**UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1**
***FACULTÉ DE MÉDECINE***




***DÉPARTEMENT DE PHARMACIE***

**Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention**

**Du Diplôme De Docteur En Pharmacie**

Thème

# ÉTUDE THÉORIQUE SUR L'UTILISATION DES NANOPARTICULES DANS LE DÉVELLOPEMENT DE NOUVEAUX AGENTS ANTITUMORAUX

**Soutenue publiquement le : 14/06/2026**

**Présentée et soutenu par :**

- BELAIFA Chahrazed
- BELAISSAOUI Keltoum
- KOUSSA Roufaida

**Encadrant : Pr. ZOUAI fouad**

**Jury d'évaluation :**

- Président du jury : Pr MOKHENANE Ahmed Mostefa
- Examinateur : Pr DJEBAR Yasser
- Examinateur : Dr ABDELMALEK Ikram

**Année Universitaire : 2025/2026**

**الصيدلي**

أقسم بالله العظيم

أمام أساتذة الكلية, مستشاري نظام الصيادلة, وأمام زملائي.

أن أشرّف الذين أطـرّوني في هذا الميدان, وأن أشهد – مع اعترافاتي - أن أبقى وفيا لمن علـمّوني.

أن أمارس مهنتي خدمة للصحة العمومية, و ألا أحترم فقط التشريع الساري المفعول بل حتى مباديء الشرف و النزاهة و الإستقامة.

أن لا أنسى مسؤولياتي و واجبي اتجاه المريض و كرامته الإنسانية.

أن لا أسمح في كل حال من الأحوال استغلال عملي و معارفي و مكانتي للإخلال بالأخلاق الفاضلة.

فليمنحني الناس ثقتهم و تقديرهم - إن كنت وفيا بعهودي- وليتجاوزوا عن خطئي إن أخللت بشيء منها.

" والله على ما أقول شهيد "

**SERMENT DE GALIEN**

**JE JURE, EN PRÉSENCE DES MAITRES DE LA FACULTÉ, DES CONSEILLERS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE MES CONDISCIPLES.**

**D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES DE MON ART ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDÈLE Â LEUR ENSEIGNEMENT.**

**D'EXERCER, DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE, MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON SEULEMENT LA LÉGISLATION EN VIGUEUR MAIS AUSSI LES RÈGLES DE L'HONNEUR DE LA PROBITÉ ET DU DÉSINTÉRESSEMENT.**

**DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ ET MES DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE, DE RESPECTER LE SECRET PROFESSIONNEL.**

**EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI À UTILISER MES CONNAISSANCES ET MON ÉTAT POUR CORROMPRE LES MŒURS ET FAVORISER DES ACTES CRIMINELS.**

**QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES PROMESSES.**

**QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISE DE MES CONFRÈRES SI J'Y MANQUE.**

# 1. SOMMAIRES

REMERCIEMENTS....04
Dédicace ....05
LISTE DES ABRÉVIATIONS....08
LISTE DES FIGURES....13
LISTE DES TABLEAUX....15
INTRODUCTION GÉNÉRALE....24
Introduction générale ....25
Structure du mémoire. ....25
Références bibliographiques ....26

