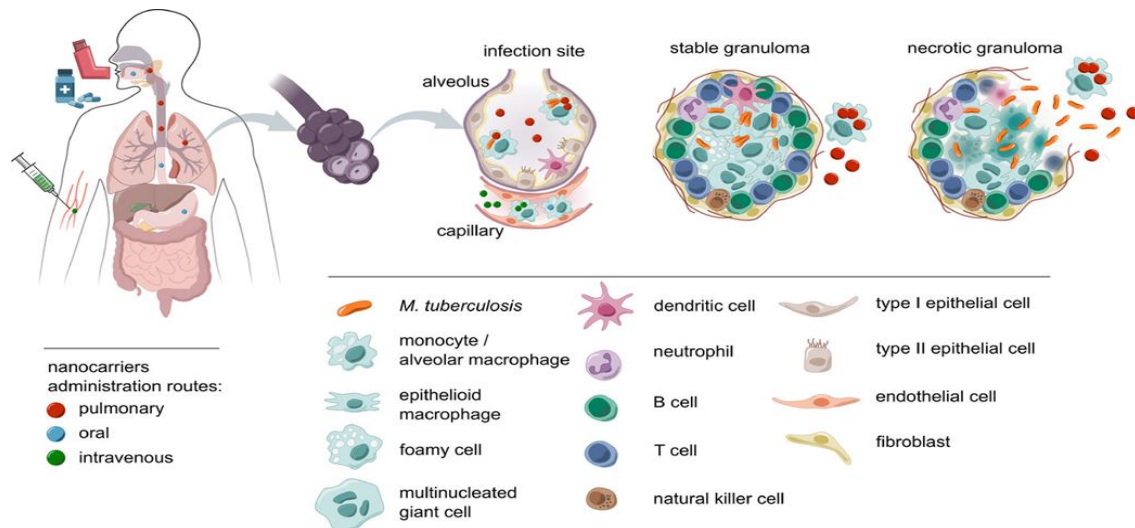


Figure 36. Voies d'administration des nanomédicaments pour le traitement de la tuberculose. Source : Baranyai Z, Soria-Carrera H, Alleva M, Millán-Placer AC, Lucía A, Martín-Rapún R, et al. *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery: An Emerging Tool to Overcome Tuberculosis. Adv Therap. janv 2021; 4(1):2000113.*

❖ Ciblage passif

Dans le cas de la tuberculose, deux stratégies principales ont été utilisées pour atteindre le ciblage passif. Dans la première stratégie, les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques, absorbent les nanoparticules par phagocytose ou endocytose. Les nanotransporteurs repris par les macrophages sont ensuite transportés vers la zone infectée.

La deuxième stratégie ressemble à l'effet controversé de perméation et de rétention améliorée (EPR). En effet, Il a été suggéré que l'EPR pourrait avoir lieu dans les tissus infectés par des bactéries, car les réactions inflammatoires entraînent également une augmentation de la perméabilité microvasculaire des capillaires. Par conséquent, il serait possible de profiter de ce phénomène pour augmenter l'activité des nanoparticules au niveau des sites d'infection, comme un granulome. Pour ce faire, des nanoparticules avec des temps de circulation longs seraient privilégiées afin qu'elles soient plus susceptibles de s'accumuler dans cette zone [142].

❖ Ciblage actif

Cette approche conduit à une endocytose médiée par les récepteurs, ce qui augmente encore la concentration intracellulaire du médicament dans les cellules cibles. Dans le cas de la tuberculose, pour augmenter significativement la spécificité des nanotransporteurs chargés de médicaments antituberculeux, nous pouvons tirer parti des récepteurs caractéristiques des cellules MPS (mucopolysaccharidose) comme principales cellules hôtes. Par conséquent, les PRR (récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires) des phagocytes sont des candidats

simples en tant que récepteurs cibles. Ces récepteurs sont responsables de la détection de la présence de microorganismes en reconnaissant les PAMP (motif moléculaire associé aux pathogènes) microbiens et par conséquent cette interaction conduit à l'internalisation du pathogène [142].

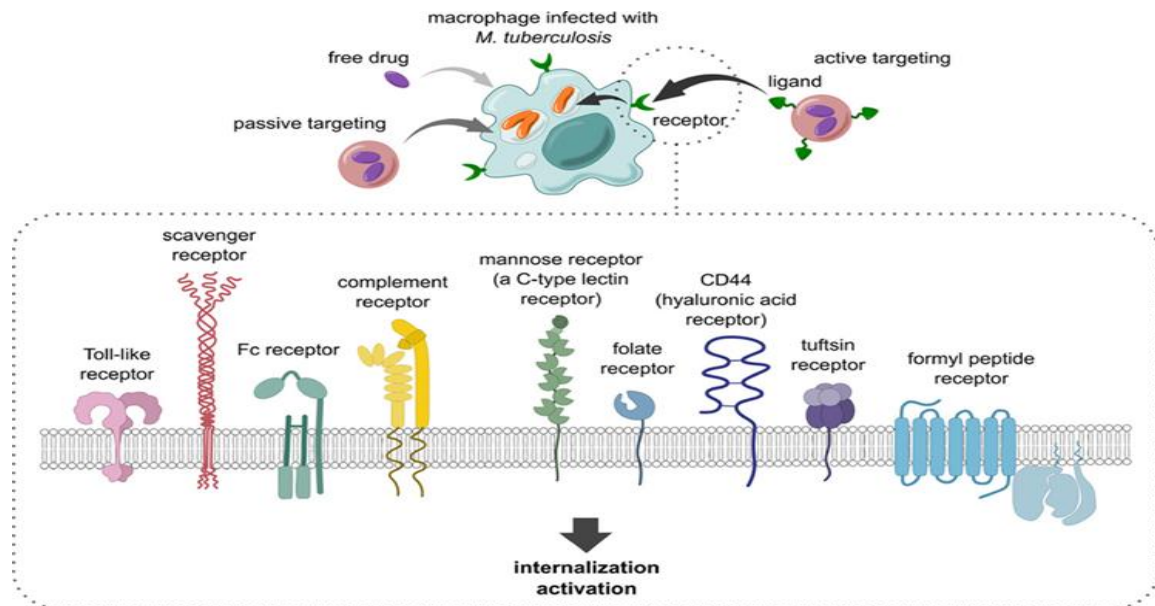


Figure 37. Résumé schématique des récepteurs de macrophages qui peuvent être utilisés pour le ciblage actif. Source : Baranyai Z, Soria-Carrera H, Alleva M, Millán-Placer AC, Lucía A, Martín-Rapún R, et al. Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery: An Emerging Tool to Overcome Tuberculosis. *AdvTherap.* Janv 2021;4 (1):2000113.

