



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed el Bachir el Ibrahimi de -B. B. A –
كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون
Faculté Sciences de la Nature et de la Vie & De la vie et sciences de la terre et de l'univers.
قسم العلوم البيولوجية
Département des Science Biologique



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologique

Spécialité : Toxicologie

Intitulé

**La toxicité des nanoparticules, étude
bibliographique**

Réalisé par :

AMARA Assia

BAATOUCHE Manel

MERAZGUIA Selma

Soutenu le : 25 /06/2023, Devant le jury

		Grade	Affiliation/institution
Président :	M ^{me} . BOUMAIZA Souad	MAA	(Université de BBA)
Examineur:	M ^r . DIAFAT Abdelouahab	MCA	(Université de BBA)
Encadrant :	M ^r . MEZDOUR Hichem	MCB	(Université de BBA)

Année universitaire 2022-2023

Remerciements

Remerciement et Louage au Seigneur des Mondes « ﷻ » le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage et l'opportunité de mener ce travail à terme.

*Les plus vifs remerciements et la profonde gratitude vont bien évidemment à monsieur **Mezdour hichem** pour avoir accepté de nous encadrer. Son dynamisme, sa disponibilité, son aide et ses précieux conseils, nous ont permis d'avancer, il a suivi sans relâche et avec beaucoup d'intérêt le déroulement de ce travail.*

Nous tenons à remercier les membres du jury, M^{me} Boumaiza Souad pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail. On remercie vivement monsieur Diafat Abdelouahab pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous ne pouvons oublier de remercier l'ensemble des enseignants, et des dirigeants de département de Biologie .

Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour la réalisation de notre travail.

Un grand merci à tous.

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance... que j'ai pour mon entourage

A mon premier maître et ami Mohammed Taher

Témoignage des profonds liens qui nous unissent, cher papa à travers ce travail, tu trouveras le fruit de toutes tes peines et tous tes efforts. A ma très chère mère

Je souhaite te présenter ce cadeau spécial, comme une expression de ma profonde gratitude et de l'amour que j'ai dans mon cœur. Tu as toujours été une source de soutien et de motivation pour moi, surtout pendant la préparation de mon mémoire de fin d'études.

A mes frères

A une personne qui m'est chère, une personne dont l'expression reste ineffable, mon frère Abd Elmoumen, Sa femme Hind et sa fille Assinat. Et mon petit frère Abd El Nour.

À ma chère famille Amara.

A ma très chère copine, mon cadeau du ciel IKRAM ZAIDI.

A mes chers Amis

Loubna, Khaoula ,et Mon dentiste chalbabi, et ma sœur Ammari Abla, et mon frère Ammari MAHI. Je tiens à vousremercier du fond du cœur pour votre soutien et votre présence précieuse en cette période difficile.

À mes chers binômes Manel et Selma.

A .ASSIA

Dédicaces

A ma très chère mère

Quoique je fasse ou que je dise ,

Je ne saurai point te remercier comme

*Il se doit . Ton affection me couvre ,ta bienveillance me guide et
ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour
affronter les différents obstacles .*

A mon très cher père

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

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

*A mon cher frère SALEH ,et mes chères sœurs
NOURA ,RAZIKA,IBTISAM,BASMA,IMANE et AHLAM .*

Lumière de ma vie et la famille BAATOUCHE

A mon mari HAITHEM et la famille MESSAOUDI .

Mes sources et mes collègues de travail :

MERAZGUIA SELMA et AMARA ASSIA .

Tous ceux qui m'ont aidé durant ma vie universitaire.

Tous ceux que j'aime

B.MANEL

Dédicaces

A mes parents qui sont la lumière qui a éclairé mon chemin de par leur sacrifice pour cette réussite dans ma vie ,et de m'avoir élevé dans des bonnes conditions et qui m'ont aidé durant toutes les années par leur riche conseils , et leur encouragement .

Mon cher père , رحمة الله ma chère mère que dieu te protège .

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime ,le respect et l'amour que porte je pour vous.

A mon cher frère Mohamed Sghir et ma chère sœur Maroua pour votre soutien et encouragements , vous occupez une place particulièrement dans mon cœur.

A toute ma famille MERAZGUIA pour le soutien et le dévouement dont vous m'avez fait preuve le long de mes études je leurs souhaite que du bonheur et de la réussite durant toute leurs vie.

A mes ami(e)s

A tous ceux ou celles qui me sont chers ,et qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je cite particulièrement mes chères trinome Manel et Assia.

M. SELMA

Table des matières

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Introduction.....01

CHAPITRE I : Généralités sur les nanoparticules

1. Définition.....	03
1.1. Origines des nanoparticules.....	03
1.1.1. Les nanoparticules d'origine naturelle	03
1.1.2. Les nanoparticules anthropique.....	04
2 .Historique des nanoparticules.....	05
3. Les types des nanoparticules.....	06
3.1.Nanoparticules à base de carbone	06
3.2.Fullerènes.....	07
3.3.Nanotubes de carbone.....	07
3.4.Nanofibre de carbone	09
3.5.Le noir de carbone.....	10
3.6.Nanoparticules inorganique	11
3.6.1. Les oxydes métalliques.....	11
3.6.2 Les points quantiques.....	11
3.7. Nanoparticules organique	12
3.7.1. Les polymères organique	12
3.7.2. les nanoparticules d'inspiration biologique.....	13

CHAPITRE II: Toxicité des Nanoparticules

1.Toxicité des nanoparticules	13
1.1.Les paramètres qui influencent la toxicité des NPs.....	13
1.2.Exposition et devenir des nanoparticules dans l'organisme.....	15
1.3.Voies respiratoires et cutanées	18
1.4.Gastro-intestinal, circulatoire et voie immunologique	19
1.5.Tractus neurologique	19

1.6. Translocation.....	20
2. Dans la toxicité des nanoparticules étiologie et mécanisme	22
2.1. Stress oxydatif	22
2.2. Génotoxicité	23
3. Mécanisme d'action de certains types de NPs.....	24
3.1. Le fullerène.....	24
3.2. Les voies de pénétration.....	24
3.2.1. Pénétration cutanée.....	25
3.2.2. Administration.....	25
3.2.3. Absorption pulmonaire	26
3.3. Mécanisme de toxicité des fullerènes.....	26
3.4. Mécanisme d'action de CNT et CNF.....	28
3.4.1. Voies toxicologique des CNT.....	29
3.4.1.1. Stress oxydatif.....	29
3.4.1.2. Génotoxicité.....	29
3.5. Toxicité des nanoparticules des métaux et d'oxydes métalliques.....	31
3.5.1. Le dioxyde de titane	31
3.5.2. Platine	33
3.6. Mécanismes d'action des polymères organique.....	34
3.7. Mécanisme d'action des nanoparticules d'inspiration biologique.....	35
3.8. Mécanisme d'action des points quantique.....	36
3.9. Mécanisme d'action de noir de carbone.....	37

CHAPITRE III: Modèle expérimentaux et détection de la toxicité des NPs

1. Nanotoxicologie expérimentale/ Approches empiriques.....	39
1.1 Modèles invitro.....	39
1.1.2. Principaux paramètres biologique considérés.....	41
1.2. Modèles invivo.....	43
1.2.1. Faibles doses / Exposition chronique.....	47
1.3. Modèle insilico.....	48
2. Diagnostique.....	50

Conclusion	51
Références bibliographique.....	52
Résumé	69

Liste des abréviations

NPs : Nanoparticules

INP :Nanoparticule inorganique

AuNPs: Nanoparticules d'or.

ADME : Absorption .Distribution.Métabolisme.Excrétion.

BAL : Lavage broncho-Alvéolaire.

BHE : Barrière Hémato encéphalique NPs: Les nanoparticules .

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.

CL50 : Concentration létale.

CNF : Les nanofibres de carbone.

LOEC : Concentration la plus faible qui provoque la mort.

MDA : Malondialdéhyde

MN : Micronoyaux.

MWCNT : Les nanotubes de carbone multi-paroi.

NOEC : Concentration maximale qui n'a aucun effet observé.

NTC : Nanotube de carbone.

PAA : Les polyacrylamides

PEG : Les polyéthylènes glycols.

PQ : Point quantique.

PVC : Les polychlorures de vinyle.

QSAR : Structure quantitative activité relation.

ROS : Espèces réactives de l'Oxygène.

RPE : Résonance paramagnétique électronique.

SAEC : Les petites cellules épithéliales des voies respiratoirehumaines.

SWCNT : Les nanotubes de carbone à paroi- unique.

TEM : Transporteurs membranaires.

UVA : Lumière ultraviolet A.

3D : Structure tridimensionnelle.

Liste des figures

Chapitre I : Generalité sur les nanoparticules

Figure-1 : Gamme de tailles des nanoparticules comparées à celles des principales structures chimiques et biologiques	04
Figure-2 : Représentation schématique du fullerène C 60	07
Figure-3 : La structure d'un nanotube de carbone est constituée d'un ou plusieurs feuillets de graphène enroulés (cnano-rhone-alpes.org).....	08
Figure-4 : nanofibre de carbone	10
Figure-5 : nanoparticule de noir de carbone	10
Figure-6 : représentation schématique et visuelle d'un point quantique.....	12

Chapitre II : Mécanisme de toxicité des nanoparticules

Figure-7 : Toxicocinétique et dynamique des nanoparticules.....	16
Figure-8 : La corrélation entre la toxicité des NP et leurs propriétés physico-chimique.....	17
Figure-9 : Source de nanoparticules et leurs voies d'entrée dans le corps humain	17
Figure-10 : Les voies de translocation des nanoparticules à l'intérieur du corps humain.....	21
Figure-11 :Mécanisme de toxicité des nanoparticules médié par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).....	23
Figure-12 : Voies de pénétration et principales maladies associées à l'exposition aux nanoparticules, selon les résultats d'études épidémiologiques et cliniques	38

Chapitre III : modèle expérimentaux et détection de la toxicité des NP

Figure-13 : La surveillance biologique des nanomatériaux dans les échantillons humains pourrait combler une lacune et aider à mieux comprendre la relation entre l'exposition aux nanomatériaux et les effets nocifs grâce à l'analyse des deux biomarqueurs.	47
---	-----------

Introduction

Le préfixe « nano » a trouvé au cours de la dernière décennie une application toujours croissante à différents domaines du savoir.

