1-Définition des nanoparticules (NPs)

Les nanoparticules (NPs) sont des particules ultrafines (PUF) dont au moins une dimension est comprise entre 1 et 100 nm (milliardième de mètre).

A titre de comparaison avec les structures organiques naturelles, les nanoparticules se situent principalement dans la gamme de taille correspondant aux protéines.

La plupart des nanoparticules sont des agrégats de petites molécules ou d'atomes **(Kumar, 2006).**

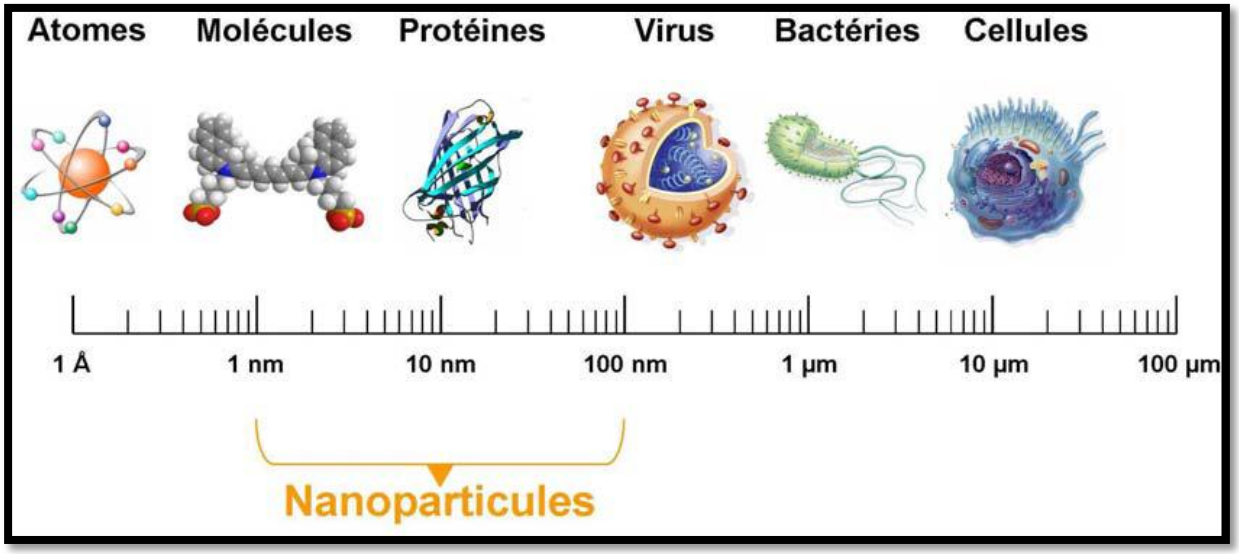


Figure (01) : Gamme de tailles des nanoparticules comparées à celles des principales structures chimiques et biologiques **(Kumar, 2006).**

2-Sources des nanoparticules

On distingue deux sources des nanoparticules :

2- 1-Sources naturelles

Volcans, aérosols marins, érosion éolienne, feux de forêts, combustion, matières organiques, pollens… **(Orsay et Proust, 2013).**

2-2-Sources anthropiques

(Activités humaines, émissions non volontaires) : fumées industrielles, domestiques (cuisine, four, cuisson, imprimante laser, aspirateur, encens, aérosols…), échappement moteurs diésels, émissions métallurgiques, minoteries, ateliers de soudage, métallurgie (fonderies) **(Orsay et Proust, 2013).**

3. Utilisations des nanoparticules

Les domaines d'usage potentiels des nanotechnologies sont très nombreux :

Les économies d'énergie des véhicules de transport, le développement des énergies renouvelables, la réduction des pollutions, la filtration de l'eau potable, les matériaux de construction, les applications médicales, la cosmétique, la pharmacie, les technologies de traitement de l'information, le renforcement des pneumatiques, l'optique, les textiles, le marquage, les peintures, les encres, etc.

On peut donc s'attendre à un développement rapide de l'usage des nanoparticules dans un grand nombre d'industries, notamment dans l'agro-alimentaire, l'aéronautique, l'automobile, la chimie, la construction, la cosmétique, la défense, l'électronique, la production d'énergie, l'optique, la pharmacie, le textile, etc.

Les plus grandes utilisations industrielles actuelles sont liées à la fabrication des pneumatiques (oxyde de silicium) et pour la formulation des cosmétiques, avec une consommation dépassant 1000 tonnes par ans (principalement d'oxyde de titane).

Les autres usages actuels semblent ne pas dépasser chacun 10 tonnes par an, mais sont promis à une forte croissance **(Fontan et *al*., 2006).**

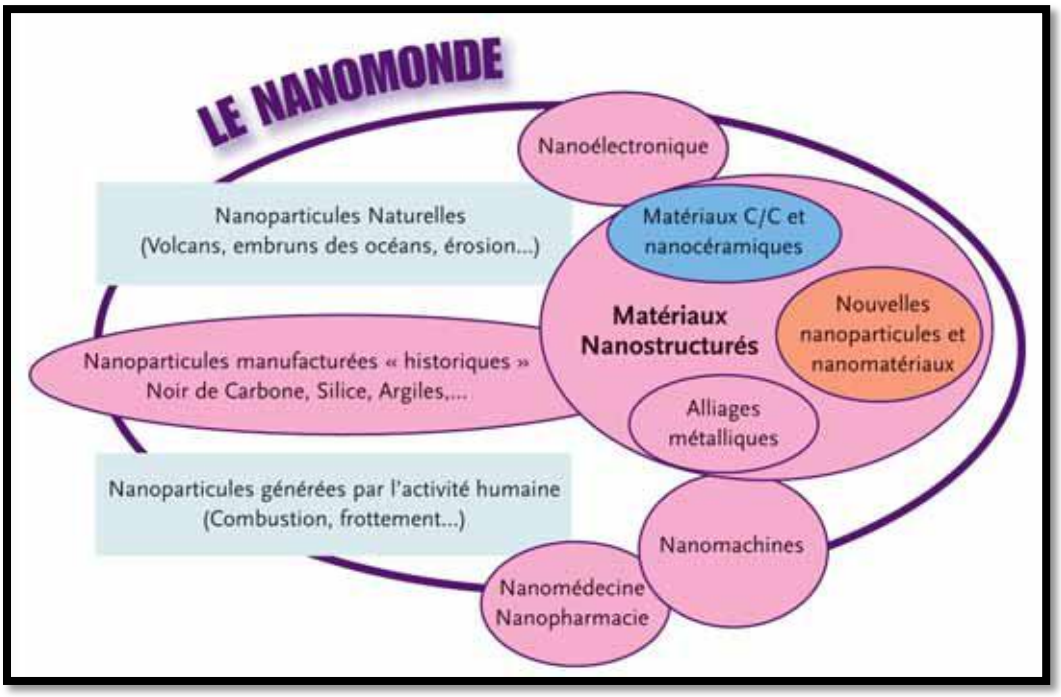


Figure (02) : Source et domaine d'utilisation **(Cohu et *al*., 2009).**

4-Fabrication des nanoparticules

Les nano-objet et nanomatériaux destinées à des usages industriels peuvent être synthétisés selon deux voies différentes (Fig.03).

4-1-Méthode ascendante

Qui consiste à élaborer les nano-objets et nanomatériaux atome par atome, molécule par molécule ou encore agrégat par agrégat.

La structure obtenue est entièrement maitrisée par un assemblage précis.