**Chapitre 1 : Le cancer et les agents anti- tumoraux classiques. ....27**

1.1 Introduction....28
1.2 Les types de cancer....28
1.2.1 Carcinome ....28
1.2.1.1 L'adénocarcinome ....28
1.2.1.2 Carcinome basocellulaire- ....28
1.2.1.3 Le carcinome épidermoïde ....28
1.2.1.4 Carcinome à cellules transitionnelles....28
1.2.2 Sarcome ....28
1.2.2.1 Sarcomes des tissus mous....28
1.2.2.2 Les sarcomes osseux primaires ....28
1.2.3 La leucémie ....29
1.2.4 Lymphomes....29
1.2.4.1 Lymphome de Hodgkin (LH)....29
1.2.4.2 Lymphome non hodgkinien (LNH) ....29
1.2.5 Myélome multiple....29
1.2.6 Cancers du cerveau et de la moelle épinière....29
1.2.6.1 Tumeur primaire....29
1.2.6.2 Tumeur secondaire / métastases cérébrales....29
1.3 Classes d'antitumoraux....29
1.3.1 Chimiothérapie cytotoxique....29
1.3.1.1 Définition....29
1.3.1.2 Fréquence d'administration ....30
1.3.1.3 Mode d'action....30
1.3.1.4 Effets secondaires de la chimiothérapie cytotoxique....31
1.3.1.5 Classes de médicaments anticancéreux utilisés en chimiothérapie cytotoxique ....31
1.3.1.5.a.Lesalkylants ....31
1.3.1.5.b. Les antimétabolites .... 32
1.3.1.5.c. Les inhibiteurs des topoisomérases I et II....33
1.3.1.5.d. Action sur le fuseau ....33
1.3.1.5.e. Antibiotiques antitumoraux ....33
1.3.2 Thérapie ciblée ....33
1.3.2.1 Définition ....33
1.3.2.2 Les modes d'action des thérapies ciblées ....33
1.3.2.2.a. Les inhibiteurs intracellulaires ....33
1.3.2.2.b. Les anticorps monoclonaux ....34
1.3.2.3 Classification des thérapies ciblées....34
1.3.2.3.a. inhibiteurs de tyrosine kinase ....34
1.3.2.3.b. Les anticorps monoclonaux ....35
1.3.2.3.c. Anti-angiogenèse ....37
1.3.2.3.d. Inhibiteurs de mTOR ....37
1.3.2.3.e. Inhibiteurs de PARP ....38
1.3.2.5 Les effets indésirables des thérapies ciblées ....39

1.3.3 Hormonothérapie.....39
1.3.3.1 Définition .....39
1.3.3.2 Indications .....40
1.3.3.3 Les effets secondaires de l'hormonothérapie.....40
1.3.4 L'immunothérapie .....40
1.3.4.1 Définition .....40
1.4 Limitation des antitumoraux.....41
1.4.1 La résistance aux traitements.....41
1.4.1.1 Types de résistance.....41
1.4.1.1.a. La résistance de novo (primaire).....41
1.4.1.1.b. La résistance acquise (secondaire).....41
1.4.1.2 Cellules souches cancéreuses dormantes .....43
1.4.1.3 Microenvironnement et résistance aux traitements .....43
1.4.2 La toxicité .....44
1.4.1.1 La chimiothérapie cytotoxique .....44
1.4.1.1.a. La toxicité aiguë .....44
1.4.1.1.b. La toxicité chronique .....46
1.4.2.2 Toxicité de La thérapie ciblée .....48
1.4.2.2.a. Toxicité aiguë .....48
1.4.2.2 b La toxicité chronique .....49
1.4.2.3 Toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses .....50
1.4.2.3.a. Les manifestations dermatologiques .....51
1.4.2.3.b. Les manifestations gastro-intestinales.....51
1.4.2.3.c. Les manifestations pulmonaires .....51
1.4.2.3.d. Les manifestations endocriniennes.....51
1.4.2.3.e. Les manifestations neurologiques et oculaires.....52
1.4.2.3.f. Les manifestations rhumatologiques .....52
1.4.2.3.g. Les toxicités hématologiques .....52
1.4.2.3.h.Les atteintes rares .....53
1.4.3 la faible sélectivité.....53
Références bibliographiques.....53

**Chapitre 2 : Nanoparticules en thérapie**.....62

2.1 Introduction aux nanoparticules .....63
2.2 Propriétés des nanoparticules.....63
2.2.1 Taille et forme des nanoparticules .....64
2.2.2 Surface et charge .....64
2.2.3 Chimie et réactivité de la surface.....64
2.2.4 Les propriétés physiques .....64
2.2.5 Les propriétés chimiques .....65
2.3 Les types des nanoparticules.....65
2.3.1 Les nanoparticules lipidiques.....65
2.3.1.1 Les nanoparticules lipidiques (LNP) .....65
2.3.1.1.a Définition des LNP .....65
2.3.1.1.b Composition .....66
2.3.1.1.c Techniques de formulation.....69
2.3.1.1.d Applications .....69
2.3.1.1.e Principaux types de LNP .....72
2.3.1.2 Liposomes .....72
2.3.1.3 Méthodes de préparation des nanoparticules lipidiques et liposomes .....73
2.3.1.3.a Méthodes de préparation des Nanoparticules Lipidiques (LNP).....73
2.3.1.3.b Méthodes de préparation des Liposomes .....74
2.3.2 Les nanoparticules polymériques.....75
2.3.2.1 Définition des PNPs .....75
2.3.2.2.Classification des systèmes de nanoparticules polymériques .....75