Les nanosciences, les nanotechnologies, les nanomatériaux ou la nanochimie ne sont que quelques-uns des nouveaux termes nano-contenant qui apparaissent fréquemment dans les rapports scientifiques, dans les livres populaires ainsi que dans les journaux et qui sont devenus familiers à un large public, même des non-spécialistes. Ce préfixe vient du latin *nanus* signifiant littéralement nain et, par extension, très petit (**Hahens *et al.*, 2007**).

La nanotechnologie est la science du petit; le tout petit. C'est l'utilisation et la manipulation de la matière à petite échelle. À cette taille, les atomes et les molécules fonctionnent différemment et offrent une variété d'utilisations surprenantes et intéressantes. Les études sur les nanotechnologies et les nanosciences ont émergé rapidement au cours des dernières années dans un large éventail de domaines et de produits. Il offre des opportunités au développement de matériaux, y compris ceux destinés à des applications médicales, là où les techniques conventionnelles peuvent atteindre leurs limites. La nanotechnologie ne doit pas être considérée comme une technique unique qui affecte des domaines spécifiques. Bien que souvent qualifiée de « petite science », la nanotechnologie signifie simplement de très petites structures et produits. Les caractéristiques à l'échelle nanométrique sont souvent incorporées dans des matériaux à large utilisation (**Hahens *et al.*, 2007**).

Les NP présentent des propriétés différentes selon leur taille et leurs fonctionnalités de surface (**Gwinn *et al.*, 2006**). La petite taille et la grande surface expliquent l'utilisation intensive des NP dans divers domaines tels que les cosmétiques, l'électronique et à la fois le diagnostic et applications médicales thérapeutiques (**Missaoui *et al.*, 2018**).

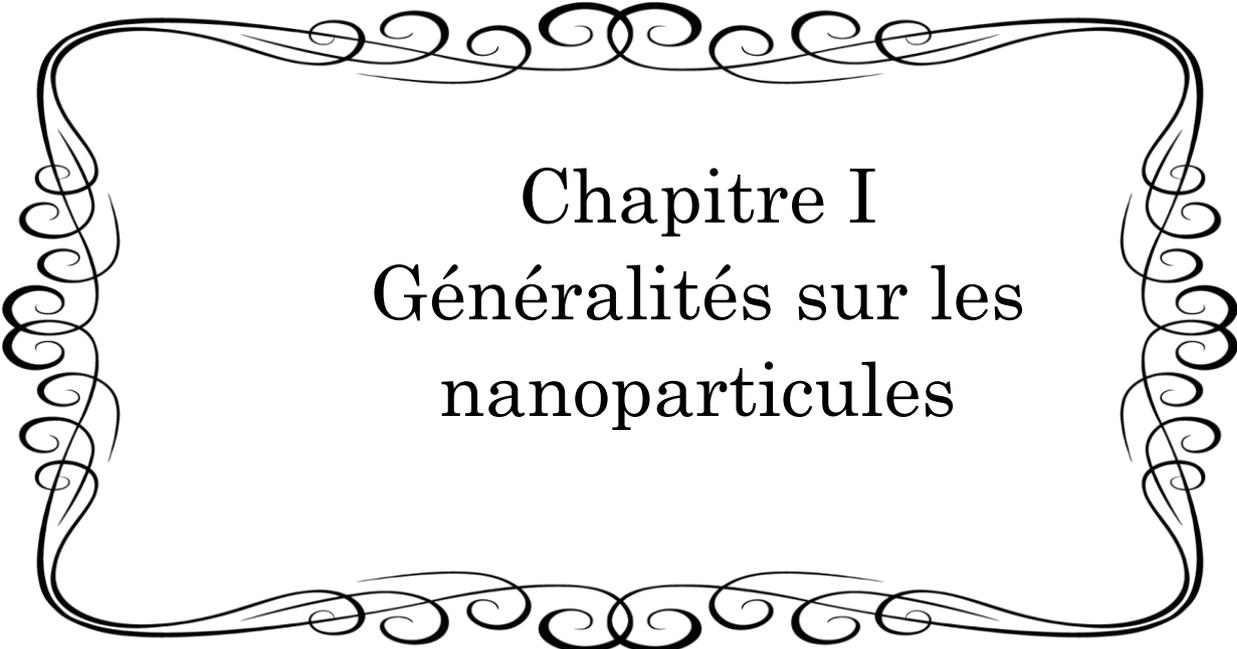
Le développement et l'utilisation des nanoparticules dans divers procédés industriels et domestiques ont extrêmement augmenté au cours de ces dernières années. Ils sont employés dans de nombreux domaines très variés, tels que la médecine, la biologie, la chimie, l'électronique, l'informatique, la mécanique et l'ingénierie. Leurs propriétés physico-chimiques exceptionnelles et leurs tailles

nanométriques offrent des possibilités illimitées de progrès scientifiques et technologiques révolutionnaires, elles sont principalement présentes dans plus de 1800 produits de consommation courante (**Aguilar, 2013 ; Bour, 2015 ; Xiao et al., 2008**).

Cependant, l'utilisation croissante de ces matériaux relève aujourd'hui de nombreuses questions et inquiétudes en raison d'un grave manque d'informations sur leurs toxicité sur la santé humaine et l'environnement (**Sajid et al., 2015**). Les raisons de cet intérêt scientifique étant la méconnaissance des interactions entre ces nanoparticules et les systèmes biologiques, les risques pour la santé sont donc encore difficile à évaluer (**Tripoli, 2013**). La peau humaine, les poumons et le tractus gastro-intestinal sont en contact permanent avec l'environnement. Alors que la peau est généralement une barrière efficace contre les substances étrangères, les poumons et le tractus gastro-intestinal sont plus vulnérables. Ces trois voies sont les points d'entrée les plus probables pour les nanoparticules naturelles ou anthropiques. Les injections et les implants sont d'autres voies d'exposition possibles, principalement limitées aux matériaux manufacturés. En raison de leur petite taille, les nanoparticules peuvent passer de ces portes d'entrée aux systèmes circulatoire et lymphatique, et finalement aux tissus et organes du corps. Certaines nanoparticules, selon leur composition et leur taille, peuvent produire des dommages irréversibles aux cellules par stress pathologique oxydatif ou/et lésion des organites (**Nel et al.,2009**) .

De plus l'exposition à certaines nanoparticules est même associée à la survenue de maladies auto-immunes telles que : le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie et la polyarthrite rhumatoïde .(**Kao et al.,2012**).

Cette mise au point, basée sur une documentation riche et actualisée, a pour objectif de découvrir les différents types de nanoparticules et leurs mécanismes de toxicité pour mieux comprendre et cerner leur gravité. Maitriser ces aspects est à la fois essentiel pour évaluer les risques pour la santé humaine et aussi pour mettre en place des mesures de gestion appropriées lors de l'utilisation de ces nanoparticules dans les différents domaines.



Chapitre I
Généralités sur les
nanoparticules

1. Définitions

La nanoscience est une branche de la science qui comprend la étude des propriétés de la matière à l'échelle nanométrique, et se concentre en particulier sur les propriétés uniques, dépendantes de la taille, des matériaux à l'état solide . La nanotechnologie est la branche qui comprend la synthèse, l'ingénierie, et l'utilisation de matériaux dont la taille varie de 1 à 100 nm, appelés nanomatériaux (figure 01). La naissance des concepts de nanosciences et de nanotechnologies est généralement liée à la célèbre conférence du lauréat du prix (**Nobel ,2022**).

Les nanoparticules sont constituées de plusieurs atomes métalliques. La plupart des nanoparticules sont des agrégats de petites molécules ou d'atomes (**Belfannache, 2011**). Elles peuvent être dispersées dans l'eau (« hydrolats ») ou des solvants organiques (« organosols »), selon les conditions de préparation et les constituants des particules. Elles sont utilisées dans divers domaines allant du biomédicale, électronique, textile, cosmétique, revêtement, à celui des catalyseurs. Les propriétés des certaines nanoparticules (NPs), en particulier métalliques (**Yeh et al.,2012**), comme leur surface/volume élevé, stabilité, excellente biocompatibilité (**Khlebtsov et al.,2011**) et la facilité de fonctionnalisation les rendent très attractives pour des applications biomédicales. (**Llevot et al.,2012**) (**Dykman et al.,2012**). Parmi elles, les nanoparticules d'or (AuNPs) sont explorées intensivement pour leur inertie et cytotoxicité faible (**Tiwari et al.,2011**).

1.1. Origines des nanoparticules

Les nanoparticules (NPs), également appelées « particules ultra- fines », sont présentes de manière ubiquitaire dans l'environnement. On peut les classer en deux catégories selon leurs origines :

1.1.1. Les nanoparticules d'origine naturelle

Une quantité très important des NPs présentes dans l'environnement a une origine naturelle, malgré que la quantité des NPs anthropique soit plus élevé que celle d'origine naturelle (**Klaine et al., 2008**). Les NPs qui se retrouvent dans l'atmosphère proviennent des éruptions volcaniques, de feux de forêts, de grands déserts de la Terre et leurs tempêtes de sable, de la désintégration de météorites ou encore de

l'accumulation de poussières cosmiques (**Lungu *et al.*, 2015**). Les NPs dans les systèmes aquatiques, les sols et les sédiments, ainsi que les particules dont la taille est comprise entre 1 nm et 1 μm , sont appelées colloïdes, ils comportent des molécules organiques (les acides humiques), des protéines et des composés organiques (des oxydes et hydroxydes de fer). Leur petite taille leur confère une forte réactivité de surface et par conséquent, un fort pouvoir de liaison aux contaminants de natures variées (**Buff *et al.*, 2012**).