4-2-Méthode descendants

C'est-à-dire que l'on part d'un objet à l'échelle macro-ou micrométrique que l'on va chercher à miniaturiser **(Wang et Kasper, 1991).**

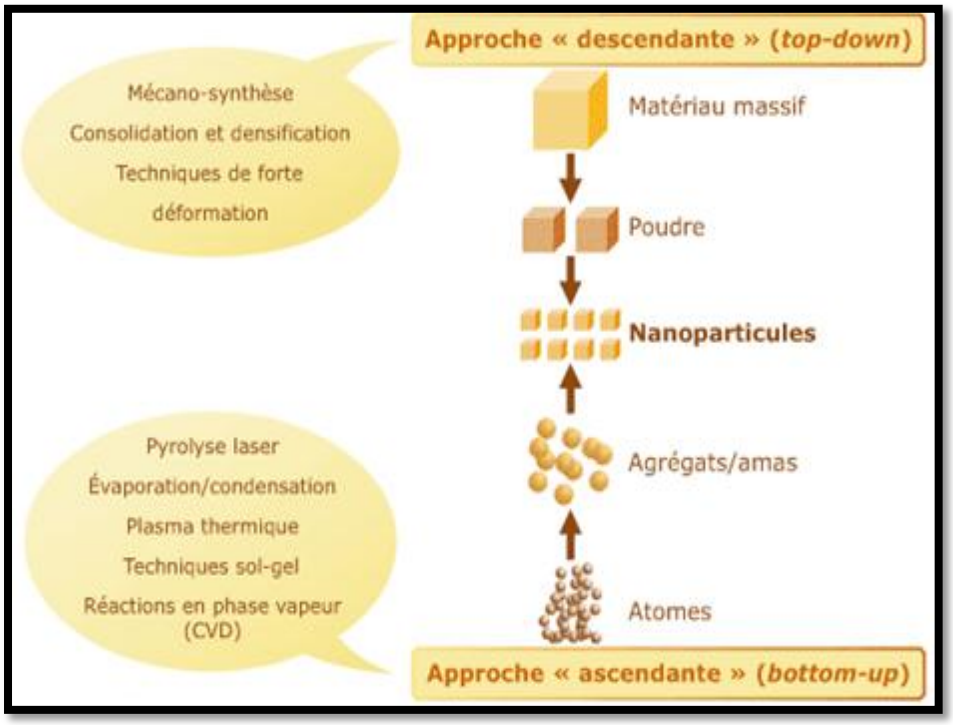


Figure (03) : Les deux voies de fabrication des nanoparticules **(Myriam et Olivier, 2012)**

5-Classification

On peut citez les NPs organiques et les NPs inorganiques

5.1. Nanoparticules organiques

5.1.1. Système micellaire/lipidique

Une micelle est un agrégat sphéroïdal formé par l'autoassemblage d'une monocouche de phospholipides dont la tête polaire est hydrophile et la queue hydrophobe. Lorsqu'ils sont introduits à une certaine concentration (concentration micellaire critique), ces phospholipides vont s'assembler en sphères de petite taille dont le type varie selon la polarité du solvant :

*micelles directes à centre hydrophobe dans de l'eau.

* micelles inverses à centre hydrophile dans un solvant organique tel que l'huile.

*Les micelles sont stabilisées par l'adjonction d'agents tensioactifs ou de certaines macromolécules (lécithine, ovalbumine).

Les liposomes se différencient des micelles par la présence d'une double couche lipidique délimitant un compartiment central hydrophile.

Les micelles et les liposomes sont des NP lipidiques qui permettent le transport de substances hydrophiles ou hydrophobes.

Il est nécessaire que ces objets ne soient pas reconnus par le système immunitaire et notamment que les opsonines ne s'adsorbent pas à leur surface. Pour cela, leur surface peut être protégée par le greffage de polyéthylène glycol (PEG) sur les phospholipides : cette couche de polymère en surface stabilise les liposomes et retarde considérablement leur destruction par le système réticulo-endothélial (Fig.04).

Une troisième génération de liposomes est en plus recouverte de ligands spécifiques capables de reconnaissance à l'échelle moléculaire, permettant un ciblage actif des cellules cibles. La plupart dutemps, il s'agit d'anticorps spécifiques du tissu cible **(Yezhelyev et *al.*, 2006).**

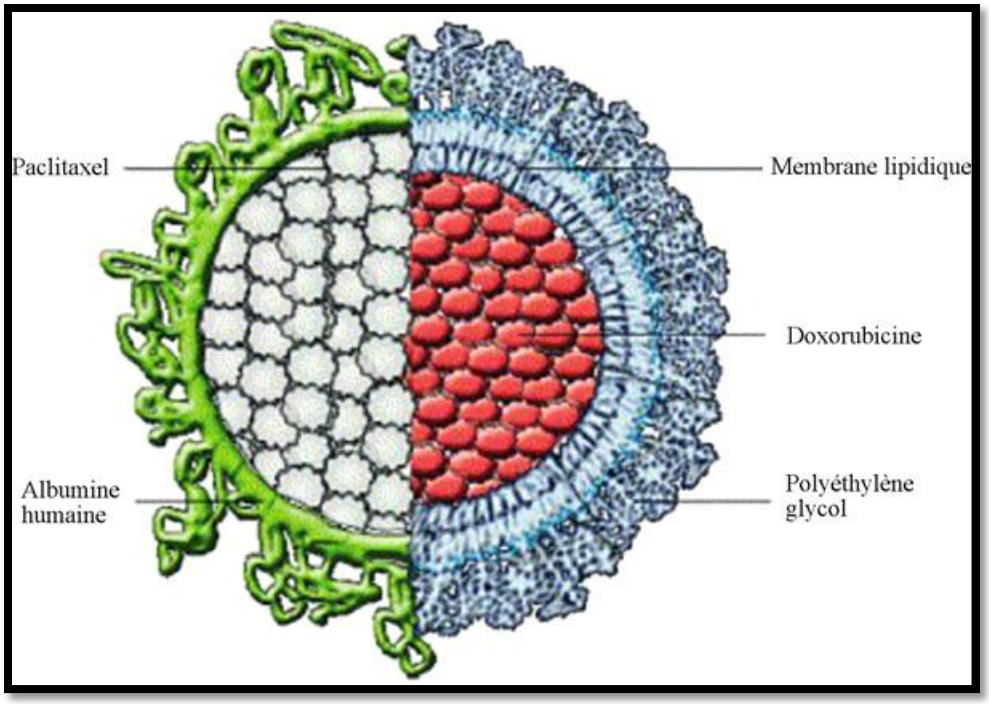


Figure (04) : Structure de base des nanoparticules organiques **(Chuto et *al*., 2010)**

5.1.2. Nanoparticules à base de polymères

Le principe de base est le même que pour les NP lipidiques. L'assemblage en nanosphères de polymères naturels (albumine, héparine) ou synthétiques (poly-L-laclide, PEG) permet le transport de substances. Ces sphères peuvent être recouvertes de molécules ligands assurant un adressage sélectif au niveau des tissus cibles. Ces assemblages permettent de contrôler dans le temps et dans l'espace la libération du principe actif **(Senden et *al*., 1997).**

5.1.3. Les nanotubes de carbone

Ils sont composés soit par une simple paroi de graphène (single-walled nanotube [SWNT]), soit de couches multiples concentriques (multiple-walled nanotube [MWNT]) **(Donaldson et Poland, 2009).**

Il faut noter que les nanotubes n'ont que deux dimensions nanométriques, leur longueur pouvant avoisiner le centimètre actuellement. Ils peuvent être observés en microscopie électronique, en spectroscopie Raman, en spectroscopie par résonance magnétique nucléaire ou en photoluminescence après greffage par liaison covalente ou

simple adsorption de groupements fonctionnels contenant des sondes de fluorescence sur les parois des tubes (ce processus est appelé fonctionnalisation).