2.3.2.2.a nanocapsules..... ……76
2.3.2.2.b Les micelles polymères .....……76
2.3.2.2.c Dendrimère .....……..76
2.3.2.2.d Les polymersomes .....……77
2.3.2.2.e Les polyplexes .....……77
2.3.2.2.f Nanosphères solides.....……77
2.3.2.3. Polymères couramment utilisés .....……77
2.3.2.3.a Les polymères naturels .....……..78
2.3.2.3.b Polymères synthétiques .....……..80
2.3.2.4 Caractérisation de nanoparticules polymères.....……..80
2.3.2.4.a Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)..... ...……81
2.3.2.4.b Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) .....……..81
2.3.2.4.c Chromatographie liquide haute performance (HPLC).....……..81
2.3.2.4.d Spectroscopie UV-Visible .....……..81
2.3.2.4.e Essai Thermo-gravimétrique (ATG).....……81
2.3.2.4.f Diffraction des rayons X (XRD).....……81
2.3.2.5 Approches pour synthétiser des nanoparticules polymères .....……81
2.3.2.5.a Émulsification – évaporation du solvant .....……82
2.3.2.5.b Émulsification – diffusion du solvent .....……82
2.3.2.5.c Émulsification – relargage inverse .....……82
2.3.2.5.d Nanoprécipitation .....……82
2.3.2.5.e Polymérisation radicalaire contrôlée de blocs monomères..... .....……83
2.3.2.6 Les applications des PNPs .....……..84
2.3.2.6.a Cancer de la peau .....……84
2.3.2.6.b PNP dans le traitement des cancers gastro-intestinaux .....……84
2.3.2.6.c PNP dans le traitement des GBM(glioblastomes multiformes).....……..85
2.3.3 Les nanoparticules métalliques .....……86
2.3.3.1 Définition des nanoparticules métalliques..... .....……..86
2.3.3.2 Les types des nanoparticules métalliques.....……86
2.3.3.2.a Les nanoparticules d'or .....……86
2.3.3.2.b Nanoparticules d'argent (Ag) .....……88
2.3.3.2.c Nanoparticules d'oxyde de Fer..... .....……89
2.3.4 Les nanoparticules hybrides.....……90
2.3.4.1 Nanoparticules hybrides de polymères lipidiques .....……90
2.3.4.2 Méthodes de préparation des LPHNP.....……..91
2.3.4.2.a Méthode conventionnelle en deux étapes..... .....……..91
2.3.4.2.b Méthode non conventionnelle en deux étapes.....……92
2.3.4.3 Caractérisation des PLN .....……..93
2.3.4.4 Applications des LPHNPs .....……94
Références bibliographiques.....……95

**Chapitre 3: Utilisation des nanoparticules en thérapie anticancéreuse.** .....…117

3.1 Ciblage tumoral par nanoparticules .....……..118
3.1.1 Mécanismes de Ciblage Cellulaire.....……..118
3.1.1.a) Ciblage passif.....……..118
3.1.1.b) ciblage actif.....……120
3.2 Mécanismes d'action des nanoparticules antitumorales.....122
3.2.1 Mécanismes d'amélioration de la solubilité.....……123
3.2.1. a) Encapsulation dans des nanovecteurs .....……123
3.2.1.b) Augmentation de la surface spécifique .....……123
3.2.1.c) Dispersions solides .....……..123
3.2.2 Contrôle de la libération du médicament .....……..123
3.2.2.a Stimuli Internes (Microenvironnement tumoral).....……..124
3.2.2.b Stimuli Externes (Action du praticien).....……124
3.2.2.c Avantages Thérapeutiques.....……124