5. Alzheimer

5.1. Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative dévastatrice avec des dommages progressifs et irréversibles à la pensée, à la mémoire et au langage [146]. Elle peut se manifester sous deux formes : la MA familiale, qui est généralement due à des causes génétiques, et la MA sporadique, qui est causée par des facteurs environnementaux [147]. L'hypothèse la plus couramment utilisée pour décrire la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, est l'accumulation de la plaque de bêta-amyloïde (peptide A β) et les enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) de la protéine Tau hyperphosphorylée (P-Tau). Cette dernière s'agrège sous forme de filaments hélicoïdaux appariés, qui s'accumulent dans les cellules nerveuses sous forme d'enchevêtrements neurofibrillaires et de neurites dystrophiques associés aux plaques d'A β provoquant des lésions et la mort des neurones, ce qui entraîne des pertes de mémoire et des troubles du comportement [148]. Les caractéristiques pathologiques

de la MA s'accompagnent d'un stress oxydatif médié par les métaux tels que le fer, l'aluminium, le zinc et le cuivre qui sont dérégulés et / ou augmentés dans les tissus cérébraux de la MA, et la mort éventuelle de nombreux sous-ensembles neuronaux tels que les neurones cholinergiques basaux du cerveau antérieur, qui sont parmi les premiers neurones affectés par la pathologie de la MA [149].

5.2. Traitement conventionnel

Les médicaments actuellement disponibles pour le traitement de la MA comprennent deux classes de médicaments, les inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase (AChEI) tels que la *Tacrine*, *Donepezil*, *Rivastagmine* et l'antagoniste des récepteurs N-méthylD-aspartate (NMDA)-la *Mémantine*-. Ils fournissent un retard symptomatique modéré à divers stades de la maladie, mais n'interrompent pas la progression de la maladie ou n'apportent pas de rémission significative (146,150). En plus, Le chélateur *Desferrioxamine* (un chélateur du fer spécifique avec de fortes affinités pour l'aluminium, le cuivre et le zinc) approuvé par la FDA a montré un certain bénéfice dans la MA, mais il présente beaucoup d'obstacles substantiels pour le ciblage spécifique des tissus [146].

En raison de leur nature physico-chimique, leur faible biodisponibilité orale et leurs effets indésirables considérables, et l'incapacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), ces médicaments n'ont pas réussi à traverser le SNC ou n'y ont pas atteint une concentration pharmacologiquement significative [148,150].

5.3. Application des nanomédicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

Une large gamme de nanotransporteurs a été conçue pour l'administration de médicaments à travers la BHE [151]. Le ciblage du peptide A β a été le principal objectif de la nanomédecine à ce jour, ceci est réalisé par trois mécanismes :

- 1-la régulation génétique et / ou l'inhibition de la synthèse du peptide A β .
- 2-l'inhibition et / ou le retard du processus dépendant de la nucléation A β .
- 3-clairance des plaques A β déjà formées [152].

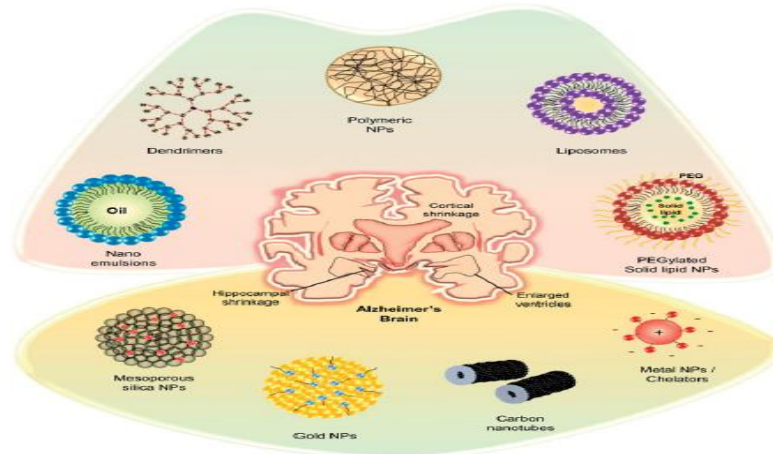


Figure 38. Représentation graphique de quelques nanopORTEURS adaptés aux nanOTHÉRAPIES de la maladie d'Alzheimer. *Source: Karthivashan G, Ganesan P, Park S-Y, Kim J-S, Choi D-K. Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease. Drug Delivery. 1 janv 2018;25 (1):307-20.*

5.3.1. Liposomes

L'interruption de la formation fibrillaire d'A β et l'élimination des plaques d'A β sont les stratégies thérapeutiques les plus prédominantes pour traiter les cascades amyloïdes médiées par la pathogenèse de la MA. Plusieurs NP à base de lipides ont été efficacement adaptées à cette approche en raison de leur forte affinité de liaison avec le peptide Ab1-42 [153].

Par exemple, des nanoliposomes pégylés chargés de *Galantamine*, un inhibiteur d'AchE réversible et compétitif a été préparés et commercialisés pour traiter la MA ; Les études in vitro ont révélé une meilleure délivrance ciblée des liposomes fonctionnalisés par rapport à une nanoformulation non fonctionnalisée [154]. De plus, des liposomes de *Rivastigmine* ont été mis au point pour être administrés dans le cerveau par voie intranasale. Cette étude a montré que cette administration particulière avec des liposomes augmentait significativement l'exposition et la concentration du médicament dans le cerveau [155].

5.3.2. Nanoparticules lipidiques (SLNs / NLCs)

Ces composés contournent efficacement la BHE et peuvent être appliqués par voie nasale, intraveineuse, et par voie orale. La *Rivastigmine* chargée sur des SLNs a non seulement augmenté sa perméabilité à travers la barrière cérébrale mais a également présenté une toxicité réduite lors de son l'administration par voie nasale. En outre, les nanoparticules chargées de curcumine dans les SLNs et même des NCL atténuent la maladie d'Alzheimer en réduisant la formation d'A β et l'activité de l'AchE [156].

En 2018, des nanoparticules lipidiques solides (SLNs) chargées de nicotinamide fonctionnalisées avec la phosphatidylsérine (PS) ont été évalués pour la cytotoxicité, la biodistribution et l'efficacité in vivo par les différentes voies d'administration, ces tests ont confirmé son efficacité dans l'amélioration de la cognition, la préservation des cellules neuronales et la réduction de l'hyperphosphorylation de la protéine tau dans un modèle de rat de la maladie d'Alzheimer [157].

5.3.3. Nanoparticules polymères (PNs)

Il a été observé que les NPs traversent facilement la BHE et présentent une rétention accrue dans les capillaires sanguins du cerveau. Par exemple, l'enrobage des NP avec des polymères de polyéthylène glycol (PEG), des anticorps ou des polymères mucoadhésifs, peuvent augmenter le temps de rétention des NP lorsqu'elles sont administrées par voie nasale [157].