1.1.2. Les nanoparticules anthropogéniques

Les nanoparticules peuvent être directement émises par la combustion, processus qui inclue à la fois des sources fixes et mobiles. Ils peuvent se former dans l'atmosphère par réaction et/ou nucléation de précurseurs de vapeur ou par décomposition radioactive (**Kulmala *et al.*, 2003** ; **Kulmala *et al.*, 2004**).

Les NPs sont générées involontairement par : Les Gaz d'échappement des engins à combustion, les activités culinaires (cuisson d'aliments), les activités de nettoyage, la combustion de bougies, les fumées de cheminées. Avec les récents progrès de la nanotechnologie, la présence et les émissions potentielles des nanoparticules manufacturées sont devenues un problème émergent (**Aschberger *et al.*, 2011**).

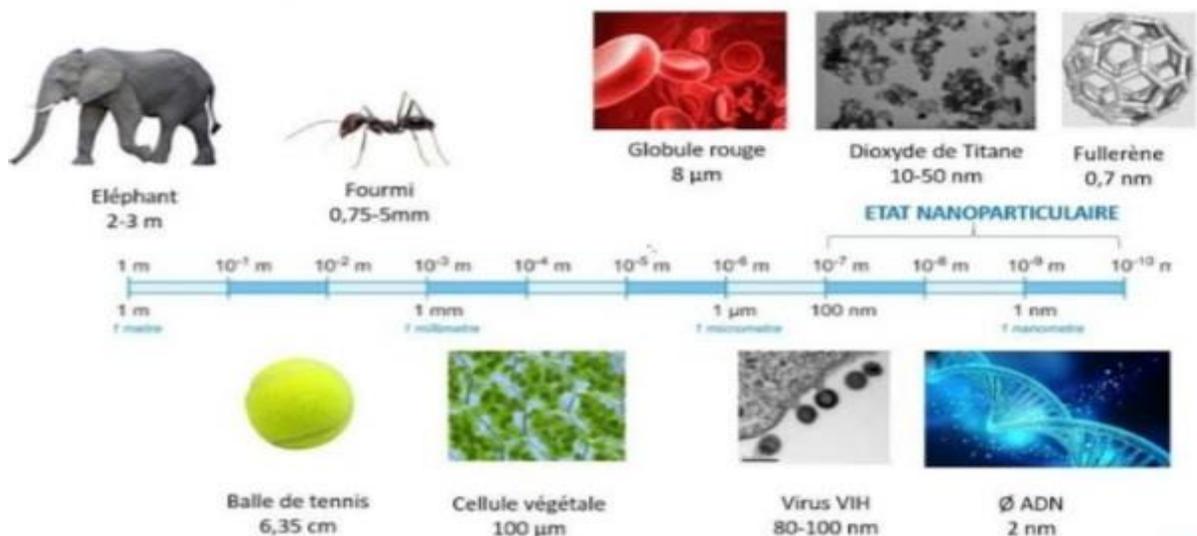


Figure 1 : Gamme de tailles des nanoparticules comparées à celles des principales structures chimiques et biologiques (**Belfennache, 2012**).

2. Historique

Les nanoparticules sont considérées comme une découverte du XXe siècle, mais un bref aperçu du domaine révèle que les artisans de Mésopotamie utilisaient des matériaux finement divisés de ce type dès le IXe siècle, pour obtenir un effet scintillant à la surface des récipients en céramique.

L'homme exploitait déjà le renforcement de la matrice céramique en incluant des nanofibres d'amiante naturelles il y a plus de 4 500 ans (**Heiligtag et al., 2013**). Les anciens Égyptiens utilisaient également les NPs il y a plus de 4000 ans, basés sur un procédé de synthèse des NPs PbS de diamètre ≈ 5 nm pour teinture capillaire (**Walter et al., 2006**). De même, le « bleu égyptien » fut le premier pigment synthétique préparé et utilisé par les Égyptiens à l'aide d'un fritté de verre nanométrique et de quartz vers le 3ème siècle ap. J.-C (**Johnson et al., 2013**). Le bleu égyptien représente un mélange multiforme de $\text{CaCuSi}_4\text{O}_{10}$ et SiO_2 (verre et quartz).

Dans les anciennes régions géographiques de l'Empire romain, notamment l'Égypte, la Mésopotamie et la Grèce, l'utilisation intensive du bleu égyptien à des fins décoratives a été observée pendant des explorations archéologiques.

La synthèse des NPs métalliques par voie chimique remonte aux 14e et 13e siècles avant J.-C. lorsque les Égyptiens et les Mésopotamiens ont commencé à fabriquer du verre en utilisant des métaux, qui peuvent être cités comme le début de l'ère des nanoparticules métalliques (**Schaning et al., 2015**).

Au Moyen Âge et à la Renaissance, la production de films métalliques scintillants a conduit à l'émergence des méthodes de fabrication et de revêtement des surfaces, qui s'est alors développées dans divers centres d'Extrême-Orient ou d'Europe. À la Renaissance et plus tard, le développement des arts visuels (peinture en particulier) et les méthodes d'impression et de gravure ont contribué à la technique de production de fines poussières inorganiques et organiques, de particules de taille proche des nanoparticules et des dispersions stables dans différents solvants, utilisées comme colorants ou encre (**Radu et al., 2004**).

3. Les types des NPs

Il existe plusieurs types des nanoparticules, dont ;

3.1. Nanoparticules à base de carbone

Le carbone a joué un rôle central dans le développement de la civilisation humaine sur Terre. Lorsqu'il est combiné avec d'autres matériaux, il crée des liaisons d'une résistance inégalée.

Différentes méthodes de synthèse ont conduit au développement d'une grande variété de carbone- nanomatériaux à base de nanomatériaux au cours des dernières décennies. En raison de leur forme inhabituelle et qualités variées, ils ont trouvé une application dans de nombreux secteurs différents. Nanomatériaux à base de carbone ont plusieurs utilisations potentielles, notamment le stockage et la production d'énergie, Traitement de l'eau et des eaux usées et applications biologiques. Il existe plusieurs allotropiques formes que le carbone peut prendre. Le diamant, le graphite et le buckminsterfullerène en sont tous des exemples des allotropes. Le graphite possède la stabilité thermodynamique la plus élevée de tous.

En raison de sa conductivité élevée, il peut être utilisé dans une variété d'applications électroniques, y compris les batteries, les électrodes, les panneaux solaires, etc. Le graphite est composé de feuilles empilées de graphène. Le graphène est un nouveau type de carbone constitué d'une seule couche d'atomes disposés en nid d'abeilles sur une feuille bidimensionnelle. C'est assez utile comme élément de base dans la création d'autres formes de nanoparticules de carbone (**Smith et al.,2019**) en raison de sa haute force. Les nanotubes de carbone sont une autre nouvelle forme de carbone (CNTs). Bien que les CNTs, les fullerènes et le graphène sont tous synthétisés de différentes manières, leurs propriétés physiques et les propriétés chimiques sont liées. Le développement de dérivés et de composites à base sur les fullerènes est la plus farfelue car ce sont les plus anciennes connues. Malgré cela, les CNTs et le graphène ont un vaste potentiel pour des études plus approfondies et s'avèrent

prometteurs en tant qu'alternatives viables dans un large éventail de domaines. Le charbon actif s'est avéré être un excellent adsorbant une grande variété d'applications, y compris l'adsorption, la séparation, les procédés catalytiques et beaucoup plus (**Li et al.,2015**).

3.2. Fullerènes

Le fullerène de Buckminster, l'un des fullerènes les plus remarquables et les plus largement appliqués, est le C₆₀.(**figure 02**).

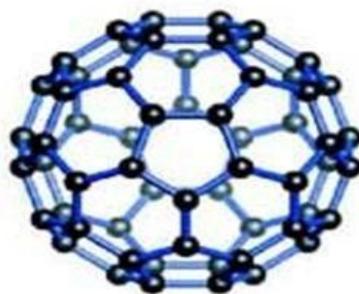


Figure -2 : Représentation schématique du fullerène C₆₀ (**Claude., et al., RAPPORT R646**)

La disposition en cage de ses 60 atomes de carbone (chacun avec 3 liaisons) lui donne une forme ressemblant à celui d'un ballon de football (**Li et al.,2015**). Dans la construction C₆₀, 20 hexagones et 12 pentagones sont utilisés. La stabilisation de la résonance et la symétrie icosaédrique sont deux propriétés qui sont bien établies pour cette structure. En raison de son ensemble distinctif de caractéristiques physico-chimiques, il trouve une application dans le domaine de la science des matériaux. Nanostructures à base de C₆₀, y compris nanorods, nanotubes et nanosheets, ont récemment trouvé une large utilisation dans de nombreux domaines de nanosciences et nanotechnologies. C₆₀ est polyvalent et peut être utilisé pour accélérer les réactions d'un large éventail de composés de différentes manières (**Coro et al.,2016**). En raison de ses qualités uniques, il peut être intégré dans des systèmes pour améliorer des comportements spécifiques. Le C₆₀ peut subir des manipulations et synthèses de matériaux polymères destinés à être utilisés dans des applications environnementales par des transformations covalentes, endohédriques et supramoléculaires.