Il est nécessaire de modifier leurs propriétés de surface afin de vaincre leur faible solubilité qui est un obstacle à leur utilisation. Outre leurs propriétés physiques intéressantes (très grande dureté, excellente conductivité), les nanotubes peuvent être remplis dans leur cavité par des composés chimiques : une application très connue en médecine nucléaire depuis 1986 est la création de NP de carbone remplies de technétium-99m **(Senden et *al*., 1997).**

5.2. Nanoparticules inorganiques

Elles ont la même structure de base que les NP organiques, avec un noyau aux propriétés fluorescentes, magnétiques ou optiques et une couche protectrice organique en surface. À cette pellicule de surface peuvent être attachées des molécules vectrices (Fig.05) **(Yezhelyev et *al*., 2006).**

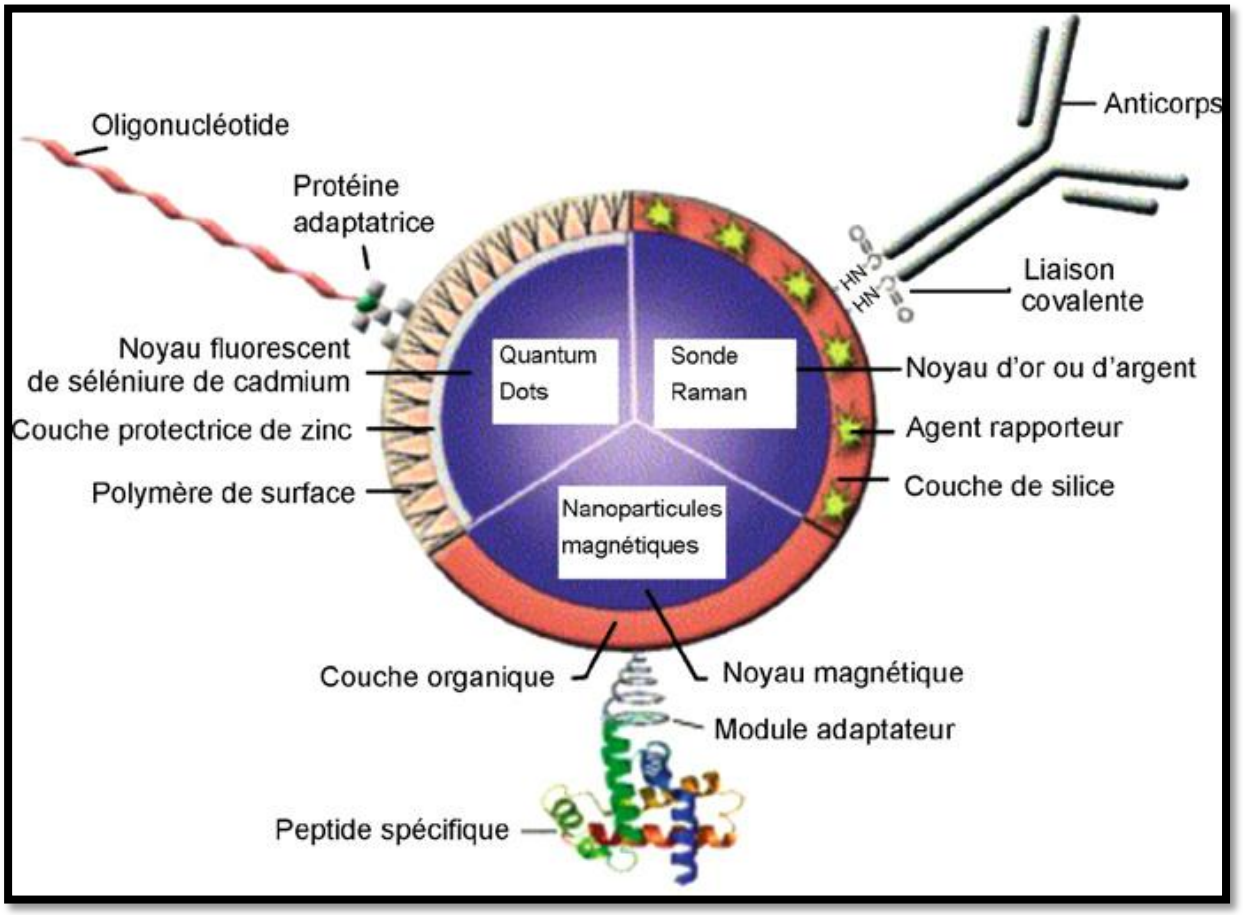


Figure (05) : Structure de base des nanoparticules inorganiques **(Yezhelyev et *al*., 2006).**

5.2.1. Puits quantiques (quantum dots)

Ces NP sont constituées de quelques centaines à quelques milliers d'atomes métalliques formant un nano cristal.

Leurs propriétés électroniques et optiques sont uniques car non présentes dans les molécules constitutives de base, ni dans les cristaux massifs. Pour un type de semi-conducteur donné (par exemple, séléniure de cadmium [CdSe]), les quantum dots (QD) se caractérisent par une émission de fluorescence lors d'excitation par une source lumineuse. La longueur d'onde de cette émission de fluorescence est directement liée à la taille des QD, cette taille étant contrôlable lors de la fabrication. Le spectre d'émission s'étend du proche infrarouge (1500 nm, pénétration de quelques centimètres dans les tissus, permettant quelques utilisations in vivo) aux longueurs d'onde du visible (jusqu'à 400 nm, pénétration d'un à deux millimètres) **(Marchal et *al.*, 2008).**

Les avantages des QD par rapport aux marqueurs fluorescents organiques sont nombreux : grande brillance (meilleur rapport signal/bruit), très grande résistance au photoblanchiment (pas de perte d'émission de fluorescence malgré une excitation prolongée) permettant l'observation pendant plusieurs heures d'une NP unique avec un microscope à fluorescence. Un spectre d'excitation large permet, avec la même longueur d'onde d'excitation, de générer en même temps une émission dans le vert pour des QD de 2 nm et dans le rouge pour ceux de 7 nm. Ces composés sont hydrophobes, et nécessitent l'ajout de ligands de surfaces hydrophiles mais ils peuvent aussi être conservés sous forme aqueuse stable, encapsulés dans des micelles **(Marchal et *al.*, 2008).**

5.2.2. Nanoparticules d'oxyde de fer magnétique et super magnétique

Elles sont formées d'un noyau métallique magnétiquement actif (fer essentiellement, mais aussi cobalt, nickel) et sont utilisées comme agent de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM). Elles sont couvertes d'une couche organique protectrice sur laquelle peuvent être attachées des molécules vectrices. Elles peuvent être encapsulées dans des micelles **(Wang et *al.*, 2008).**

5.2.3. Nanoparticules de diamant photoluminescentes

L'ajout d'une impureté (atome d'azote et/ou de nickel) lors de la production d'un diamant synthétique peut conduire à la formation de centres colorés photoluminescents (exemple : les centres NV, composés d'un atome d'azote et d'une lacune). L'avantage de ces NP est une photoluminescence intense qui est stable dans le temps. Ces structures sont spontanément internalisées dans les cellules par un mécanisme d'endocytose **(Debbage, et Jaschke, 2008).**

2.2.4. Sondes Raman

Formées d'un noyau métallique (or, argent ou bismuth) possédant des propriétés physiques permettant l'étude spectroscopique en imagerie optique, elles sont recouvertes d'une couche de silice **(Debbage et Jaschke, 2008).**

6- Caractéristiques et propriétés des nanoparticules

Les nanoparticules démontrent des propriétés qui diffèrent des matériaux en vrac desquels ils proviennent. En général, l'intégration de nanoparticules visera la modification de propriétés électriques, mécaniques, magnétiques, optiques ou chimiques. En voici les principales :

6.1. Les fullerènes

Les fullerènes sont des cages sphériques contenant de 28 à plus de 100 atomes de carbone (fig.06). La forme la plus étudiée, synthétisée pour la première fois en 1985**,** contient 60 atomes de carbone **(Holister et *al*., 2003)**, le C_{60} C'est un ballon creux constitué de pentagones et d'hexagones de carbone interreliés, à l'image d'un ballon de soccer. Les fullerènes constituent une classe de matériaux démontrant des propriétés physiques uniques. Ils peuvent être soumis à des pressions extrêmes être trouver leur forme originale lorsque la pression est relâchée **(Gilles, 2006).**