La forme acide lactique-co-glycolique (PLGA) en est un exemple pour les applications pharmaceutiques, En outre, un PLGA-bloc-PEG a été conjugué avec du triphénylphosphonium (TPP) pour former du PLGA-b-PEG afin de cibler l'inflammation en tant que traitement de la MA. Bien que les coques polymères fournissent une encapsulation elles présentent certains inconvénients, comme un faible dépôt sur les substrats ciblés et un mécanisme de libération limité à la force mécanique [158].

5.3.4. Nanotubes de carbone (CNTs)

Le fullerène (C60), a été directement étudié comme antioxydant et piègeur de radicaux libres pour la thérapie de la MA en tant que neuroprotecteur. Le carboxyfullerène, un dérivé de l'acide malonique, a été étudié pour son effet protecteur contre le stress oxydatif et la neurotoxicité induits par l'A β 42. Les fortes interactions entre les NPs de C60 et les peptides A β diminuent considérablement l'interaction peptide-peptide nécessaire à la formation du feuillet β , ce qui entrave la fibrillation A β [148].

5.3.5. Nanoparticules inorganiques

L'utilisation des nanoparticules métalliques MNPs comme outils thérapeutiques pour la MA est également importante. Il s'est avéré que les MNPs développés ne sont pas toxiques à la fois in vitro et in vivo et traversent efficacement le BBB in vitro. En outre, ils ont amélioré la clairance d'A β dans les cultures de cellules cérébrales et réduit la cytotoxicité induite par A β . Ils pourraient également réduire les dommages oxydatifs, inhiber l'agrégation d'A β et atténuer l'hyperphosphorylation de la protéine tau [152].

- Les nanoparticules de silice (SiNPs) ont été conçues comme de nouveaux systèmes d'administration de médicaments pour le ciblage de la BHE. En raison de leur efficacité d'absorption cellulaire et leur localisation dans le cytoplasme. Ces NPs ont été déposées de manière significative dans les cellules intra amyloïdes (A β 1-42), facilitant ainsi l'atténuation de la MA.
- Les nanoparticules d'or (AuNPs) : Une approche stratégique qui a employé des nanoparticules d'or marquées avec la séquence peptidique THRPPMWSPVWP (CLPFFD) a le potentiel de détruire les agrégats toxiques de la β -amyloïde associés à la MA. En effet, ce peptide a incorporé des NPs fusionnées avec le récepteur de la transferrine présent dans les endothéliums microvasculaires de la barrière hémato-encéphalique, favorisant ainsi la perméabilité du conjugué de NP dans le cerveau ; ce qui a été révélé par des données in vitro et in vivo (159 ,160).

5.4. Toxicité de la nanotechnologie dans la maladie d'Alzheimer

Les progrès de la nanotechnologie en matière d'administration de médicaments, tout en ayant des implications positives, ont également soulevé des préoccupations liées à la toxicité. Le rapport bénéfice/risque doit encore être évalué pour des considérations thérapeutiques.

Les polymères et les composants partiellement dégradés du système nanoparticulaire peuvent se lier aux acides nucléiques endogènes et entraver les processus normaux de la cellule, tout en déclenchant des effets hors cible. En outre, il a également été signalé que le système d'administration de nanoparticules, par le biais de processus de signalisation intercellulaire complexes, peut provoquer des dommages à l'ADN et aux chromosomes dans les tissus présents à travers les barrières cellulaires. Plus récemment, on a constaté que certains liposomes, les nanosphères polymères, les nanotubes de carbone et le système nanoparticulaire métallique peuvent déclencher l'activation du complément ; Celles-ci provoquent la sécrétion de médiateurs secondaires par diverses cellules immunitaires et, par conséquent, déclenchent l'anaphylaxie chez les personnes sensibles et entraînent une exacerbation des changements pathologiques dans la MA. Le système du complément joue un rôle important dans la performance des nanomédicaments conçus spécifiquement pour l'administration au cerveau et une compréhension approfondie des propriétés des matériaux impliqués dans l'activation du complément reste un facteur critique pour la conception rationnelle de systèmes nanoparticulaires dans la gestion et le traitement de la MA.



**Conclusion et
perspective future**

Conclusion et perspective future

Notre revue de la littérature a pour objectif global de faire une synthèse générale d'informations à partir de 160 articles scientifiques, afin d'enrichir et d'approfondir les connaissances sur le nanomédicament et leur application dans le traitement des maladies qui envahissent notre monde. En effet, l'intérêt essentiel de ce mémoire n'est pas seulement académique, il est aussi pragmatique parce qu'il considère le côté pratique des choses. Les progrès considérables des nanotechnologies permettent aujourd'hui de développer des thérapies innovantes offrant de nouvelles possibilités de traitement. L'infiniment petit devient aujourd'hui porteur de grands espoirs. La taille des nanomatériaux leur permet d'interagir à l'intérieur même des cellules et ouvre des possibilités jusqu'ici inconnues pour augmenter l'efficacité de certains traitements classiques tout en réduisant leur toxicité. Ces dernières années, le marché des nanomédicaments connaît une évolution mondiale substantielle surtout dans le domaine de l'oncologie. Certains sont déjà commercialisés : L'Abraxane® (Pactitaxel) fut le premier, il est utilisé dans le traitement du cancer du sein, le cancer du poumon et de l'hépatocarcinome ; le Caelyx® (Doxrubicine liposomal pegylée) lui, est prescrit dans le traitement du cancer pulmonaire et de l'ovaire ; et aussi ; l'Ambisome® (Amphotéricine B liposomal) pour le traitement des infections fongiques.

Au cours de la réalisation de cette étude, nous avons rencontré plusieurs limites concernant la recherche bibliographique ainsi que la rédaction scientifique. L'adoption d'une méthodologie stricte dans le cadre d'une revue de la littérature était l'étape la plus difficile. Nous avons consacré beaucoup d'effort pour comprendre la démarche à suivre permettant de choisir une méthodologie idéale. En outre se familiariser avec certaines définitions et concepts essentiels liés à notre problématique était une étape évidente, ce qui a retardé le commencement de notre travail. Nous avons recherché les articles sur la base de 06 mots clés adaptés à notre thème, de ce fait, le champ de recherche était limité. Les résultats de l'analyse étaient variables entre les articles multi-méthodes d'une part et les articles uni-méthode d'autre part, de plus, la plupart des articles récents étaient payants. Une grande partie de la recherche est penché vers l'application des nanomédicaments pour traiter des maladies lourdes et ce qui a rendu la recherche délicate, est la présence de plusieurs résultats pour certaines maladies et peu de résultats pour d'autres. Le bilan était comme suit : (34 articles) pour les cancers et un nombre moindre (06 articles) pour le diabète, avec comme langue de publication majoritairement l'anglais.