3.3. Nanotubes de carbone (CNT)

Les nanotubes de carbone (CNTs) sont une forme hautement adaptable de l'allotrope de carbone. Il est conçu et construit à partir de feuilles de graphène enroulées et a une structure qui est à la fois cylindrique et tubulaire et long. Les nanotubes de carbone multi-parois (MWCNT) sont éés par de nombreux nanotubes concentriquementimbriqués tandis que les nanotubes de carbone à paroi unique (SWCNT) sont constitués d'une seule couche d'atomes de carbone. Les SWCNT ont un maximum diamètre de 3 nm, mais les MWCNT peuvent être supérieurs à 100 nm. La résistance mécanique de MWCNT est supérieur à celui des SWCNT en raison de la présence de plusieurs couches de atomes de carbone. Par rapport aux métaux communs tels que le fer et l'acier, les CNTs ont été trouvé pour avoir une résistance à la traction et un module de Young significativement plus élevés (**Kaur *et al.*,2018**). Les SWCNT sont bien adaptés à une utilisation en tant que capteurs en raison de leurs remarquables propriétés de torsion. En raison de leur grande durabilité, les MWCNT trouvent une application dans la recherche sur les composites. mécanique, électrique,des applications chimiques et biologiques des CNTs ont été rapportées (. **Kong,2014**).

Électrochimique et applications de stockage d'énergie, microélectronique sous vide et émission de champ d'électrons systèmes, dépendent fortement des CNTs. En raison de leur forme uniforme et de leur précision extrême, ils sont supérieurs dans l'industrie électrique. L'hydrogène est également stocké dans les CNTs. À cause de leur capacité d'absorption exceptionnelle, elles sont idéales pour cet usage. Les nanotubes de carbone (CNTs) sont fréquemment employé comme matériau de remplissage et de renfort dans les composites mécaniques pour le but d'abaisser le poids global (**Bokobza *et al.*,2006**).

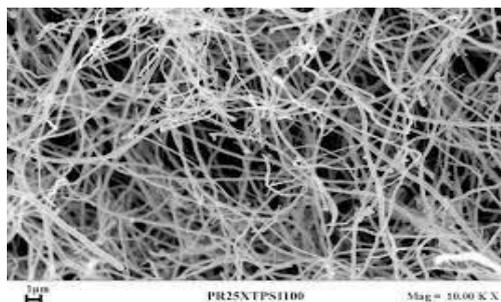


Figure -3 : La structure d'un nanotube de carbone est constituée d'un ou plusieurs feuillets de graphène enroulés (cnano-rhone-alpes.org). (**Eklund et al., 2007**).

3.4. Nanofibre de carbone (CNF)

Les nanofibres de carbone (CNFs) sont des nanofibres à noyau creux constituées soit d'un seul couche de graphite ou deux couches de graphite disposées parallèlement ou selon un angle par rapport à l'axe de la fibre de degrés (**Feng et al.,2014**). Les couches adjacentes sont empilées dans une variété de configurations, telles que parallèle, tasse empilée et semblable à du bambou (**Endo et al.,2001**). Dans le cas des CNFs, les couches de graphène sont superposées la forme de cônes, de coupelles ou de plaques pour former des nanostructures sphériques. Les CNTs sont cylindriques les nanotubes de carbone (CNFs), qui sont générés lorsque des CNFs contenant du graphène sont enroulés en haut. Comme les CNTs ont des diamètres plus petits, des densités plus faibles et de meilleures qualités mécaniques (en raison de moins de défauts microstructuraux) (**Al-Saleh et al .,2011**), les CNFs ont reçu moins d'attention. En revanche aux CNTs, cependant, les CNF sont des substituts idéaux en raison de leur faible coût et grande disponibilité (**Al-Saleh,M,H et al .,2011**). Le mécanisme de développement des fibres de carbone et les paramètres qui régulent leur forme est d'une importance critique (**Endo et al.,1991**). en raison de leur diffusion industrielle les usages. En outre, les CNFs peuvent être étudiés et testés dans le but d'appliquer l'information apprise aux CNTs coûteux en raison de leur coût de synthèse peu coûteux. Les MWNT ont un coût de fabrication deux à trois fois supérieur aux CNFs tandis que les SWNT sont beaucoup plus coûteux à fabriquer. La recherche de nouvelles méthodes de fabrication devrait conduire à des réductions supplémentaires du coût de fabrication déjà faible (**Al-Saleh,M,H et al .,2009**). Les CNFs ont trouvé plus d'utilisations en raison de leurs propriétés uniques. Les scientifiques utilisent maintenant couramment les CNFs dans la fabrication de matériaux composites qui surpassent largement les matériaux de pointe (**Linares,A et al.,2008**).

En raison de leurs qualités électriques, thermiques et mécaniques uniques, les CNFs ont beaucoup attiré d'intérêt. Ces CNFs sont utilisés dans les applications électriques car ils nécessitent moins de charge pour obtenir les conductivités électriques requises. La structure des CNFs est déterminée par la méthode de synthèse (catalyseurs, charge, etc.) et les méthodes de post-traitement (**Tibbetts *et al.*,2007**),(**Martin-Gullon *et al.*,2006**). toutes deux qui influencent les caractéristiques des CNFs.

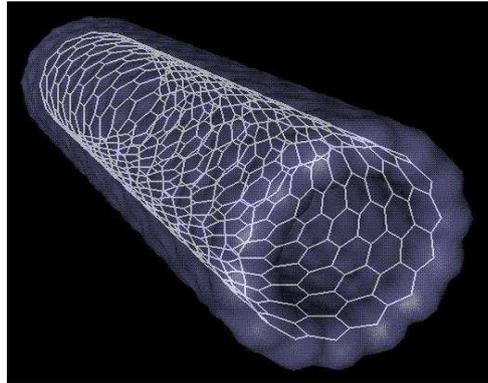


Figure –4 : nanofibre de carbone (**Liberata *et al.* ,2006**) .

3.5. Le noir de carbone

Le noir de carbone est constitué de matériel graphitique partiellement amorphe dont une fraction substantielle des particules élémentaires est de dimension nanométrique, généralement de 20 à 70 nm. Ces particules, majoritairement sphériques, sont liées en agrégats qui interagissent fortement entre eux pour former des agglomérats pouvant atteindre 500 nm. Ces derniers sont souvent commercialisés sous forme de pastilles ou de blocs et sont utilisés en très grands volumes depuis plusieurs décennies, principalement comme pigments et agents de renforcement dans le caoutchouc, notamment pour les pneus. Cette technologie étant bien connue, elle ne sera que très sommairement couverte dans le présent document (**Binet *et al.* .2020**).

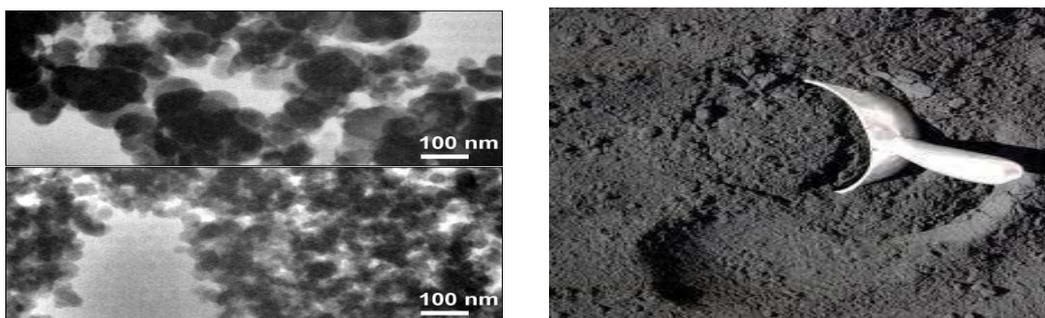


Figure -5 : nanoparticule de noir de carbone(**Claude *et al.*, 2006**).

3.6. Nanoparticules inorganique

3.6.1. Les oxydes métalliques

Plusieurs oxydes métalliques de dimensions nanométriques ont été créés mais les plus courants, car produits à grande échelle, sont probablement la silice, l'oxyde de titane et l'oxyde de zinc. Ils sont utilisés tels quels ou enrobés, principalement dans le domaine de la rhéologie, des plastiques et du caoutchouc en tant qu'agents actifs et d'additifs (SiO_2), des crèmes solaires (TiO_2 , ZnO) et de pigments pour la peinture (TiO_2). Différents oxydes métalliques sont apparus sous formes variées : nanotubes, nano-tiges, nano-flocons, etc. En outre, certaines structures démontrent des propriétés intéressantes pour des applications virtuelles dans des domaines comme les senseurs, l'optoélectronique, les transducteurs, la médecine, ... D'autres oxydes métalliques sont également produits dont les oxydes de cérium, de fer, de cuivre, de zirconium, d'aluminium, de nickel, d'antimoine, d'yttrium, de baryum, de manganèse de même que des nano-argiles (**ICON, 2008**).

3.6.2. Les points quantiques

Important domaine de recherche depuis une quinzaine d'années, les points quantiques sont typiquement composés de combinaisons d'éléments des groupes II et IV ou des groupes III et V du tableau périodique. 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 points quantiques, qui peuvent varier de 1 000 à 100 000, n'en font ni une structure solide étendue ni une entité moléculaire (Aitken *et al.*, 2004). Avec des dimensions plus petites que le rayon d'exciton de Bohr, ils démontrent des propriétés optiques et électroniques uniques à des dimensions d'environ un à dix nm de diamètre. À cause de leur confinement quantique, ils peuvent, par exemple, absorber la lumière blanche ou ultraviolette et la réémettre à une longueur d'onde spécifique quelques nanosecondes plus tard (Aitken *et al.*, 2004). En fonction de la composition et de la dimension du point quantique, la lumière émise pourra varier du bleu à l'infrarouge proche. La flexibilité des points quantiques et les propriétés optiques associées permettent d'envisager des applications dans des domaines tels que le codage optique multi-couleurs dans l'étude d'expression génétique, dans des écrans à haute résolution et à haute vitesse et en imagerie médicale. Leur important rapport surface/volume permet de les conjuguer aux anticorps, à des protéines et à des oligonucléotides (Michalet *et al.*, 2005). Plusieurs points quantiques sont modifiés afin d'en produire des vecteurs de médicaments, des outils diagnostics ou des piles solaires non-organiques (Akerman *et al.*, 2002; Michalet *et al.*, 2005).