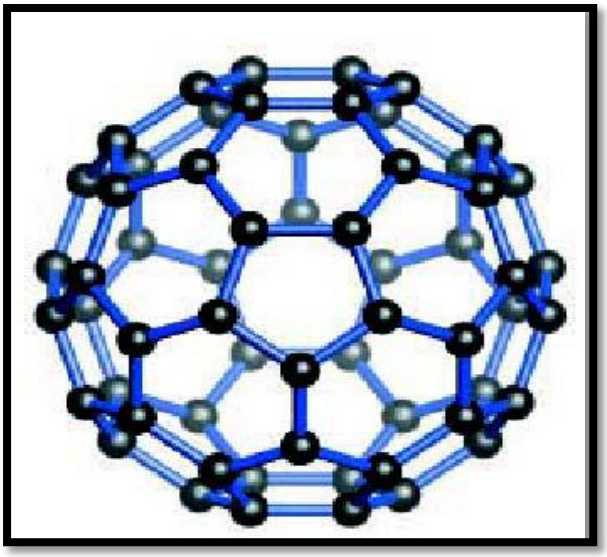


Figure (06): Représentation schématique d'un fullerène **(Gilles, 2006).**

6.2. Les nanotubes de carbone

Découverts depuis à peine plus d'une décennie, les nanotubes de carbone constituent une nouvelle forme de molécules de carbone. Enroulés dans un réseau hexagonal d'atomes de carbone, ces cylindres creux peuvent avoir des diamètres aussi petits que 0,7 nm et atteindre plusieurs millimètres de longueur **(Hett, 2004)**. Chaque bout peut être ouvert ou fermé par une demi-molécule de fullerène (fig.07).

Ces nanotubes peuvent avoir une seule couche (comme une paille) ou plusieurs couches (comme une affiche enroulée dans un tube) de cylindres coaxiaux de diamètres croissants dans un axe commun. Les nanotubes de carbone multicouches peuvent atteindre des diamètres de 20 nm **(Gilles, 2006).**

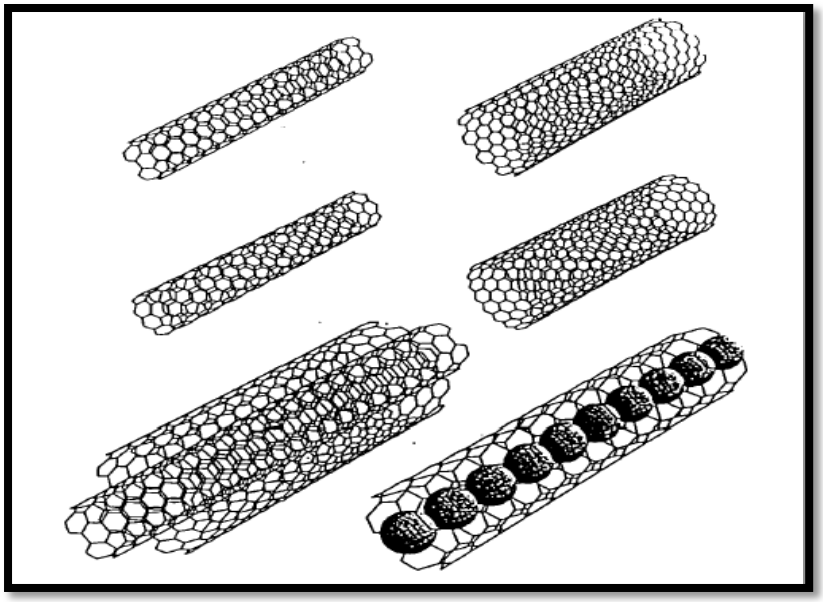


Figure (07) : Représentation schématique de nanotubes de C monocouches, multicouche ou contenant d'autres éléments **(Gilles, 2006).**

6.3. Les nanofils

Les nanofils sont des particules conductrices ou semi-conductrices avec une structure cristalline de quelques dizaines de nm avec un rapport longueur/diamètre élevé. Des nanofils ont déjà été produits à base de silicium, de cobalt, d'or ou de cuivre. Ils sont utilisés pour le transport des électrons en nanoélectronique. Ils pourraient être constitués de différents métaux, oxydes, sulfures et nitrures **(Gilles, 2006).**

6.4. Les nanomousses de carbone

Les nanomousses de carbone constituent le cinquième allotrope connu du carbone, après le graphite, le diamant, les nanofibres de carbone et les fullerènes. Dans la nanomousse de carbone, des îlots d'atomes de carbone, typiquement de 6 à 9 nm, sont inter reliés au hasard pour former une structure solide tridimensionnelle très légère et spongieuse qui peut agir comme semi-conducteur. Les nanomousses de carbone démontrent des propriétés magnétiques temporaires **(Gilles, 2006).**

6.5. Les puits quantiques

Important domaine de recherche depuis cinq ans environ, les puits quantiques (également Appelés nanocristaux ou atomes artificiels) représentent une forme spéciale de nanocristaux sphériques de 1 à 10 nm de diamètre.

Ils ont été élaborés sous forme de semi-conducteurs, d'isolants, de métaux, de matériaux magnétiques ou d'oxydes métalliques. Le nombre d'atomes des puits quantiques, qui peuvent varier de 1 000 à 100 000, en fait ni une structure solide étendue, ni une entité moléculaire **(Aitken et *al*., 2004).** Les principales recherches ont porté sur les puits quantiques semi-conducteurs qui démontrent des effets quantiques distinctifs selon les dimensions. La lumière émise peut être ajustée à la longueur d'onde désirée en modifiant la dimension de l'ensemble **(Aitken et *al*., 2004).**

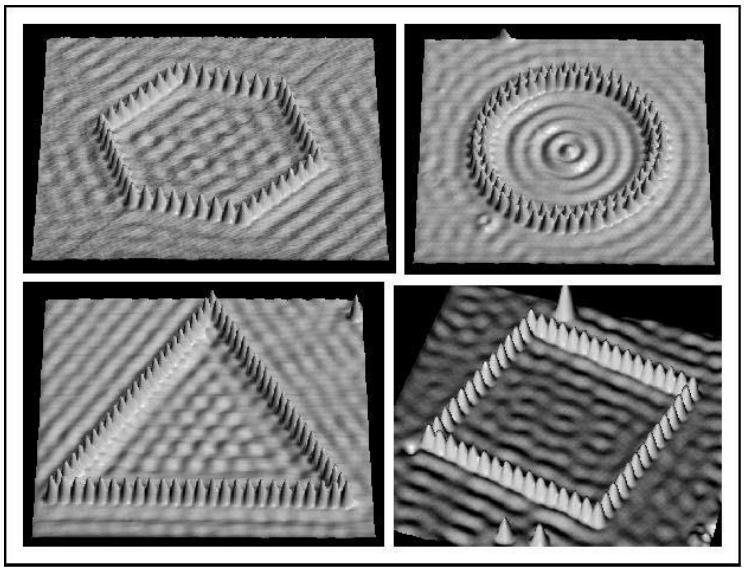


Figure (08) : Différentes formes de puits quantiques montrant l'organisation des atomes individuels **(Gilles, 2006).**

6.6. Les dendrimères

Les dendrimères représentent une nouvelle classe de polymères à structure contrôlée et de dimensions nanométriques. Ils sont considérés comme des éléments de base pour la synthèse à grande échelle de nanostructures organiques et inorganiques avec des dimensions de 1 à 100 nm et démontrant des propriétés uniques. Les dendrimères permettent un contrôle précis, atome par atome, de la synthèse de nanostructures en fonction des dimensions, de la forme et de la chimie de surface désirée. Compte tenu que

les dendrimères peuvent être élaborés afin de montrer des caractéristiques hydrophiles ou hydrophobes, leurs utilisations pourront être très diversifiées. Avec différents groupements réactifs de surface, on envisage notamment s'en servir abondamment dans le domaine médical et biomédical. Compatibles avec les structures organiques telles l'ADN, ils peuvent également être fabriqués de façon à pouvoir interagir avec les nanocristaux métalliques et les nanotubes ou encore posséder une capacité d'encapsulation ou démontrer une fonctionnalité unimoléculaire **(Tomalia, 2004).**

- ***Autres nanoparticules***

Plusieurs nanoparticules ont tendance à s'agglomérer et à former des structures en chaînes ou avec de multiples branchements. Sont normalement regroupés dans cette catégorie les fumées de soudage, les fumées de silice, le noir de carbone et autres nanoparticules qui sont souvent synthétisées par pyrolyse à la flamme.