Conclusion et perspective future

Enfin, les résultats de la présente étude doivent être interprétés avec prudence pour un principe simple : aucune recherche, aussi scientifique qu'elle soit, n'est parfaite. Par conséquent, il est nécessaire de souligner que la revue que nous avons effectuée n'est qu'un traitement annonce du sujet. Toutefois, notre souhait est que cette revue puisse donner naissance à une vague de travaux de recherche, ce qui suppose une analyse conséquente avec des résultats probablement beaucoup plus défendables.

À l'avenir, les approches basées sur la nanotechnologie pourraient aider à gérer le COVID-19 en développant un système individuel qui combine le diagnostic et la thérapie ou en fournissant une thérapie personnalisée pour les patients atteints de maladie chronique. La littérature, récemment publiée, suggère que les exosomes (un type de vésicules extracellulaires) peuvent être utilisés de manière stratégique dans ce type d'infection, en particulier les exosomes dérivées de cellules souches mésenchymateuses qui peuvent être un candidat attrayant en raison de leurs diverses propriétés, notamment immunomodulatrices, régénératives et antimicrobiennes.



**Références
bibliographiques**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vinck D, Hubert M. Nanotechnologies : l'invisible révolution [Internet]. Le Cavalier Bleu. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.lecavalierbleu.com/livre/nanotechnologies-linvisible-revolution/>.
2. Mg K, V K, F H. History and Possible Uses of Nanomedicine Based on Nanoparticles and Nanotechnological Progress. J Nanomed Nanotechnol [Internet]. 2015 [cité 8 avr 2021];06(06). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/history-and-possible-uses-of-nanomedicine-based-on-nanoparticles-and-nanotechnological-progress-2157-7439-1000336.php?aid=63383>
3. Chang TMS. ARTIFICIAL CELL evolves into nanomedicine, biotherapeutics, blood substitutes, drug delivery, enzyme/gene therapy, cancer therapy, cell/stem cell therapy, nanoparticles, liposomes, bioencapsulation, replicating synthetic cells, cell encapsulation/scaffold, biosorbent/immunosorbent haemoperfusion/plasmapheresis, regenerative medicine, encapsulated microbe, nanobiotechnology, nanotechnology. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 4 déc 2019;47(1):997- 1013.
4. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. Molecules. 27 déc 2019;25(1):112.
5. Satalkar P, Elger BS, Shaw DM. Defining Nano, Nanotechnology and Nanomedicine: Why Should It Matter? Sci Eng Ethics. oct 2016;22(5):1255- 76.
6. Kargozar S, Mozafari M. Nanotechnology and Nanomedicine: Start small, think big. Materials Today: Proceedings. 2018;5(7):15492- 500.
7. Badri Y. L'industrie des Nanoparticules dans le domaine de la santé. :65.
8. Ashraf SA, Siddiqui AJ, Elkhalfa AEO, Khan MI, Patel M, Alreshidi M, et al. Innovations in nanoscience for the sustainable development of food and agriculture with implications on health and environment. Science of The Total Environment. mai 2021;768:144990.
9. Kreyling, W. Nanomedicine: An ESF-European Medical Councils (EMRC) forward look Report. 2005.
10. Jordanovska S. Les nanoparticules dans l'industrie pharmaceutique : comparaison des méthodes de fabrication. :61.
11. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. Arabian Journal of Chemistry. nov 2019;12(7):908- 31.
12. Jain AK, Thareja S. In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 4 déc 2019;47(1):524- 39.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

13. Rahman HS, Othman HH, Hammadi NI, Yeap SK, Amin KM, Samad NA, et al. Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications. *IJN*. 15 avr 2020 ;15 :2439- 83.
14. Lungu M, Neculae A, Bunoiu M, Biris C, éditeurs. *Nanoparticles' Promises and Risks: Characterization, Manipulation, and Potential Hazards to Humanity and the Environment*. 1st ed. 2015. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2015. 1 p.
15. Skandarani N. Développement de nanocapsules lipidiques pour la délivrance de principes actifs. :213.
16. Ganesan P, Ramalingam P, Karthivashan G, Ko YT, Choi D-K. Recent developments in solid lipid nanoparticle and surface-modified solid lipid nanoparticle delivery systems for oral delivery of phyto-bioactive compounds in various chronic diseases. *IJN*. mars 2018; Volume 13:1569- 83.
17. Pinheiro M, Ribeiro R, Vieira A, Andrade F, Reis S. Design of a nanostructured lipid carrier intended to improve the treatment of tuberculosis. *DDDT*. août 2016; Volume 10:2467- 75.
18. Alavi M, Karimi N, Safaei M. Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems. *Adv Pharm Bull*. 13 avr 2017;7(1):3- 9.
19. Park JW. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res*. juin 2002;4(3):95.
20. Ruckmani K, Sankar V. Formulation and Optimization of Zidovudine Niosomes. *AAPS PharmSciTech*. sept 2010;11(3):1119- 27.
21. Radha G, Rani Ts, Sarvani B. A review on proniosomal drug delivery system for targeted drug action. *J Basic Clin Pharma*. 2013;4(2):42.
22. Salem H, Attia S, Abdelmohsen H, Ali M. Preparation and clinical evaluation of nano-transferosomes for treatment of erectile dysfunction. *DDDT*. avr 2015;2431.
23. Khatoon M, Shah KU, Din FU, Shah SU, Rehman AU, Dilawar N, et al. Proniosomes derived niosomes: recent advancements in drug delivery and targeting. *Drug Delivery*. nov 2017;24(2):56- 69.
24. Sankar V, Ruckmani K, Durga S, Jailani S. PRONIOSOMES AS DRUG CARRIERS. *Pak J PharmSci*. 2010;6.
25. Yasam VR, Jakki SL, Natarajan J, Kuppusamy G. A review on novel vesicular drug delivery: proniosomes. *Drug Delivery*. juin 2014;21(4):243- 9.
26. Che Marzuki NH, Wahab RA, Abdul Hamid M. An overview of nanoemulsion: concepts of development and cosmeceutical applications. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 1 janv 2019;33(1):779- 97.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