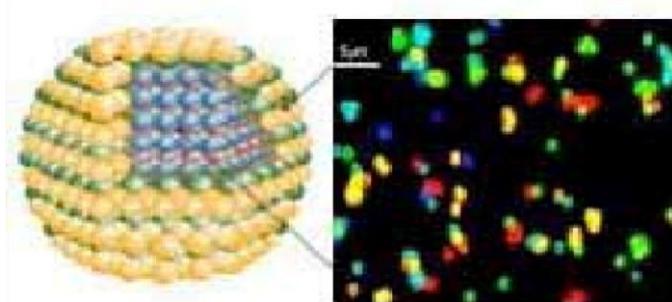


Figure -6 : Représentation schématique et visuelle d'un point quantique (Claude, *et al.*, 2006).

3.7. Nanoparticules organique

3.7.1. Les polymères organiques

De nombreux polymères organiques courants peuvent être produits dans des dimensions nanométriques. Le chlorure de polyvinyle ou le latex ainsi produits, par exemple, peuvent être, dans certaines conditions, solubilisés ou modifiés chimiquement. Plusieurs de ces polymères organiques sont à même d'être préparés sous forme de nanofils, donnant lieu à leur utilisation dans l'élaboration de systèmes d'ultrafiltration en

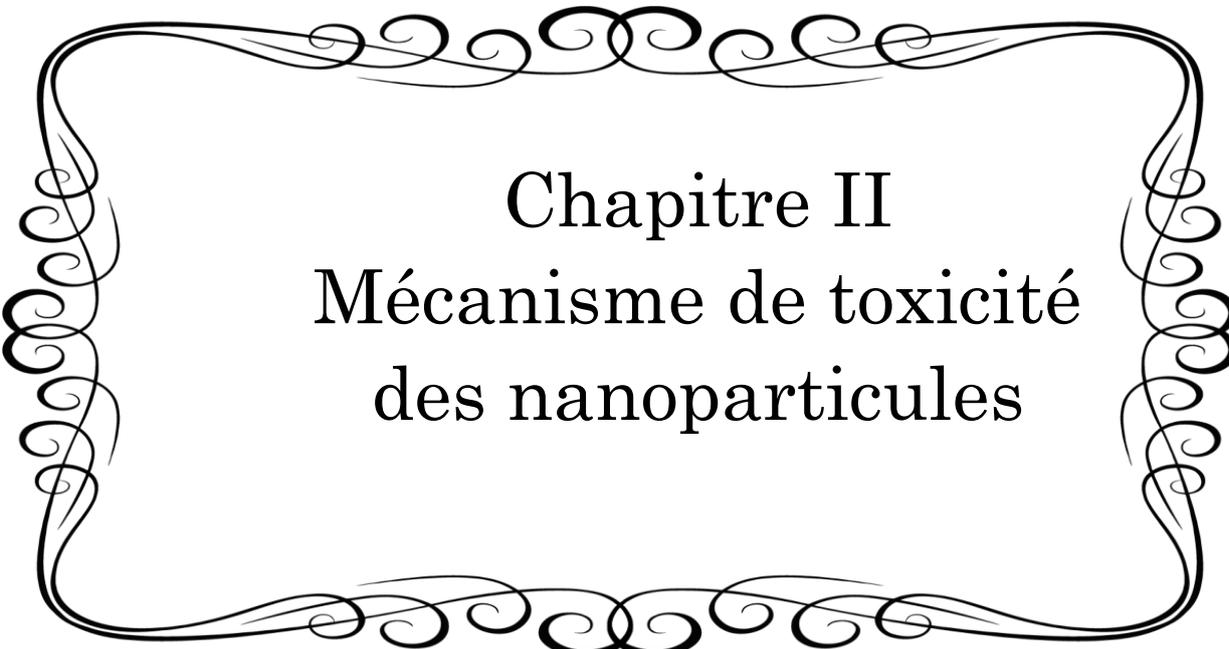
phase liquide ou gazeuse, ou comme senseurs notamment. Certaines nanofibres organiques biodégradables pourraient être utilisées en médecine pour la réingénierie tissulaire, la régénération osseuse ou encore pour contrôler le relargage de médicaments. De nouvelles structures ont également été synthétisées comme les dendrimères qui représentent une nouvelle classe de polymères à structure contrôlée et de dimensions nanométriques.

Ces dendrimères sont des macromolécules tridimensionnelles synthétiques élaborées à partir d'un monomère, déployant et multipliant de nouvelles branches par paliers successifs, jusqu'à constitution d'une structure symétrique synthétisée (ICON, 2008). Ils sont considérés comme des éléments de base pour la synthèse à grande échelle de nanostructures organiques et inorganiques de dimensions de moins de 100 nm et laissent entrevoir 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 qu'ils peuvent être conçus hydrophiles ou hydrophobes, leur utilisation peut être très diversifiée. Avec différents groupements réactifs de surface, on envisage notamment s'en servir abondamment dans le domaine médical et biomédical comme moyen d'acheminer des médicaments, des nutraceptiques, comme thérapies, pour des bio-essais ou encore comme agents de contraste en imagerie (ICON, 2008; Tomalia, 2004). Compatibles avec les structures organiques telles l'ADN, ils peuvent de plus 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). On anticipe par ailleurs leur utilisation comme encre, comme agent de chélation métallique dans les résines échangeuses d'ions, dans les recouvrements, les cosmétiques ou encore comme modificateur de viscosité ou comme agent de réhabilitation environnementale (ICON, 2008).

3.7.2 Les nanoparticules d'inspiration biologique :

Les NPs d'inspiration biologique sont très diversifiées mais regroupent normalement des structures dans lesquelles une substance biologique est encapsulée, emprisonnée ou absorbée à la surface. Y sont notamment observés les lipides, les peptides et les polysaccharides utilisés comme vecteurs pour le transport ciblé de médicaments, récepteurs, agents chimiques en imagerie médicale ou encore acides nucléiques. S'y

retrouvent par exemple des liposomes, des micelles ou des polyplexes dont certains peuvent provenir de matériaux naturels alors que d'autres sont synthétisés. Ces structures, largement étudiées dans le domaine médical et pharmacologique, ne seront pas abordées dans le présent document étant donné le peu d'information à leur sujet dont on dispose dans la littérature scientifique traitant de la SST (**Ostigny *et al.*, 2006**).



Chapitre II
Mécanisme de toxicité
des nanoparticules

1. Toxicité des nanoparticules

1.1 Les paramètres qui influencent la toxicité des NPs

Les « trois D » (dimension, dose et durabilité) sont les paramètres les plus importants dans détermination des effets néfastes des NPs sur la santé (**Oberdorster, 2002**). Suite au contact avec le direct cellules, il existe trois indications de toxicité des nanoparticules: toxicité chimique, petite taille et forme (**Kirchner *et al.*, 2005**). De plus, la masse, le nombre, taille, masse ou chimie de surface, agrégation et la stabilité influencent la toxicité des NPs. En plus- mode d'administration et temps d'exposition affectent la sévérité de la toxicité des NPs (**Lewinski *et al.*, 2008 ; Mac Phail et Yokel .,2011**).

Les nanoparticules inorganiques chimiquement stables n'ont aucun signe toxicité cellulaire importante. Au contraire, les NPs qui peuvent être oxydés, réduits ou dissous sont cytotoxique et génotoxique (**Auffan *et al.*, 2009**). Le déstabilisation chimique des nanoparticules métalliques conduit à la libération directe de métaux dans solutions et production de radicaux libres qui induisent un stress oxydatif (**Adams *et al.*, 2006**). Concernant les INPs, l'impact biologique des métaux (Cr, As, Fe, Mn...) dépend de leur oxydation. états de liaison, association avec des ligands spécifiques et concentration (**Leonard et Lauwerys, 1980**). Par exemple, la toxicité de l'arsenic varie dans ordre $As^{3+} > As^{5+} > As(\text{méthylé})$ (**Hirano *et al.*, 2004**). Le Cr^{3+} était autrefois considéré comme un micronutriment essentiel, tandis que le $Cr(VI)$ est cancérigène et induit une toxicité aiguë et chronique (**Maneri- kar *et al.*,2008**).

Les NPs *in vitro* sont modifiées par le pH, la résistance thermique, la faisabilité thermodynamique, la concentration de l'espèce, la facilité cinétique des transferts d'électrons, et les potentiels redox (**Pourbaix, 1974**). Les cellules peuvent survivre à court terme exposition à de faibles concentrations ($<10 \mu\text{g/mL}$) de NP. En examinant les tests de cytotoxicité comme ceux utilisés dans les études examinées, la plupart déterminent les dommages membranaires, les irrégularités, ou encore les réponses inflammatoires, qui peuvent ne pas se manifester avec la sénescence cellulaire (**Lewinski *et al.*, 2008**). À ce jour, il y a un manque de consensus dans la littérature publiée sur les nanoparticules toxicité due à des méthodes, des matériaux et des lignées cellulaires.