Ces nanoparticules peuvent inclure des métaux, des oxydes métalliques, des semi-conducteurs, des céramiques et du matériel organique. Ils peuvent également inclure des composites avec, par exemple, un noyau métallique et un recouvrement d'oxyde ou d'alliage**.** Les colloïdes, connus depuis longtemps, sont de dimensions nanométriques. Ces nanoparticules ne seront pas considérées dans la présente étude ascendante **(Aitken et *al.*, 2004).**

II. Les nanoparticules d'oxyde de fer (Fe_3 O_4)

1-Généralité

Parmi les nanoparticules d'oxydes de fer, on distingue les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (appelées SPION) qui possèdent un corps d'oxyde de fer, et enveloppées par des matériaux inorganiques (tels que la silice, l'or) ou des matériaux Synthétiques/naturels (tels que les phospholipides, acides gras, polysaccharides, les polymères naturels). Ces SPIONs sont souvent classés en fonction de leur taille qui inclut le corps d'oxyde de fer et le revêtement /fonctionnalisation, appelé le diamètre hydrodynamique **(Katia et Hocine, 2010).**

Le **tétroxyde de trifer**, souvent incorrectement nommé **oxyde de fer (II, III)** est un composé chimique de formule Fe_3O_4. C'est un oxyde de fer présent dans le milieu naturel sous forme de magnétite, un minéral cristallisé (Fig.09), au laboratoire, il se

présente généralement sous forme d'une poudre. Il contient à la fois des cations ferreux Fe^{2+} et ferriques Fe^{3+}, et sa formule est parfois écrite FeO^{+} Fe_2O_3. Il présente un magnétisme permanent, de nature ferrimagnétique **(Norman et *al.*, 1997).**



Figure (09) : Tétroxyde de trifer Cristaux de magnétite **(Norman et *al.*, 1997).**

2- propriétés physiques et chimique

2-1- propriétés physiques

Fe_3O_4 à une structure spinelle dans laquelle les cations ferreux Fe^{2+} occupent la moitié des sites à coordination octaédrique tandis que les cations ferriques Fe^{3+} sont répartis sur les sites à coordination octaédrique restants ainsi que sur les sites à coordination tétraédrique. Les sous-réseaux d'oxyde de fer (II) Fe O et d'oxyde de fer (III) Fe_2O_3 partagent le même sous-réseau cubique à faces centrées d'anions O^{2-}, ce qui explique la facilité avec laquelle les atomes de fer peuvent changer d'état d'oxydation, dans la mesure où cela n'affecte globalement pas la structure générale du matériau **(Norman et *al.*, 1997)**

Le ferrimagnétisme de l'oxyde de fer(II, III) résulte du couplage du spin des électron d'une part des ions ferreux Fe^{2+} et ferriques Fe^{3+} occupant les sites octaédriques et d'autre part des ions ferriques occupant les sites tétraédriques **(Norman et *al.*, 1997).**
La température de curie de Fe_3O_4 est de 585 °C **(Verwey, 1939).**

Fe_3O_4 est un conducteur électrique à la conductivité un million de fois plus élevée que celle deFe_2O_3, ce qui est attribué aux échanges d'électrons entre centres ferreux et ferriques **(Norman et *al.*, 1997).**

2-2- propriétés chimique

L'oxyde de fer (III) se dissout facilement dans les acides forts tels que l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique. Il se dissout également très bien dans les agents de chélation tels que l'EDTA et l'acide oxalique **(Greedon, 1994).**

Il entre souvent dans la composition des thermites, dont la combustion est très exothermique :

$$2\ Al + Fe_2O_3 \rightarrow 2\ Fe + Al_2O_3$$

Cette réaction est utilisée pour souder de grandes pièces métalliques telles que des rails de voies ferrées en guidant le fer fondu entre les pièces à souder au moyen d'un entonnoir en céramique **(Greedon, 1994).**

Le minerai d'oxyde de fer (III) est la principale source de fer pour l'industrie sidérurgique **(Greedon, 1994).**

3-Caractérisation et fabrication d'oxyde de fer ($Fe_3\ O_4$)

Synthèse des nanoparticules d'oxydes de fer La voie classique de synthèse de ces NPs est la voie chimique. Des nombreuses méthodes chimiques peuvent être utilisées pour synthétiser des nanoparticules magnétiques: microémulsions, synthèses sol-gel, procédé hydrothermal, hydrolyse et thermolyse de précurseurs.

Le contrôle de la taille, la forme et composition des NPs dépend du type de sels utilisés, du ratio $Fe^{2+/}Fe^{3+,}$ le pH et la force ionique du milieu. Cependant la méthode la plus commune est la coprécipitation de sels de fer. Elle est probablement la plus simple et la plus efficace pour obtenir ces nanoparticules d'oxyde de fer qui sont généralement préparées grâce à un mélange stœchiométrique de sels ferreux et ferrique en milieux aqueux.

La réaction chimique de formation Fe_3O_4 peut être écrite comme suit:

$$Fe_2^{+} + Fe_3^{+} + 8OH^{-} \rightarrow\ Fe_3O_4 + 4H_2O$$

Cependant, avec cette méthode, la distribution de taille des nanoparticules obtenues est trop grande comprise entre 2 et 16 nm donc notre produit n'est pas assez homogène. Il existe aussi une technique dite hydrothermal et à haute température qui se fait aussi en milieu aqueux dans des réacteurs ou autoclaves afin d'augmenter la pression au-delà de=$\mathbf{1{,}4.10^6}$ Pa et d'atteindre une température supérieure à 200°C.

Deux voies sont donc possibles, l'hydrolyse et l'oxydation ou la neutralisation d'un mélange d'hydroxydes métalliques. Ces deux possibilités sont très similaires mis à part que des sels ferreux sont utilisés dans la première **(Hosin, 2011).**

La caractérisation des nanomatériaux et la compréhension de leur comportement est primordiale pour le développement de nouvelles applications et la production de nanomatériaux de façon reproductible et fiable, Il est donc nécessaire de déterminer les caractéristiques des nanomatériaux de manière à pouvoir étudier leur toxicité.

Autrement, les possibles effets toxiques ne peuvent pas être attribués à certaines propriétés du nanomatériau ou au nanomatériau même, à cause de la présence d'impuretés par exemple **(Hosin, 2011).**

4- Domaine d'utilisation et applications

Depuis plus de 30 ans, les secteurs de recherche de nanotechnologie nénesse des développer passant d'un intérêt physique et biologique initialement à des applications cliniques. Cependant, plusieurs de ces particules ayant une application biomédicale sont toujours en phase préclinique ou clinique. Combinés à des médicaments ou gènes, ces NPs peuvent changer la viabilité ou les processus de transcription des cellules, ce qui les rend fortement intéressante pour l'industrie pharmaceutique, la biologie cellulaire et les diagnostics. Elles permettent une nouvelle approche de la recherche et développement d'un médicament puis qu'elles sont capables d'interagir avec les cellules de manière spécifique.