3.2.2.d Types de Nanovecteurs couramment utilisés.....124
3.2.3 Internalisation cellulaire (endocytose) .....124
3.2.3.a Voies d'Endocytose Principales .....124
3.2.3.b Le Mécanisme d'Action (Étapes).....125
3.2.3.c Facteurs Influençant l'Internalisation.....125
3.2.4 Réponse au pH tumoral, enzymes, température.....125
3.2.4.a Réponse au pH Tumoral (Endogène).....125
3.2.4.b Réponse aux Enzymes (Endogène) .....125
3.2.4.c Réponse à la Température (Exogène).....126
3.3 Exemples de nanoparticules utilisées dans les anticancéreux .....126
3.3.1 Doxil® (doxorubicineliposomale) .....126
3.3.2 Abraxane® (paclitaxel lié à l'albumine).....126
3.3.3 Nanoparticules d'or pour l'hyperthermie.....128
3.3.4 Nouveaux modèles des Nps .....129
Références bibliographiques.....129

**CHAPITRE 4 : TRAVAUX DE RECHERCHE.....134**

4.1 La nanotechnologie comme méthode prometteuse dans le traitement du cancer de la peau.....135
4.1.1Matérielset méthodes .....135
4.1.2 Résultats.....137
4.1.3 Conclusion.....138
4.1.4 Défis et perspectives.....139
4.1.4.1 Défis ..... 139
4.1.4.2 Perspectives .....139
4.2 Les nanoparticules polymères dans la thérapie du cancer du cerveau : une revue des approches actuelles.139
4.2.1 Matériels et méthodes.....140
4.2.2 Résultats .....140
4.2.3 conclusions .....140
4.2.4.les defis et prescriptive .....140
4.2.4.1 Les défis des nanoparticules polymères contre les tumeurs cérébrales .....141
4.2.4.2 Perspectives .....141
4.3 les systèmes intélligents de délivrance de nano-médicaments pour le traitement du cancer colorectal.....141
4.3.1 Matériels et Méthodes .....141
4.3.1.1 Matériels .....141
4.3.1.2 Méthodes .....142
4.3.2 Résultat .....142
4.3.3 Conclusion .....142
4.3.4 Défis et Perspectives.....142
4.3.4.1 Les Défis .....142
4.3.4.1.a Les Défis Cliniques (Scientifiques et Biologiques)..... 142
4.3.4.1. b Les Défis Ethiques .....143
4.3.4.2 Les Perspectives (L'avenir de la recherche) .....143
4.4 Les systèmes nano-thérapeutiques avancés pour percer les barrières du cancer du pancréas .....143
4.4.1 Matériels et Méthodes .....143
4.4.1.1 Matériels .....143
4.4.1.2 Méthodes .....143
4.4.2 Résultat .....144
4.4.3 Conclusion .....144
4.4.4 Défis et Perspectives.....144
4.4.4.1 Les Défis .....144
4.4.4.1.a Les Défis Cliniques .....144
4.4.4.1.b Les Défis Ethiques.....144
4.3.4.2 Les Perspectives .....144
4.5 Hyperthermie clinique du cancer de la prostate par nanoparticules magnétiques : Présentation d'une nouvelle technique interstitielle .....145

4.5.1 Matériels et Méthodes ..... 145
4.5.1.1 Matériels ..... 145
4.5.1.2 Méthodes ..... 145
4.5.2.RESULTATS ..... 145
4.5.3 Conclusion ..... 146
4.5.4 Défis et Perspectives ..... 146
4.5.4.1 Les défis ..... 146
4.5.4.1.a LES DEFIS clinique ..... 146
4.5.4.1.b LES DEFIS éthique ..... 147
4.5.4.2 Perspective ..... 147
4.6 Les nanoparticules ont progressé des études précliniques vers les essais cliniques pour le traitement du cancer du poumon ..... 148
4.6.1 Matériels et Méthodes ..... 148
4.6.1.1 Matériel (Les agents et formulations étudiés) ..... 148
4.6.1.2 MÉTHODE (Méthodologie Expérimentale et Clinique) ..... 149
4.6.1.2.a Méthode Préclinique (Études sur l'animal) ..... 149
4.6.1.2.b Méthode Clinique (Essais sur l'homme). ..... 149
4.6.2 Résultats (Efficacité et Tolérance) ..... 150
4.6.2.a Résultats Précliniques ..... 150
4.6.2.b Résultats Cliniques ..... 150
4.6.3 Conclusion ..... 150
4.6.4 LES DEFIS ET PRESCRIPTIVE ..... 151
4.6.4.1. Les Défis ..... 151
4.6.4.1.a LES DEFIS CLINIQUE ..... 151
4.6.4.1.b Les Défis Éthique ..... 151
4.6.4.2 Prescriptives ..... 151
Références bibliographiques ..... 152