La nanotoxicologie est apparue récemment et applique les méthodologies traditionnelles de toxicologie à l'étude de la toxicité des nanomatériaux ; cependant, la standardisation dans des montages expérimentaux tels que choix du modèle (lignée cellulaire, espèce animale) et conditions d'exposition (confluence cellulaire, exposition durée, plages de concentration en nanoparticules, et incréments de dosage) est nécessaire pour comparer des études menées par différents groupes (**Oberdörster *et al.*, 2005**). Il y a désaccord quant à ce qui constitue une faible toxicité. Cela peut être en raison de l'absence d'un système de nanoparticules de référence utilisé comme référence pour la comparaison. Dans l'attente que certaines méthodes de test *in vitro* standard soient établies, il serait peut-être plus approprié d'utiliser les nanoparticules d'or comme nanoparticule de référence grâce à leur faible toxicité. Des nanoparticules d'or ont été signalé comme induisant peu de toxicité environ 15% réduction de la viabilité cellulaire à 200 µg/mL (**Shenoy *et al.*, 2006 ; Su *et al.*, 2007**).

Bien que la cytotoxicité induite par les nanoparticules a été rapporté par plusieurs groupes, il est important de garder à l'esprit que les résultats *in vitro* peuvent différer de ce que l'on trouve *in vivo*; donc elles ne sont pas nécessairement cliniquement pertinentes. Les concentrations des nanoparticules nécessaires à la biomédecine applications n'ont pas été optimisés, de sorte que les niveaux auxquels les patients peuvent être exposés ne sont pas certains.

1.2 Exposition et devenir des nanoparticules dans l'organisme

Il est nécessaire de déterminer le devenir de ces éléments dans l'organisme, c'est-à-dire leur cinétique qui regroupe l'ensemble du processus ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion) pour étudier sa toxicité. Le devenir des nanoparticules dans l'organisme et la toxicité potentielle associée dépendent notamment de leurs propriétés physico-chimiques (taille, forme, caractère soluble, etc..). Cependant, les phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion semblent être différents par rapport à une entité chimique classique, de par leurs caractéristiques spécifiques. Certaines voies d'absorption et de translocation ont déjà été démontrées. Les taux de transfert, d'accumulation et la rétention dans les organes cibles sont encore en grande partie inconnus en raison de la diversité des nanoparticules qui engendrent des effets différents. Les voies d'absorption des nanoparticules, attendues et connues, en

fonction de l'exposition ainsi que les voies de distribution et d'élimination peuvent être schématisées telles que le montre la **figure (3)**, (Oberdorster *et al.*, 2005).

En raison de la grande quantité de nanoparticules dans l'environnement, la voie pulmonaire est la principale voie d'exposition. Cependant, du fait de l'essor des nanoparticules dans les domaines de la cosmétique, de l'alimentaire et du médical, les voies cutanée, gastro-intestinale et parentérale ne doivent pas être négligées (Boilot *et al.*, 1998).

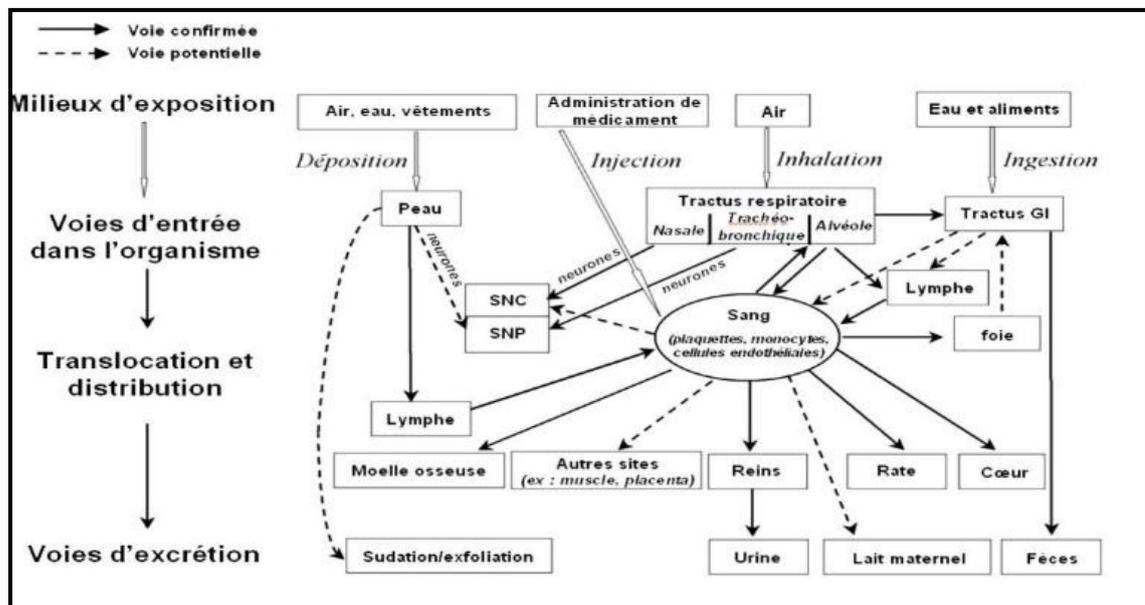


Figure-7: Toxicocinétique et dynamique des nanoparticules (D'après Oberdorster *et al.* 2005).

L'absorption représente la première étape de la cinétique. Concernant la voie pulmonaire, ce passage se fera principalement au niveau des alvéoles pulmonaires. Les nanoparticules présentes dans le tractus gastro-intestinal peuvent quant à elles atteindre la circulation sanguine ou lymphatique par les entérocytes. La deuxième étape consiste en la distribution de ces nanoparticules aux différents tissus ou organes (foie, rate, cœur, cerveau). Lorsque les nanoparticules atteignent la circulation générale, elles peuvent interagir avec les protéines plasmatiques, les facteurs de coagulation, les globules blancs ou encore les globules rouges. Le métabolisme à présent, concerne les nanoparticules absorbées au niveau du système gastro-intestinal qui rejoignent le foie par la veine porte. Cependant peu de données sont à ce jour disponible sur ce point. L'élimination des nanoparticules s'effectue ensuite par

différentes voies : soit par leur « porte d'entrée » si celles-ci ne sont pas absorbées (escalator mucociliaire pour la voie pulmonaire) ; soit par voie rénale ou biliaire pour les nanoparticules ayant gagné la circulation générale (**Champeau, 2005**).

Les nanoparticules pénètrent dans le corps humain principalement par inhalation ou par contact cutané, et secondairement par injection ou ingestion (médicaments ou aliments) (**McAuliffe et Perry, 2007**).

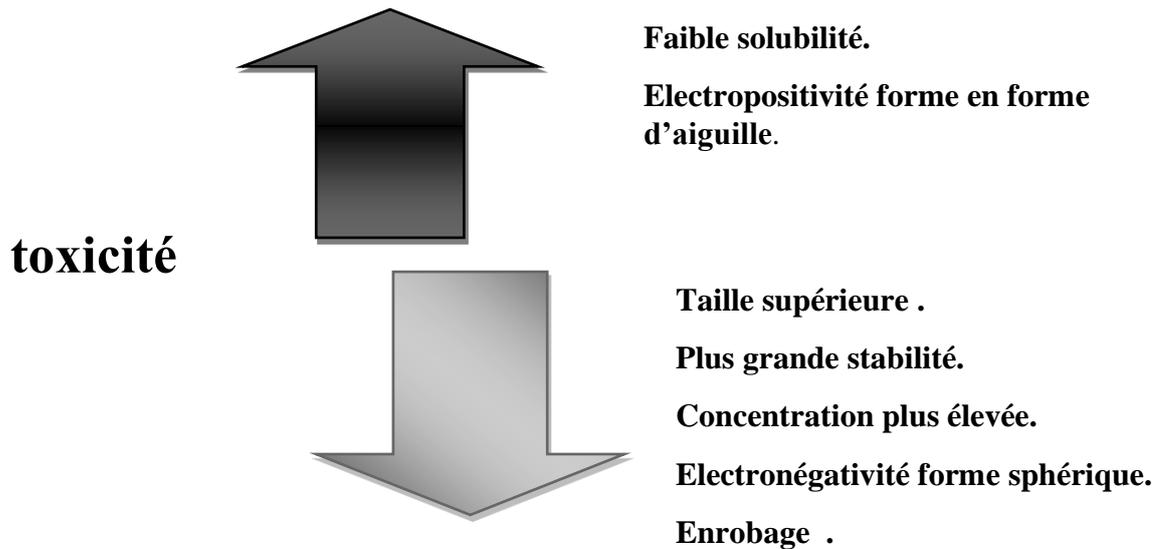


Figure-8 : La corrélation entre la toxicité des NPs et leurs propriétés physico-chimiques. (**Kirchner *et al.*, 2005**)

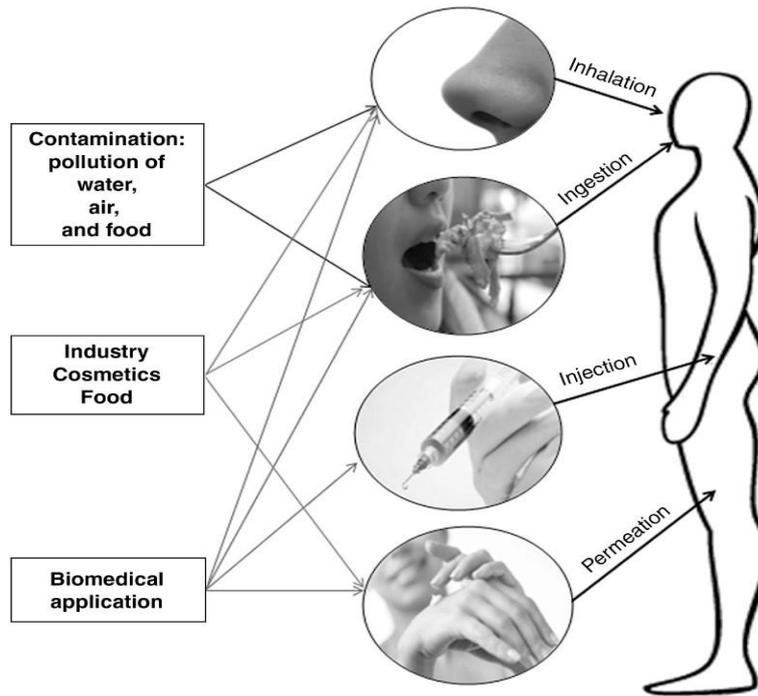


Figure-9 : Sources des nanoparticules et leurs voies d'entrée dans le corps humain.
(McAuliffe et Perry, 2007)

Des débris de micro et nanoparticules ont été détectés par microscopie électronique à balayage dans les organes et le sang de patients porteurs d'implants orthopédiques, toxicomanes (Gatti et Rivasi, 2002), prothèses dentaires usées (Ballestri *et al.*, 2001), les maladies du sang (Gatti *et al.*, 2004), le cancer du côlon, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et les maladies d'étiologie inconnue (Gatti et Rivasi, 2002). Cependant, on sait peu de choses sur les effets des nanoparticules sur des organes tels que le foie, les reins, la rate, etc.