27. Kaup R, ten Hove JB, Velders AH. Dendroids, Discrete Covalently Cross-Linked Dendrimer Superstructures. *ACS Nano*. 26 janv 2021;15(1):1666- 74.
28. Li J, Qiao Y, Wu Z. Nanosystem trends in drug delivery using quality-by-design concept. *Journal of Controlled Release*. juin 2017;256:9- 18.
29. Patel J, Patel R, Khambholja K, Patel N. An overview of phytosomes as an advanced herbal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;10.
30. McNamara K, Tofail SAM. Nanoparticles in biomedical applications. *Advances in Physics: X*. 2 janv 2017;2(1):54- 88.
31. Daraee H, Eatemadi A, Abbasi Fekri Aval S, Kouhi M, Akbarzadeh A. Application of gold nanoparticles in biomedical and drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2 janv 2016;44(1):410- 22.
32. Majumder J, Minko T. Multifunctional and stimuli-responsive nanocarriers for targeted therapeutic delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 1 févr 2021;18(2):205- 27.
33. Bhatia S. *Natural Polymer Drug Delivery Systems* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-41129-3>.
34. Dadwal A, Baldi A, Kumar Narang R. Nanoparticles as carriers for drug delivery in cancer. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 5 nov 2018;46(sup2):295- 305.
35. Zhang W, Zhang Z, Zhang Y. The application of carbon nanotubes in targeted drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale Res Lett*. déc 2011;6(1):555.
36. Couvreur P. Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères. :21.
37. Garanger E. Conception, Synthèse et Caractérisation de Nouveaux Systèmes de Guidage et de Vectorisation pour la Cancérologie. 2005;307.
38. Roch C, Korostelev M, Barrail-Tran A, Taburet AM. Les nanomédicaments : définition et applications en thérapeutique. *MISE AU POINT*. :7.
39. Université Victor Segalen de Bordeaux 2 école doctorale des sciences de la vie et de la santé thèse présentée par salim khiati pour obtenir un doctorat de l'université de Bordeaux 2 mention : sciences, technologies, santé option : biochimie sujet de thèse vectorisation du cisplatine via des nanoparticules à base de nucléolipides soutenance le 28 octobre 2010.
40. Goutayer M. Nano-émulsions pour la vectorisation d'agents thérapeutiques ou diagnostiques: étude de la biodistribution par imagerie de fluorescence in vivo. 2008;249.
41. Attia MF, Anton N, Wallyn J, Omran Z, Vandamme TF. An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3 juill 2019;71(8):1185 - 98.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

42. AnwerMdK, Al-Shdefat R, Ezzeldin E, Alshahrani SM, Alshetaili AS, Iqbal M. Preparation, Evaluation and Bioavailability Studies of Eudragit Coated PLGA Nanoparticles for Sustained Release of Eluxadoline for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Front Pharmacol.* 20 nov2017;8:844.
43. Alqahtani MS, Kazi M, Alsenaidy MA, Ahmad MZ. *Advances in Oral Drug Delivery.* *Front Pharmacol.* 19 févr2021;12:618411.
44. Gagliardi M. Novel biodegradable nanocarriers for enhanced drug delivery. *Therapeutic Delivery.* déc 2016;7(12):809- 26.
45. Li S-D, Huang L. Pharmacokinetics and Biodistribution of Nanoparticles. *Mol Pharmaceutics.* août 2008;5(4):496- 504.
46. Wu M. Synthèse de nanoparticules à propriétés de surface contrôlées par polymérisation en miniémulsion pour la vectorisation de molécules actives. :177.
47. vih.org la rédaction de. Nanotechnologies, une révolution dans la délivrance des antirétroviraux [Internet]. vih.org. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <https://vih.org/20140224/nanotechnologies-une-revolution-dans-la-delivrance-des-antiretroviraux/>.
48. Singh BP. Top-down and Bottom-up approaches for synthesis of nanomaterials. <https://ccsuniversity.ac.in/bridge-library/pdf/L3%20Synthesis%20of%20Nanostructured%20Materials%20Prof%20BPS.pdf>. consulté le 07/04/2021
49. Biswas A, Bayer IS, Biris AS, Wang T, Dervishi E, Faupel F. Advances in top-down and bottom-up surface nanofabrication: Techniques, applications & future prospects. *Adv Colloid Interface Sci.* janv 2012;170(1- 2):2- 27.
50. Nekkanti V, Vabalaboina V, Pillai R. Drug Nanoparticles - An Overview. In: Hashim AA, éditeur. *The Delivery of Nanoparticles* [Internet]. InTech; 2012 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/the-delivery-of-nanoparticles/drug-nanoparticles-an-overview>
51. Anu Mary Ealia S, Saravanakumar MP. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* nov 2017;263:032019.
52. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett.* déc 2013;8(1):102.
53. Lorin A, Flore C, Thomas A, Brasseur R. Les liposomes : description, fabrication et applications. :14.
54. Manjunath K, Reddy JS, Venkateswarlu V. Solid lipid nanoparticles as drug delivery systems. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005;27(2):127.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

55. Garud A, Singh D, Garud N. Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method, Characterization and Applications. *Int Curr Pharm J*. 3 oct 2012;1(11):384- 93.
56. Mehanna MM, Mneimneh AT. Formulation and Applications of Lipid-Based Nanovehicles: Spotlight on Self-emulsifying Systems. *Adv Pharm Bull*. 7 nov 2020;11(1):56- 67.
57. Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. *Adv Pharm Bull*. 19 sept 2015;5(3):305- 13.
58. Simões SM, Figueiras AR, Veiga F, Concheiro A, Alvarez-Lorenzo C. Polymeric micelles for oral drug administration enabling locoregional and systemic treatments. *Expert Opinion on Drug Delivery*. févr 2015;12(2):297- 318.
59. Department of Pharmaceutics, MGVS Pharmacy College, Nashik, Maharashtra, India, A. Bachhav A. PRNIOSOME: A NOVEL NON-IONIC PROVESICULES AS POTENTIAL DRUG CARRIER. *AJP*. 10 oct 2016;10(3):1- 10.
60. A. Roth, « Contrôle de la diffusion de nanoparticules dans un gel par effet d'affinité : un modèle pour la livraison de médicaments », p. 94, 2019.
61. E. Soussan, « Conception de vésicules catanioniques dérivées de sucre et étude de leur mécanisme de délivrance de principes actifs », phd, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2007.
62. Hajjali H. Assemblage nanoparticules lipidiques solides-polysaccharide: étude des propriétés physico-chimiques pour la vectorisation d'un polyphénol. :220.
63. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. juin 2015;93:52- 79.
64. Sabbagh CA. Liposomes thermosensibles furtifs pour l'administration du 5-Fluorouracile déclenchée par ultrasons. :232.
65. Deng Y, Zhang X, Shen H, He Q, Wu Z, Liao W, et al. Application of the Nano-Drug Delivery System in Treatment of Cardiovascular Diseases. *Front Bioeng Biotechnol*. 31 janv 2020;7:489.
66. Selegi DA, Selegi M, Walter J-G, Stahl F, Scheper T. Niosomes as Nanoparticulate Drug Carriers: Fundamentals and Recent Applications. *Journal of Nanomaterials*. :14.
67. Durak S, Esmaili Rad M, Alp Yetisgin A, Eda Sutova H, Kutlu O, Cetinel S, et al. Niosomal Drug Delivery Systems for Ocular Disease—Recent Advances and Future Prospects. *Nanomaterials*. 18 juin 2020;10(6):1191.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