**CHAPITRE 5 : Défis, Recommandations et Perspectives futures en nanomédcine oncologique ..... 153**

5.1. Les défis généraux de la nanomedcine oncologique ..... 154
5.1.1. Les barrières biologiques et physiologiques indomptées ..... 154
5.1.2. Les verrous technologiques et industriels (Le transfert d'échelle) ..... 154
5.1.3. L'évaluation de la nanotoxicologie et de la biosécurité ..... 154
5.1.4. Le vide réglementaire et les exigences d'évaluation ..... 155
5.2. Recommendations méthodologiques et exprémentales. ..... 155
5.2.1. Transposition à l'échelle de la paillasse (Formulation in vitro) ..... 155
5.2.2. Valorisation et standardisation de la « Synthèse Verte » (Green Synthesis) ..... 155
5.2.3. Renforcement de la biosécurité et de la nanotoxicologie ..... 156
5.3. Perspectives thérapeutiques et évolutions cliniques ..... 156
5.3.1. Vectorisation de précision selon les spécificités histologiques des cancers ..... 156
5.3.2. Avènement de la théranostique et des systèmes stimuli-répondants ..... 157
Références bibliographiques ..... 157
CONCLUSION GÉNÉRALE ..... 160
Conclusion générale ..... 161

**Résumé.**

Ce mémoire explore la synthèse biologique des nanoparticules (NPs) et leurs applications dans le traitement des tumeurs. Grâce à des approches de synthèse verte utilisant des plantes, des bactéries, des champignons et des algues, il est désormais possible d'obtenir des nanoparticules biocompatibles, biodégradables et respectueuses de l'environnement. Ces bionanoparticules offrent des perspectives prometteuses en oncologie grâce à leur capacité à cibler spécifiquement les cellules tumorales, améliorer la biodisponibilité des agents thérapeutiques et limiter les effets secondaires. Le travail présente également les mécanismes d'action, les exemples cliniques, ainsi que les défis scientifiques, cliniques et éthiques liés à leur utilisation. Enfin, les perspectives futures sont abordées, incluant l'intégration de l'intelligence artificielle dans la conception de nanomédicaments.
**Mots-clés :** Nanoparticules, Synthèse verte, Bionanotechnologie, Oncologie, Thérapie ciblée, Nanomédecine.

**Abstract.**

This thesis investigates the biological synthesis of nanoparticles (NPs) and their therapeutic applications in cancer treatment. Through green synthesis approaches using plants, bacteria, fungi, and algae, it is now possible to produce environmentally friendly, biocompatible, and biodegradable nanoparticles. These bio-nanoparticles hold great promise in oncology due to their ability to specifically target tumor cells, enhance the bioavailability of therapeutic agents, and reduce side effects. The study also presents mechanisms of action, clinical examples, as well as the scientific, clinical, and ethical challenges related to their use. Future perspectives are discussed, including the integration of artificial intelligence in the design of nanomedicines.

**Keywords:** Nanoparticles, Green synthesis, Bionanotechnology, Oncology, Targeted therapy, Nanomedicine.

**ملخص**

خلال طرق التخليق الأخضر باستخدام النباتات، يهدف هذا البحث إلى دراسة التخليق البيولوجي للجسيمات النانوية وتطبيقاتها العلاجية في علاج الأورام. من البكتيريا، الفطريات والطحالب، أصبح من الممكن الحصول على جسيمات نانوية متوافقة حيوياً، قابلة للتحلل وغير سامة للبيئة. تتمتع هذه الجسيمات النانوية الحيوية بإمكانات واعدة في مجال علم الأورام بفضل قدرتها على استهداف الخلايا السرطانية بشكل دقيق، وزيادة التوافر الحيوي للعوامل العلاجية، وتقليل الآثار الجانبية. كما يتناول هذا العمل آليات التأثير، أمثلة سريرية، والتحديات العلمية والسريرية والأخلاقية المرتبطة باستخدامها، بالإضافة إلى استشراف آفاق مستقبلية تشمل دمج الذكاء الاصطناعي في تصميم الأدوية النانونية

**الكلمات المفتاحية :**

الجسيمات النانوية، التخليق الأخضر، التكنولوجيا الحيوية النانوية، الأورام، العلاج الموجه، الطب النانوني.