1.3. Voies respiratoires et cutanées

Les NPs se déposent dans l'ensemble des voies respiratoires, du nez et du pharynx jusqu'aux poumons (Elder *et al.*, 2006 ; Oberdörster, 2000).

La région nasopharyngée capture des microparticules et des nanoparticules dont la taille varie de 10 à 20 nm (Oberdörster, 2000). Les effets des nanoparticules sur la santé dépendent du temps de séjour dans les voies respiratoires (Peters *et al.*, 2006) et de la charge pulmonaire (déterminée par le taux de dépôt et de clairance des particules) (Borm *et al.*, 2004 ; Peters *et al.*, 2006) . Les particules plus petites ont une toxicité plus élevée que les particules plus grosses de même composition et

structure cristalline, et génèrent une réaction inflammatoire plus élevée (**Oberdörster et al., 1994**). Les petites NPs altèrent la clairance des macrophages, l'inflammation, l'accumulation de particules et la prolifération des cellules épithéliales, suivies de fibrose, d'emphysème et aussi, par conséquent, de tumeurs (**Borm et al., 2004 ; Dasenbrock et al., 1996 ; Driscoll et al., 1996 ; Ferin, 1994 ; Nikula et al., 1995 ; Oberdörster et al., 1994**). Plusieurs types de nanoparticules (par exemple, ZrO₂) améliorent l'expression de certains récepteurs viraux et rendent les macrophages hyper-réactifs aux infections virales, entraînant une inflammation excessive (**Lucarelli et al., 2004**). D'autre part, l'exposition à d'autres nanoparticules (SiO₂ et TiO₂) diminue l'expression de certains autres récepteurs viraux et bactériens et réduit la résistance aux virus ou aux bactéries. Les nanotubes de carbone fins (taille <2,5 µm) et les particules ultrafines (<100 nm) de TiO₂ induisent des tumeurs dans les voies respiratoires chez des modèles animaux sensibles, lorsqu'ils sont présents à des concentrations élevées (**Moller et al., 2012 ; Tang et al., 2013 ; Wang et al., 2013b,c ; Yang et Liu, 2012**). La pénétration cutanée est encore controversée (**Borm et al., 2006**). Les NPs sont capables de pénétrer dans la couche cornée (**Borm et al., 2006 ; Oberdörster et al., 2005**), au niveau des follicules pileux (**Toll et al., 2004**) ou en flexion (**Tinkle et al., 2003**) et de la peau cassée (**Oberdörster et al., 2005**). Un domaine actuellement en discussion est de savoir si oui ou non les NPs de TiO₂ présentes dans les écrans solaires disponibles dans le commerce pénètrent dans la peau (**Tsuji et al., 2006**). L'argent est connu pour avoir un effet létal sur les bactéries, mais la propriété qui le rend antibactérien peut le rendre toxique pour les cellules humaines. Les concentrations d'argent létales pour les bactéries sont également létales pour les kératinocytes et les fibroblastes (**Poon et Burd, 2004**).

1.4. Gastro-intestinal, circulatoire et Voie immunologique

La consommation alimentaire de nanoparticules dans les pays développés est estimée à environ 1012 particules/personne et par jour (**Oberdörster, 2004**). Leur absorption dans le tractus gastro-intestinal dépend de la taille, favorisant les particules plus petites (**Jani et al., 1990**). D'après des données expérimentales, la barrière gastro-intestinale n'est pas efficace pour les particules inférieures à 20 µm (**Ballestri et al., 2001**). La cinétique des particules dans le tractus gastro-intestinal dépend de la charge. Les particules de latex chargées positivement sont piégées dans le mucus chargé négativement, tandis que les particules chargées négativement se diffusent à travers la

couche de mucus et deviennent disponibles pour interagir avec les cellules épithéliales (**Hoet et al., 2004**). Des maladies telles que le diabète peuvent entraîner une absorption plus élevée de particules dans le tractus gastro-intestinal (**Hoet et al., 2004**).

La plupart des NPs sont rapidement éliminées via les matières fécales. Seules de petites quantités de NPs sont absorbées dans le lymphatique intestinal et distribuées à d'autres organes. Par exemple, les nanoparticules radioactives d'iridium ne présentent pas d'absorption substantielle dans le tractus gastro-intestinal, alors que l'ingestion de particules hydrosolubles. (**Kreyling et al., 2002**)

1.5. Tractus neurologique

Les NPs peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies : tube digestif, nerfs sensitifs ou olfactifs. De plus, les NPs transloquées dans les organes peuvent potentiellement endommager le SNC et induire des effets neurotoxiques (**Medina et al., 2007**). Diverses barrières physiologiques, telles que la barrière hémato-céphalo-rachidienne, la BHE et diverses protéines de transport d'efflux entravent l'accès des médicaments au SNC. Néanmoins, les NPs peuvent atteindre le cerveau et sont captées par les neurones et la glie. Les NPs peuvent être transportées vers le SNC via la translocation vers le système lymphatique et circulatoire, l'activité de l'escalator mucociliaire et l'exposition orale, ou la translocation via les nerfs olfactifs ou trijumeau (**Geraets et al., 2012**). Par exemple, les NPs de manganèse peuvent être transportées à travers les axones des neurones olfactifs de l'épithélium nasal au bulbe olfactif du cerveau et endommager le fonctionnement du SNC (**Harris et al., 2011 ; Medici et al., 2012 ; Remelli et al., 2013 ; Wang et al., 2012**). La perturbation directe des membranes des cellules neuronales par les NPs permettrait leur entrée dans le cerveau (**Sharma et Sharma, 2007, 2010**). Par exemple, l'administration intraveineuse, intrapéritonéale ou intracérébrale des NPs Ag, Cu ou Al (50–60 nm) perturberait la BHE, comme l'indique la coloration au bleu Evans lié à l'albumine (**Sharma et Sharma, 2007**). Les mécanismes d'absorption des NPs par les cellules comprennent la pinocytose, l'endocytose indépendante des cavéoles et des clathrines et la phagocytose (**Asharani et al., 2009**). Une fois absorbés, les NPs peuvent s'infiltrer dans d'autres parties du cerveau par diffusion, puis suivre la direction du flux des fluides interstitiel et céphalo-rachidien (**Wolak et Thorne, 2013**).

1.6. Translocation

La représentation schématique de la translocation des NPs dans le corps humain est présentée dans le schéma 4.

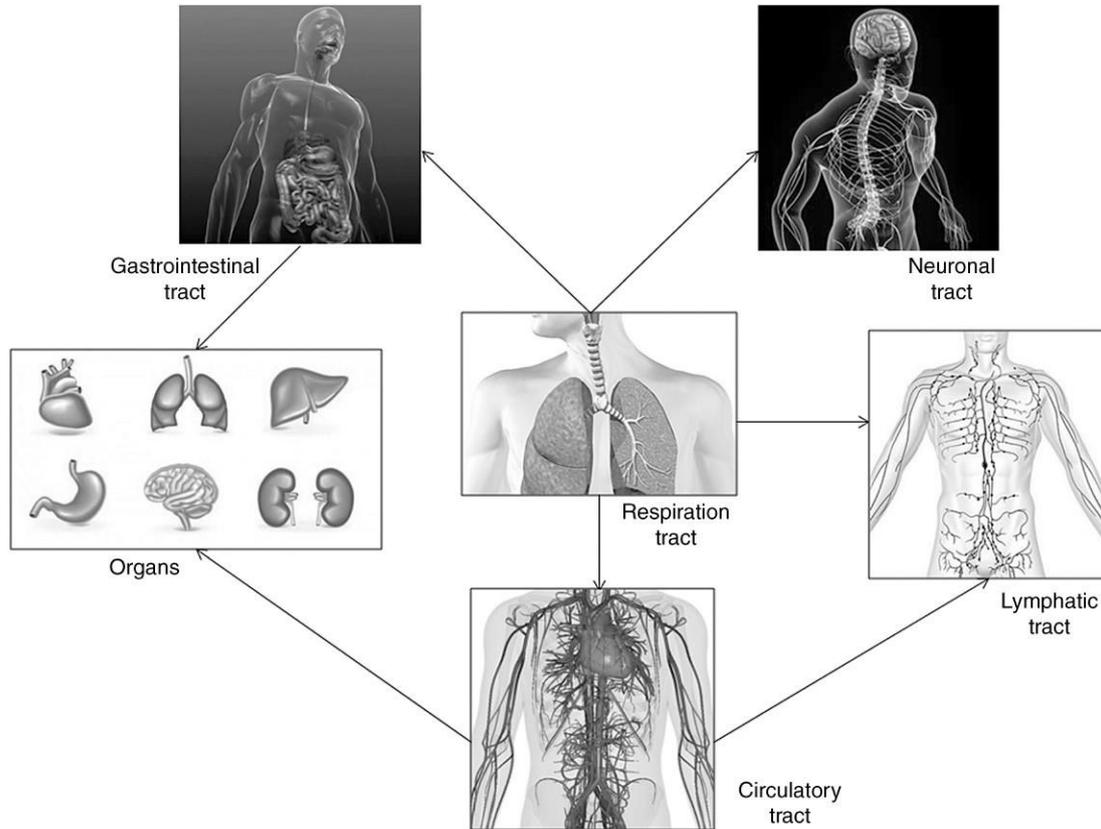


Figure-10: Les voies de translocation des nanoparticules à l'intérieur du corps humain. (Semmler *et al.*, 2004).