Elles sont utiles en tant qu'outils versatiles pour les diagnostics précoces (notamment utilisées en tant qu'agent de contraste en imagerie IRM), souvent combinés lors des screening de nouvelles molécules.

Elles peuvent également être utilisées en tant que système de délivrance de médicaments qui peut être modifié ou dirigé vers des cellules, tissus, organes spécifiques. Ainsi, les effets secondaires systémiques peuvent être évités (exemple : dans les traitements des tumeurs cancéreuses, les cellules saines seront épargnées).

Ces NPs d'oxydes de fer superparamagnétiques sont capables de se lier aux médicaments, protéines, enzymes, anticorps ou nucléotides et peuvent être dirigés vers un organe, tissu, ou tumeur en utilisant un champ magnétique externe.

Grâce à leur taille, leurs propriétés dépendant de cette taille et cette capacité à être dirigé spécifiquement vers une cible privilégiée, ces matériaux sont des candidats prometteurs pour la recherche, les diagnostics et les applications thérapeutiques dans plusieurs domaines, tels que le cancer, les maladies neuro dégénératives (sclérose en plaque, accident vasculaire cérébral) et les maladies inflammatoires (arthrite rhumatoïde).

Les patients sont donc amenés à être exposés à des produits pharmaceutiques contenant ces NPs. Il est alors important de connaître leur biocompatibilité et d'étudier leur toxicité, notamment cellulaire **(Hofmann et *al*., 2010).**

5- Toxicologie d'oxyde de fer

5-1-Toxicocinétique

Bien que plusieurs modifications de surface aient été effectuées jusqu'à présent pour rendre ces NPs plus biocompatibles, leur potentiel toxique constitue toujours un Souci majeur.

Il a été montré que les causes de la toxicité des NPs peuvent être liées à leurs tailles, formes, propriétés électroniques, optiques et magnétiques (par exemple, étude du potentiel zêta), ainsi que leurs implications dans des réactions catalytiques et oxydatives. (Figure. 10) **(Elsaesser et Howard, 2011).**

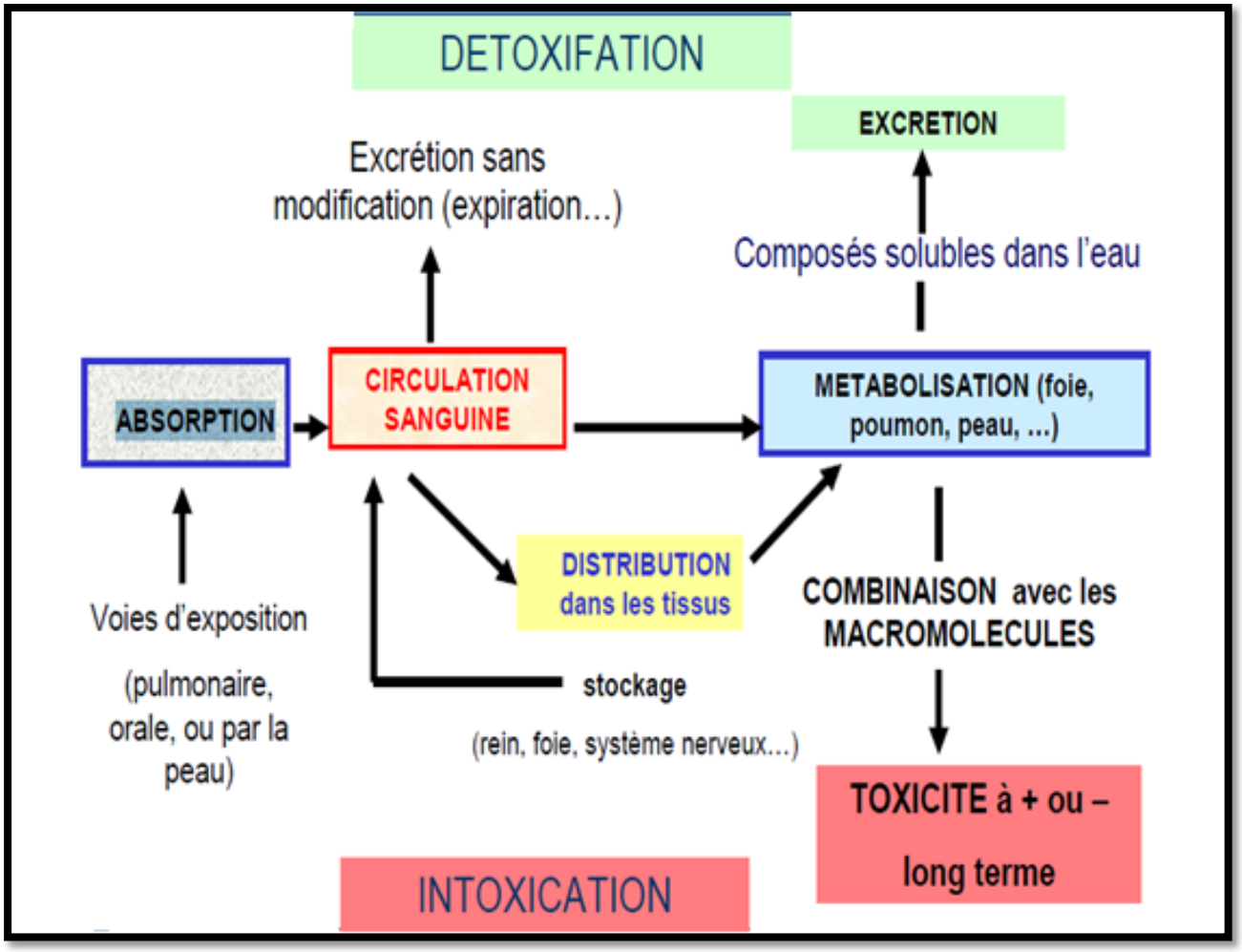


Figure (10) : Toxicocinitique d'oxyde de fer (Elsaesser et Howard, 2011).

A- Vois d'exposition ou l'absorption

- ✓ **Voie Respiratoire**

Par inhalation (sous forme poudre ou bien particule ultra fine ; aérosol, volatile entre par le passage et le changement des gazes au niveau le pomment) (figure.11) **(carles, 2011).** Se fait essentiellement par diffusion **(Witschger et Fabries, 2005).**

La localisation de ce dépôt dépend de la taille, de la forme et de l'état d'agglomération des particules. Ainsi dans le cas de particules sphériques non agglomérées, l'intensité du dépôt en fonction de leur taille a pu être modélisée dans les différentes régions du tractus respiratoire : la région extra-thoracique (incluant la bouche, le nez, le larynx et le pharynx), l'arbre trachéo-bronchique (qui s'étend de la trachée aux bronches) et la région alvéolaire (constituée des bronchioles sterminales et des alvéoles).

D'après ce modèle, les nanoparticules comprises entre 5 et 100 nm de diamètre se déposent essentiellement dans la région alvéolaire. Il est donc tout à fait justifié de travailler avec des nanoparticules supérieur à 5 nm de diamètre lors d'études *in vitro* sur des cellules alvéolaires. Suite au dépôt dans les voies respiratoires, l'organisme peut mettre en œuvre différents mécanismes d'élimination des nanoparticules en fonction de leur localisation mais aussi de leur taille et de leur nature **(Buzea et *al.*, 2007 ; Yang et *al.*, 2007)**. L'escalier mucociliaire est le principal mécanisme mis en jeu pour éliminer les particules des régions extra-thoracique et trachéo-bronchique : le mouvement des cils emmène le mucus contenant les particules piégées jusqu'au pharynx où il sera éliminé dans le tractus intestinal. C'est une élimination rapide. (laplus grande partie en 24h dans la région trachéo-bronchique) en particulier pour les particules ultrafines déposées **(Kreyling et Scheuch, 2000).**

- ✓ **Vois digestif (Le tractus digestif)**

Le tractus digestif constitue une autre voie d'entrée des nanoparticules qui peuvent avoir deux origines :

- Ingérées directement avec l'eau, les aliments ou les médicaments
- Eliminées de l'appareil respiratoire par l'escalier mucociliaire.