68. Bhagyashree HAP. Phytosome as a Novel Biomedicine: A Microencapsulated Drug Delivery System. *J BioanalBiomed* [Internet]. 2015 [cité 7 avr 2021];07(01). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/phytosome-as-a-novel-biomedicine-a-microencapsulated-drug-delivery-system-1948-593X.1000116.php?aid=37674>.
69. Jain N, Gupta BP, Thakur N, Jain R, Banweer J, Jain DK, et al. Phytosome: A Novel Drug Delivery System for Herbal Medicine. 2010;2(4):6.
70. Vashist S, Kaushik J, Sunil BK. A Review Article: Proniosomes. 3(7):6.
71. Modi C, Bharadia P. Transfersomes: New Dominants for Transdermal Drug Delivery. :22.
- 72- S. S. S. U. of Technology et al., « Dr. Upendra NAGAICH | Coordinator | M.Pharm., Ph.D., FSPER | Amity University, Noida | AU | Department of Pharmaceutics », ResearchGate. <https://www.researchgate.net/profile/Dr-Upendra-Nagaich> (consulté le avr. 07, 2021).
73. Simos YV, Spyrou K, Patila M, Karouta N, Stamatis H, Gournis D, et al. Trends of nanotechnology in type 2 diabetes mellitus treatment. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. janv 2021;16(1):62- 76
74. Singh AP, Biswas A, Shukla A, Maiti P. Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *SigTransduct Target Ther*. déc 2019;4(1):33.
75. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *Journal of Controlled Release*. oct 2017;264:247 - 75.
76. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Formulation and characterisation of insulin-loaded chitosan nanoparticles capable of inducing glucose uptake in skeletal muscle cells in vitro. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. juin 2020;57:101738.
77. Rai VK, Mishra N, Agrawal AK, Jain S, Yadav NP. Novel drug delivery system: an immense hope for diabetics. *Drug Delivery*. 1 sept 2016;23(7):2371 - 90.
78. Prusty A kumar, Sahu SK. Development and Evaluation of Insulin Incorporated Nanoparticles for Oral Administration. *ISRN Nanotechnology*. 15 juill 2013;2013:1- 6.
79. Elnaggar MH, Abushouk AI, Hassan AHE, Lamloum HM, Benmelouka A, Moatamed SA, et al. Nanomedicine as a putative approach for active targeting of hepatocellular carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*. févr 2021;69:91 - 9.
80. Kong F-H, Ye Q-F, Miao X-Y, Liu X, Huang S-Q, Xiong L, et al. Current status of sorafenib nanoparticle delivery systems in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Theranostics*. 2021 ;11(11) :5464- 90.
81. Jean- David ZEITOUN, Ariane CHRYSSOSTALIS, Jérémie LEFÈVRE. *hepatologie gastro-enterologie chirurgie viscérale*. 6^e édition. Vernazobres-Gregory; 2017. 457-458-459-460-461-468-470- 471 p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

82. Lu J, Wang J, Ling D. Surface Engineering of Nanoparticles for Targeted Delivery to Hepatocellular Carcinoma. *Small*. févr 2018;14(5):1702037.
83. Gao D-Y, Lin T-T, Sung Y-C, Liu YC, Chiang W-H, Chang C-C, et al. CXCR4-targeted lipid-coated PLGA nanoparticles deliver sorafenib and overcome acquired drug resistance in liver cancer. *Biomaterials*. oct 2015;67:194- 203.
84. Wang Q, Sun Y, Zhang Z, Duan Y. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: Design and interactions with hepatocellular carcinoma. *Biomaterials*. juill 2015;56:229- 40.
85. Tunki L, Kulhari H, Vadithe LN, Kuncha M, Bhargava S, Pooja D, et al. Modulating the site-specific oral delivery of sorafenib using sugar-grafted nanoparticles for hepatocellular carcinoma treatment. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. sept 2019;137:104978.
86. Bondi ML, Botto C, Amore E, Emma MR, Augello G, Craparo EF, et al. Lipid nanocarriers containing sorafenib inhibit colonies formation in human hepatocarcinoma cells. *International Journal of Pharmaceutics*. sept 2015;493(1- 2):75- 85.
87. Narayan R, Nayak U, Raichur A, Garg S. Mesoporous Silica Nanoparticles: A Comprehensive Review on Synthesis and Recent Advances. *Pharmaceutics*. 6 août 2018;10(3):118.
88. Zhang X, Ng HLH, Lu A, Lin C, Zhou L, Lin G, et al. Drug delivery system targeting advanced hepatocellular carcinoma: Current and future. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. mai 2016;12(4):853- 69.
89. Cervello M, Pitarresi G, Volpe AB, Porsio B, Balasus D, Emma MR, et al. Nanoparticles of a polyaspartamide-based brush copolymer for modified release of sorafenib: In vitro and in vivo evaluation. *Journal of Controlled Release*. nov 2017;266:47- 56.
90. Wang Y, Yu H, Zhang D, Wang G, Song W, Liu Y, et al. Co-administration of combretastatin A4 nanoparticles and sorafenib for systemic therapy of hepatocellular carcinoma. *Acta Biomaterialia*. juill 2019;92:229- 40.
91. Kaseb AO, Hassan M, Lacin S, Abdel-Wahab R, Amin HM, Shalaby A, et al. Evaluating clinical and prognostic implications of Glypican-3 in hepatocellular carcinoma. :11.
92. Feng S, Zhou J, Li Z, Appelman HD, Zhao L, Zhu J, et al. Sorafenib encapsulated in nanocarrier functionalized with glypican-3 specific peptide for targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. déc 2019;184:110498
93. Zhong W, Zhang X, Zeng Y, Lin D, Wu J. Recent applications and strategies in nanotechnology for lung diseases. *Nano Res* [Internet]. 8 janv 2021 [cité 26 mai 2021] ; Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s12274-020-3180-3>.
94. Woodman C, Vundu G, George A, Wilson CM. Applications and strategies in nanodiagnosis and nanotherapy in lung cancer. *Seminars in Cancer Biology*. févr 2021;69:349- 64.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

95. Mukherjee A, Paul M, Mukherjee S. Recent Progress in the Theranostics Application of Nanomedicine in Lung Cancer. *Cancers*. 29 avr2019 ;11(5) :597.
96. Minna JD, Roth JA, Gazdar AF. Focus on lung cancer. *Cancer Cell*. févr 2002;1(1):49- 52.
97. Akhter S, Ahmad J, Rizwanullah M, Rahman M, Zaki Ahmad M, Rizvi MMA, et al. Nanotechnology-based inhalation treatments for lungcancer : state of the art. *NSA*. nov 2015;55.
98. Babu A, Templeton AK, Munshi A, Ramesh R. Nanoparticle-Based Drug Delivery for Therapy of Lung Cancer : Progress and Challenges. *Journal of Nanomaterials*. 2013 ;2013 :1- 11.
99. Bölükbas DA, Meiners S. Lung cancer nanomedicine : potentials and pitfalls. *Nanomedicine*. nov 2015;10(21):3203- 12.
100. Hani U, Rahamathulla M, Osmani RA, Kumar HY, Urolagin D, Ansari MY, et al. Recentadvances in noveldrugdeliversystems and approaches for management of breastcancer: A comprehensivereview. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. avr 2020;56:101505
101. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breastcancer: an overview. *Journal of advancedpharmaceuticaltechnology&research*. 2010;1(2):109.
102. Dhankhar R, Vyas SP, Jain AK, Arora S, Rath G, Goyal AK. Advances in Novel Drug Delivery Strategies for Breast Cancer Therapy. *ArtificialCells, Blood Substitutes, and Biotechnology*. oct 2010;38(5):230- 49.
103. Lee JJ, SaifulYazan L, Che Abdullah CA. A review on currentnanomaterials and theirdrugconjugate for targetedbreast cancer treatment. *IJN*. mars 2017;Volume 12:2373- 84.
104. Singh S, Singh S, Lillard Jr JW, Singh R. Drug deliveryapproaches for breast cancer. *IJN*. août 2017;Volume 12:6205- 18.
105. Park JW. Liposome-baseddrugdelivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res*. juin 2002;4(3):95.
106. Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drugdelivery in cancer treatment. *UrologicOncology: Seminars and Original Investigations*. janv 2008;26(1):57- 64.
107. Tran P, Lee S-E, Kim D-H, Pyo Y-C, Park J-S. Recentadvances of nanotechnology for the delivery of anticancer drugs for breast cancer treatment. *J PharmInvestig*. mai 2020;50(3):261- 70.
108. Day CM, Hickey SM, Song Y, Plush SE, Garg S. Novel TamoxifenNanoformulations for ImprovingBreast Cancer Treatment: Old Wine in New Bottles. *Molecules*. 5 mars 2020;25(5):1182.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

109. Mu Q, Wang H, Zhang M. Nanoparticles for imaging and treatment of metastatic breast cancer. *Expert opinion on drug delivery*. 2017;14(1):123- 36.
110. Afzal M, Ameduzzafar, Alharbi KS, Alruwaili NK, Al-Abassi FA, Al-Malki AAL, et al. Nanomedicine in treatment of breast cancer – A challenge to conventional therapy. *Seminars in Cancer Biology*. févr 2021;69:279- 92.
111. Boix-Montesinos P, Soriano-Teruel PM, de Benito AA, Orzáez M, Vicent MJ. The Past, Present, and Future of Breast Cancer Models for Nanomedicine Development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;
112. Sharma G, Anabousi S, Ehrhardt C, Ravi Kumar MNV. Liposomes as targeted drug delivery systems in the treatment of breast cancer. *Journal of Drug Targeting*. janv 2006;14(5):301- 10.
113. Rahić O, Tucak A, Omerović N, Sirbubalo M, Hindija L, Hadžiabdić J, et al. Novel Drug Delivery Systems Fighting Glaucoma: Formulation Obstacles and Solutions. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):28
114. Zafar A, Ahmad J, Akhter S, Addo RT. Nanotechnology for Transcorneal Drug Targeting in Glaucoma: Challenges and Progress. In: Addo RT, éditeur. *Ocular Drug Delivery: Advances, Challenges and Applications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 21 avr 2021]. p. 75- 99. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-47691-9_6
115. Yadav KS, Rajpurohit R, Sharma S. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. *Life Sciences*. mars 2019;221:362 - 76
116. Zhai Z, Cheng Y, Hong J. Nanomedicines for the treatment of glaucoma: current status and future perspectives. *Acta Biomaterialia*. 2020
117. Kwon S, Kim SH, Khang D, Lee JY. Potential therapeutic usage of nanomedicine for glaucoma treatment. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:5745
118. Lavik E, Kuehn MH, Kwon YH. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye*. mai 2011;25(5):578- 86.
119. El HOFFY NM, Abdel Azim EA, Hathout RM, Fouly MA, Elkheshen SA. Glaucoma: Management and Future Perspectives for Nanotechnology-Based Treatment Modalities. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. mars 2021;158:105648
120. Gutiérrez V, Seabra AB, Reguera RM, Khandare J, Calderón M. New approaches from nanomedicine for treating leishmaniasis. *Chemical Society Reviews*. 2016;45(1):152- 68.
121. Shaw CD, Carter KC. Drug delivery: lessons to be learnt from Leishmania studies. *Nanomedicine*. 2014;9(10):1531- 44.
122. Want MY, Yadav P, Afrin F. Nanomedicines for Therapy of Visceral Leishmaniasis. *Jnanoscina technol*. 1 mars 2016;16(3):2143- 51.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

123. Yasinzai M, Khan M, Nadhman A, Shahnaz G. Drug resistance in leishmaniasis: current drug-delivery systems and future perspectives. *Future medicinal chemistry*. 2013;5(15):1877- 88.
124. De Almeida L, Fujimura AT, Cistia MLD, Fonseca-Santos B, Imamura KB, Michels Paul AM, et al. Nanotechnological Strategies for Treatment of Leishmaniasis—A Review. *J Biomed Nanotechnol*. 1 févr 2017;13(2):117- 33.
125. Saleem K, Khursheed Z, Hano C, Anjum I, Anjum S. Applications of Nanomaterials in Leishmaniasis: A Focus on Recent Advances and Challenges. *Nanomaterials*. 9 déc 2019;9(12):1749.
126. Akbari M, Oryan A, Hatam G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A Review. *Acta Tropica*. août 2017;172:86- 90.
127. Nafari A, Cheraghpour K, Sepahvand M, Shahrokhi G, Gabal E, Mahmoudvand H. Nanoparticles: New agents toward treatment of leishmaniasis. *Parasite Epidemiology and Control*. août 2020;10:e00156.
128. Bruni N, Stella B, Giraud L, Della Pepa C, Gastaldi D, Dosio F. Nanostructured delivery systems with improved leishmanicidal activity: a critical review. *International journal of nanomedicine*. 2017;12:5289.
129. Sundar S, Chakravarty J, Meena LP. Leishmaniasis: treatment, drug resistance and emerging therapies. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2 janv 2019;7(1):1- 10
130. Sundar S, Chakravarty J. Investigational drugs for visceral leishmaniasis. *Expert opinion on investigational drugs*. 2015;24(1):43- 59.
131. Sepúlveda AAL, Arenas Velásquez AM, Patiño Linares IA, de Almeida L, Fontana CR, García C, et al. Efficacy of photodynamic therapy using TiO₂ nanoparticles doped with Zn and hypericin in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. juin 2020;30:101676.
132. Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Advanced Drug Delivery Reviews*. sept 2015;92:105 - 22
133. Pandey M, Choudhury H, Abdul-Aziz A, Bhattamisra SK, Gorain B, Carine T, et al. Promising Drug Delivery Approaches to Treat Microbial Infections in the Vagina: A Recent Update. *Polymers*. 23 déc 2020;13(1):26.
134. Parboosing R, Maguire GEM, Govender P, Kruger HG. Nanotechnology and the Treatment of HIV Infection. *Viruses*. 10 avr 2012;4(4):488- 520.
135. Leyva-Gómez G, Piñón-Segundo E, Mendoza-Muñoz N, Zambrano-Zaragoza M, Mendoza-Elvira S, Quintanar-Guerrero D. Approaches in Polymeric Nanoparticles for Vaginal Drug Delivery: A Review of the State of the Art. *IJMS*. 23 mai 2018;19(6):1549.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