Peu d'études ont été menées sur ce sujet et montrent que les nanoparticules sont éliminées rapidement avec peu de passage à travers la barrière intestinale **(Jani et al., 1994 ; Yamago et al., 1995).** Cependant, comme pour la translocation de la barrière alvéolaire, il existe très certainement des différences suivant la nature et la taille des nanoparticules. En effet il a été montré que l'internalisation des nanoparticules par les cellules intestinales dépend de ces deux paramètres **(Hillyer et Albrecht, 2001 ; Win et Feng, 2005).**

- ✓ **voie cutané** contacte par la peau (figure.11) **(carles, 2011).**

L'exposition par voie cutanée est probablement faible en raison du temps de dépôt long des nanoparticules sur les surfaces. Cependant elle ne peut pas être négligée dans le cas de manipulations directes des nanoparticules au poste de travail ou encore lors de l'utilisation de crèmes cutanées contenant des nanoparticules telles que les crèmes solaires.

Du fait de leur taille réduite, les nanoparticules pourraient avoir plus de facilité à passer la barrière cutanée pour atteindre le derme qui est riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques, en nerfs sensitifs et en cellules dendritiques. Cependant la plupart des études

ne montrent pas **(Cross et *al*., 2007 ; Lademann et *al*., 1999)** ou ne montrent une faible pénétration de nanoparticules dans l'épiderme mais sans qu'il ait passage dans le derme lorsque celui-ci est intact **(Alvarez-Román et *al*., 2004).** Ainsi l'épiderme semble être une barrière efficace pour empêcher la pénétration des nanoparticules mais à condition que celui-ci ne soit pas lésé.

En effet quelques études mettent en évidence une pénétration dans le derme : celle-ci serait imputée à des lésions cutanée ou à une ouverture des follicules pileux et non à une diffusion dans l'épiderme **(Mavon et *al*., 2007 ; Tinkle et *al*., 2003).**

Le passage ou non des nanoparticules par la peau n'apparait donc pas clair et est Probablement dépendant de leurs caractéristiques. De plus, il reste aussi à déterminer, en cas de pénétration, si les nanoparticules restent localisées dans le derme ou s'ils transloquent par le sang ou encore les nerfs sensitifs.

B- Distribution

Une fois absorbé, il est possible que certains NPS transporté se retrouvent dans le sang après avoir franchi les mécanismes de protection respiratoire, cutanée ou digestive et distribué rapidement dans tous les organes (principalement le foie et les reins), donc stockées à l'intérieur.

L'oxyde de fer a aussi la capacité de traverser la barrière placentaire, parce que ultra fine **(Mavon et *al*., 2007).**

C- Métabolisme

La métabolisation de L'oxyde de fer passe par des réactions d'oxydation et de méthylation, jusqu'à obtention de métabolites **(Mavon et *al*., 2007).**

D- Elimination

- excrétion sans modification aves le changement de gaz (respiration).
- La composé soluble dans l'eau donc excrétion urinaire **(Mavon et *al*., 2007).**

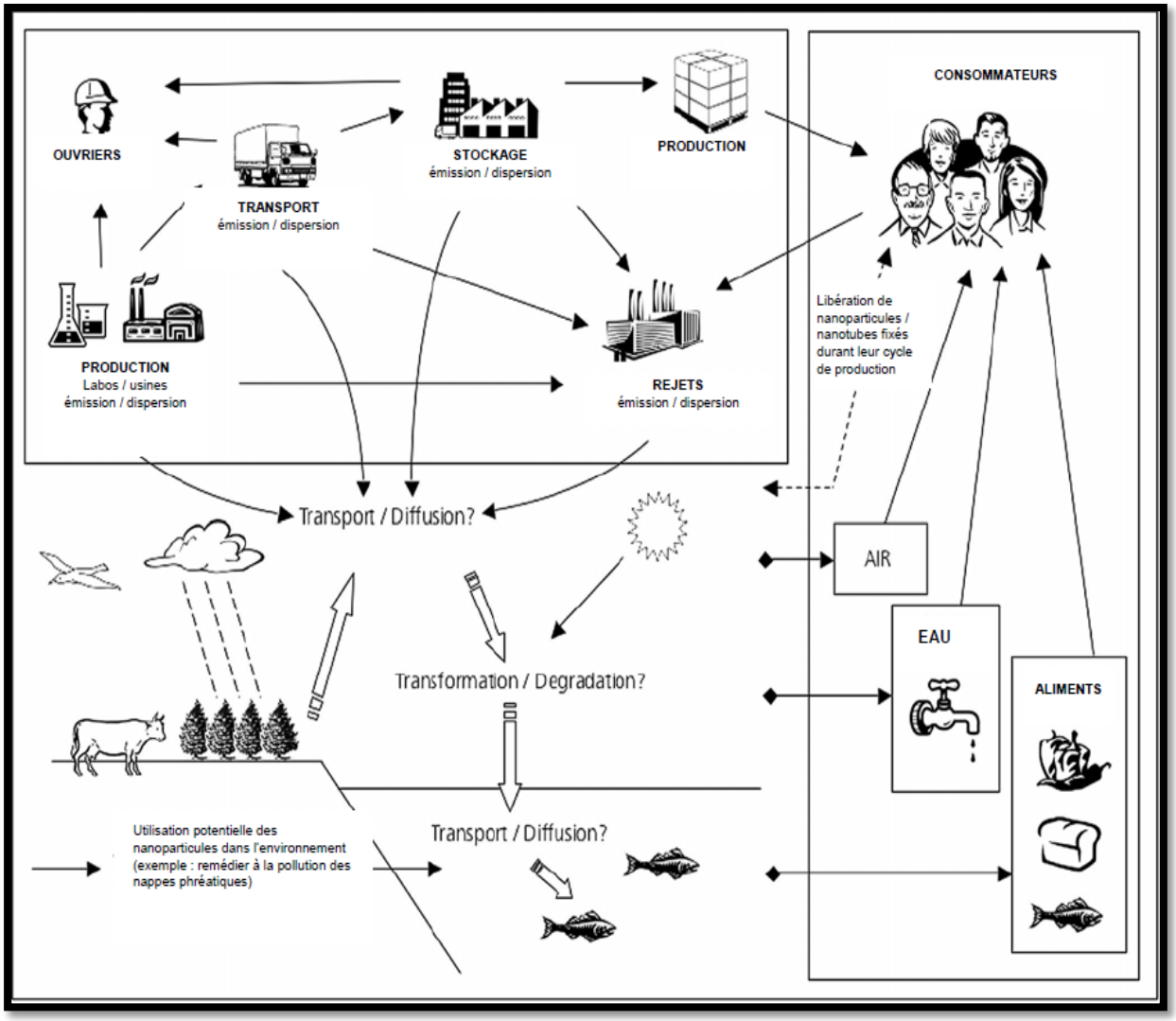


Figure (11) : Les voies d'exposition **(Carles, 2011)**.

5.2. Toxicité d'oxyde de fer

Ne connaissant pas le degré d'exposition de l'homme et l'animal aux nanoparticules d'oxyde de fer, il est difficile de quantifier et de connaître la nature des effets sur la santé humaine. Cependant des effets sont à prévoir si on se fie aux données complémentaires obtenues par les études *in vivo* déjà réalisées et les études épidémiologiques sur l'impact des particules ultrafines de l'air et des aliments sur la santé humaine **(Peters et *al*., 1997).**

Ainsi plusieurs études montrent que de fortes concentrations en particules fines ont un impact à court terme sur l'état de santé en (fig.12) particulier en ce qui concerne les problèmes respiratoires et cardiovasculaires.

L'oxyde de fer phagocyté par une cellule peuvent interagir avec les membranes plasmiques et les organites cellulaires.