136. Johal HS, Garg T, Rath G, Goyal AK. Advanced topical drug delivery system for the management of vaginal candidiasis. *Drug Delivery*. 12 févr 2016;23(2):550- 63.
137. Željka Vanić, Nataša Škalko-Basnet. nanoformulations for vaginal therapy. In: nanotechnology applied to pharmaceutical technology [Internet]. cham: Springer International Publishing; 2017. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-70299-5>.
138. Chindamo G, Sapino S, Peira E, Chirio D, Gallarate M. Recent Advances in Nanosystems and Strategies for Vaginal Delivery of Antimicrobials. *Nanomaterials*. 26 janv 2021;11(2):311.
139. Mamo T, Moseman EA, Kolishetti N, Salvador-Morales C, Shi J, Kuritzkes DR, et al. Emerging nanotechnology approaches for HIV/AIDS treatment and prevention. *Nanomedicine*. Févr 2010;5(2):269- 85.
140. Kaur M, Garg T, Narang RK. A review of emerging trends in the treatment of tuberculosis. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 17 févr 2016 ;44(2) :478- 84.
141. Gordillo-Galeano A, Ospina-Giraldo LF, Mora-Huertas CE. Lipid nanoparticles with improved biopharmaceutical attributes for tuberculosis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. Mars 2021 ;596 :120321.
142. Baranyai Z, Soria- Carrera H, Alleva M, Millán- Placer AC, Lucía A, Martín- Rapún R, et al. Nanotechnology- Based Targeted Drug Delivery: An Emerging Tool to Overcome Tuberculosis. *Adv Therap*. janv 2021;4(1):2000113.
143. Gelperina S, Kisich K, Iseman MD, Heifets L. The Potential Advantages of Nanoparticle Drug Delivery Systems in Chemotherapy of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2005;172(12):1487- 90.
144. Muthukrishnan L. Multidrug resistant tuberculosis – Diagnostic challenges and its conquering by nanotechnology approach – An overview. *Chemico-Biological Interactions*. mars 2021;337:109397.
145. Sosnik A, Carcaboso ÁM, Glisoni RJ, Moretton MA, Chiappetta DA. New old challenges in tuberculosis: Potentially effective nanotechnologies in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. mars 2010;62(4- 5):547- 59.
146. Liu G, Garrett MR, Men P, Zhu X, Perry G, Smith MA. Nanoparticle and other metal chelation therapeutics in Alzheimer disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. sept 2005;1741(3):246- 52.
147. Pathak YV, éditeur. *Surface Modification of Nanoparticles for Targeted Drug Delivery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-06115-9>.
148. Ahmad J, Akhter S, Rizwanullah Md, Khan MA, Pigeon L, Addo RT, et al. Nanotechnology Based Theranostic Approaches in Alzheimer's Disease Management: Current Status and Future Perspective. *CAR* [Internet]. 6 oct 2017 [cité 28 mai 2021];14(11). Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/152250/article>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

149. Srikanth M, Kessler JA. Nanotechnology—novel therapeutics for CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. juin 2012;8(6):307- 18.
150. Andrieux K, Couvreur P. Nanomedicine as a promising approach for the treatment and diagnosis of brain diseases: The example of Alzheimer's disease. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. juill 2013;71(4):225- 33.
151. Mulvihill JJ, Cunnane EM, Ross AM, Duskey JT, Tosi G, Grabrucker AM. Drug delivery across the blood–brain barrier: recent advances in the use of nanocarriers. *Nanomedicine*. janv 2020;15(2):205- 14.
152. Cano A, Turowski P, Ettcheto M, Duskey JT, Tosi G, Sánchez-López E, et al. Nanomedicine-based technologies and novel biomarkers for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: from current to future challenges. *J Nanobiotechnol*. déc 2021;19(1):122.
153. Karthivashan G, Ganesan P, Park S-Y, Kim J-S, Choi D-K. Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease. *Drug Delivery*. 1 janv 2018;25(1):307- 20.
154. Sharma HS, Muresanu DF, Sharma A, éditeurs. *Drug and Gene Delivery to the Central Nervous System for Neuroprotection* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57696-1>.
155. Spuch C, Navarro C. Liposomes for Targeted Delivery of Active Agents against Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Journal of Drug Delivery*. 13 déc 2011;2011:1- 12.
156. Derakhshankhah H, Sajadimajd S, Jafari S, Izadi Z, Sarvari S, Sharifi M, et al. Novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease: Implications from cell-based therapy and nanotherapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. févr 2020;24:102149.
157. Sushama Talegaonkar, Namrata Gautam, Venu Varshney, Sandeep Kumar Sharma, Arundhati Bhattacharyya. Nanolipidic Carriers as Potential Drug Delivery Vehicles in Alzheimer's Disease. In: *nanobiotechnology in neurodegenerative diseases* [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-30930-5>.
158. Guest PC, éditeur. *Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 28 mai 2021]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1260). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-42667-5>.
159. Kamla P, Shashi Kiran M, Amit P, Shiv B. Nanocarriers for Alzheimer's disease: Research and patent update. *J Appl Pharm Sci* [Internet]. 5 mars 2021 [cité 28 mai 2021]; Disponible sur: https://www.japsonline.com/abstract.php?article_id=3320&sts=2.
160. Shanmugam Rajeshkuma, SenthilkumarSivanesan. Gold Nanoparticles in Diagnosis and Treatment of Alzheimer's. In: *Nanobiotechnology in Neurodegenerative Diseases* [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-30930-5>.