Des études à plus long terme montrent que l'exposition à de fortes concentrations en particules fines peut conduire à une réduction de l'espérance de vie **(Brunekreef, 1997 ; Maynard et Maynard, 2002).** Les études *in vivo* permettent de déterminer les effets directs des nanoparticules.

Elles montrent que les nanoparticules peuvent être responsables de pathologies, principalement au niveau des organes directement exposés mais aussi dans tous les autres organes. Cependant, il faut noter que la nature et l'intensité des effets dépendent des caractéristiques des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe_3O_4). De plus ces études sont la plupart du temps réalisées avec de fortes concentrations en nanoparticules **(Peters et *al*., 1997).**

Bien que le fer soit un élément essentiel à la vie, une augmentation de sa concentration en milieu cellulaire peut générer la formation de ROS **(Alberts et *al*., 1983).** Elles peuvent amorcer la production d'espèces réactives de l'oxygène (stress oxydant impliquant des radicaux libre et leurs « effets en cascade ») **(Ostiguy et *al*., 2008).**

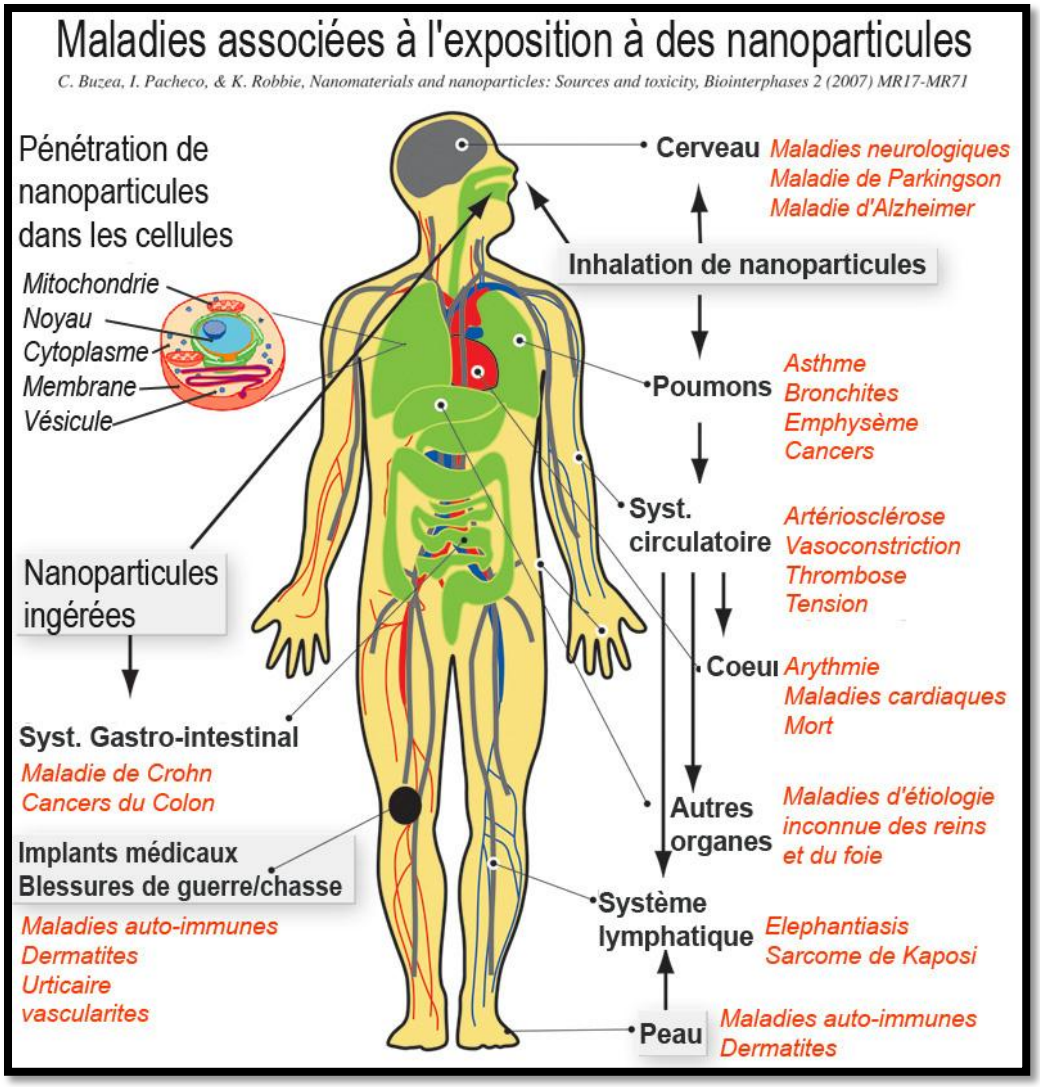


Figure (12) : Les effets toxiques d'oxyde de fer **(Peters *et al.*, 1997).**

6. L'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité : est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie **(Larrey, 2006).**

La toxicité au foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsqu'il y a accumulation de gras dans le foie.

Le foie est un organe important car il permet à notre organisme d'éliminer les substances nuisibles auxquelles nous sommes quotidiennement exposées **(Larrey, 2006).**

7. Signes et Les symptômes d' hépatotoxicité et Insuffisance hépatique

Hépatotoxicité est un terme utilisé pour décrire les dommages causés au foie par certains produits chimiques. Commune coupables derrière cette condition est des médicaments d'ordonnance, les drogues récréatives et même certains suppléments à base de plantes et de vitamines. Il est essentiel de comprendre les signes et les symptômes associés à l'hépatotoxicité, comme pas traitée, elle peut entraîner une insuffisance hépatique **(Larrey, 2006).**

Jaunisse est une maladie qui provoque le jaunissement du blanc des yeux (sclérotiques) ainsi que la peau. Il est le résultat d'une accumulation excessive de bilirubine dans le sang. La bilirubine est un produit chimique brun jaunâtre dans la bile, une substance produite par le foie. Comme le foie perd sa capacité à briser efficacement contre ces produits chimiques, qu'ils stockent dans le corps, qui se traduit par un ictère. Le plus sombre le jaunissement, le pire de l'état du foie. Décoloration de l'urine et des matières fécales présence de bilirubine dans les selles est ce qui lui donne sa couleur sombre. Quand elle n'est pas correctement traitée dans le foie, il peut causer des selles à être de couleur pâle. De plus, cette accumulation de l'excès de bilirubine peut être présente dans d'autres liquides biologiques tels que l'urine. Urine de couleur foncée peut être une indication de l'excès de bilirubine, un signe de dommages au foie **(Larrey, 2006).**

Démangeaisons chroniques de la peau Lorsque le foie humain est compromis, un symptôme commun est extrême démangeaisons et des irritations de la peau. On en sait moins sur les raisons de ce phénomène se produit. Certains spéculent qu'il est le résultat de l'incapacité du foie à filtrer les toxines et les irritants communs qui entrent dans le corps humain. Avec nulle part où aller, ces toxines peuvent parfois s'accumuler dans la peau, provoquant des démangeaisons. Gonflement des jambes et /ou de l'abdomen Dans les cas graves d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique, l'excès de liquide peut s'accumuler dans le corps. Typiquement, ces fluides s'accumulent dans les jambes et provoquer un gonflement, une condition appelée œdème. Ce fluide peut aussi s'accumuler dans l'abdomen, provoquant un gonflement et de la douleur. Lorsque le liquide s'accumule dans l'abdomen, il est connu comme l'ascite. Facile ecchymoses et des saignements Parmi les nombreux emplois le foie est responsable, l'un des plus critiques est la production de protéines qui aident à la coagulation du sang. En

moins de cette protéine est mis à disposition, il devient plus facile pour le corps à devenir meurtri. Saignements de nez fréquents sont souvent un autre symptôme de ce manque de protéines de coagulation **(Larrey, 2006).**