Les nanoparticules qui ont atteint les poumons sont éliminées via l'escalator mucociliaire dans le tractus gastro-intestinal (puis éliminées dans les fèces) (Semmler *et al.*, 2004), lymphatique (Liu *et al.*, 2006b) et circulatoire (Oberdörster *et al.*, 2005). En général, les particules plus petites (20 nm) disparaissent plus rapidement des poumons que les particules plus grosses (100 nm). Les nanoparticules métalliques inhalées de taille inférieure à 30 nm passent dans le système circulatoire (Donaldson *et al.*, 2005 ; Geiser *et al.*, 2005 ; Liu *et al.*, 2006 ; Oberdörster *et al.*, 2005 ; Takenaka *et al.*, 2001). Tandis que les nanoparticules non métalliques de taille comprise entre 4 et 200 nm ne passent pas ou ne passent que faiblement (Brown *et al.*, 2002 ; Chen *et al.*, 2006 ; Mills *et al.*, 2006 ; Wiebert *et al.*, 2006) .

Les NPs déposées dans les poumons peuvent se déplacer à travers l'épithélium respiratoire (**Geiser *et al.*, 2005; Oberdörster *et al.*, 2005**). Ils peuvent persister dans l'interstitium pendant des années ou pénétrer dans le système circulatoire et lymphatique (**Takenaka *et al.*, 2001**). La translocation vers les organes (foie, cœur, rate, vessie, rein et moelle osseuse) à partir du système circulatoire est possible (**Oberdörster *et al.*, 2005**), mais l'ordre exact de la translocation du tractus gastro-intestinal vers les organes et le sang n'est pas connu. .

La translocation des NPs dans la circulation peut être renforcée par une inflammation pulmonaire (**Brown *et al.*, 2002 ; Chen *et al.*, 2006 ; Wiebert *et al.*, 2006**) et une perméabilité microvasculaire accrue (**Chen *et al.*, 2006**). Les sujets souffrant de maladies respiratoires ou sanguines peuvent avoir une sensibilité accrue à la translocation des nanoparticules.

Le derme est riche en sang et en macrophages, vaisseaux lymphatiques, cellules dendritiques et terminaisons nerveuses (**Oberdörster *et al.*, 2005**). Par conséquent, les particules qui traversent la couche cornée et pénètrent dans l'épiderme et le derme sont potentiellement disponibles pour être reconnues par le système immunitaire (**Buzea *et al.*, 2007**). Les NPs inhalées de Mn, Cd, Ni et Co atteignent le système nerveux via les nerfs olfactifs (**Borm *et al.*, 2006 ; Oberdörster *et al.*, 2004, 2005**). Les NPs insolubles et peu solubles peuvent pénétrer dans le cerveau par voie nasale via le transport trans-synaptique neuronal (**Elder *et al.*, 2006**) et être absorbés par la BHE à partir de la circulation systémique (**Borm et Müller-Schulte, 2006**). La translocation des nanoparticules vers les ganglions lymphatiques est aujourd'hui un sujet d'investigation intense pour l'administration de médicaments et l'imagerie tumorale (**Liu *et al.*, 2006**). Les particules injectées de manière interstitielle passent préférentiellement par le système lymphatique et non par le système circulatoire, probablement en raison des différences de perméabilité (**Liu *et al.*, 2006b**)

2. Dans la toxicité des nanoparticules étiologie et mécanismes

2.1 Stress oxydatif

La génération de ROS et le stress oxydatif induits par la fonctionnalité à la surface des NPs constituent le paradigme le mieux développé de la nanotoxicité (**Shvedova *et al.*, 2005**). Le stress oxydatif induit par les nanoparticules peut avoir plusieurs sources (**Risom *et al.*, 2005**). Les espèces réactives de l'oxygène peuvent être générées

directement à partir de la surface des particules lorsque des oxydants et des radicaux libres sont présents à la surface des particules. Les nanoparticules peuvent pénétrer dans les mitochondries (Li *et al.*, 2003 ; Xia *et al.*, 2006) et altérer leur fonction, conduisant à la production de ROS. L'ADN mitochondrial semble être plus sujet aux mutations induites par les ROS en raison du manque d'enzymes de réparation de l'ADN. L'oxydation des protéines peut produire une agrégation de protéines insolubles, nécessaire comme base moléculaire pour certaines pathologies, notamment les maladies neurodégénératives (Brieger *et al.*, 2012).

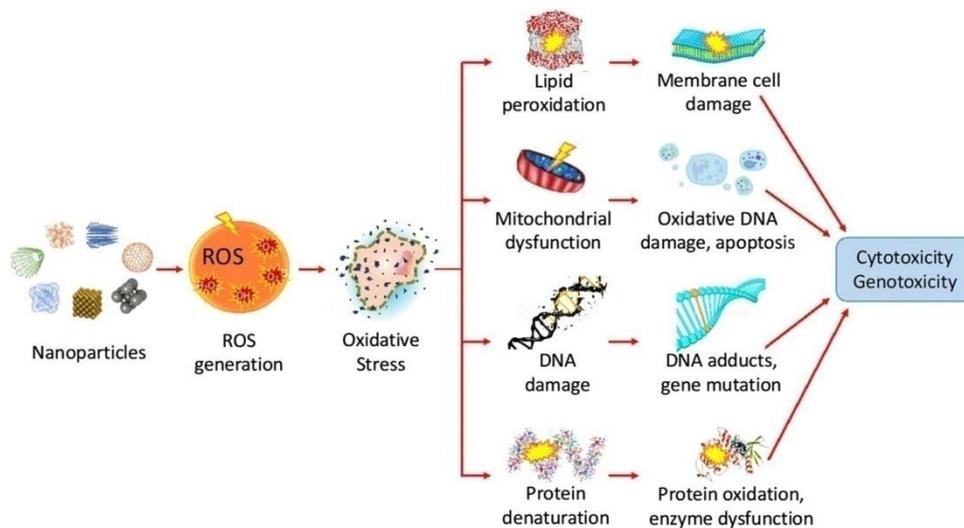


Figure -11: Mécanisme de toxicité des nanoparticules médié par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Hanna *et al.*, 2018).

2.2. génotoxicité

L'effet génotoxique des nanoparticules est l'effet du stress oxydatif. La génération d'espèces oxydatives entraîne une augmentation de l'inflammation (Brown *et al.*, 2004) ; (Long *et al.*, 2004) et augmentation de la production d'antioxydant (Donaldson *et al.*, 2004). En fin de compte, l'interaction des nanoparticules avec les cellules peut entraîner des modifications de l'ADN, des lésions cellulaires et des maladies (Donaldson *et al.*, 2004).

Les effets épigénétiques de la chromatine (en particulier les effets sur l'acétylation et la méthylation des histones), les dommages promutagènes à l'ADN et l'altération du mécanisme de réparation de l'ADN peuvent faire partie de la machinerie responsable de l'activité cancérogène reconnue des particules de Ni(II) (Broday *et al.*, 2000 ;

Cangul *et al.*, 2002 ; Carrington *et al.*, 2002 ; Giri *et al.*, 2013 ; Peana *et al.*, 2013 ; Zoroddu *et al.*, 2000, 2002, 2007, 2010).

3. Mécanisme d'action de certains types de nanoparticules

3. 1. le fullerène

L'un des matériaux les plus avancés utilisés aujourd'hui est le fullerène, qui est le troisième allotrope du carbone après le graphite et le diamant. Les fullerènes n'ont qu'environ quatre décennies d'histoire depuis leur découverte, mais ils ont déjà eu un impact significatif sur le monde (**Kroto *et al.*,1985**).

Après l'introduction de la «méthode Krätschmer-Huffman» en 1990 (**Kratschma *et al.*,1990**), qui a fait l'énorme production de fullerènes disponibles, les fullerènes ont montré leur grande valeur dans divers domaines comme semi-conducteur, piles à combustible, stockage de gaz à ultra-basse pression, supraconductivités, etc.

Avec le nouvel essor de la nanomédecine dans les sciences médicales et les industries cosmétiques, en tant que membre des nanomatériaux de carbone, les fullerènes sont également devenus attractifs pour les produits chimiques et les matériaux chercheurs très prochainement. Les gens ont par la suite découvert une multitude d'applications potentielles de les fullerènes et leurs dérivés, par exemple, bloquant l'infection par le VIH-1 *in vitro* (**Khakima E,A *et al.*,2017**), photodynamique thérapie (**Franskevych *et al.*,2017**), administration ciblée de médicaments, etc. Les fullerènes ont également été considérés comme une « éponge radicale » dans les industries cosmétiques en raison de leur incroyable capacité à neutraliser les espèces radicalaires de l'oxygène (ROS), et de nombreux produits basés sur ces activités antioxydantes élevées des fullerènes comme les crèmes du soleil ont déjà été mis en pratique. Cependant, comme les fullerènes sont maintenant largement utilisés dans la vie quotidienne humaine, il y a des opinions supposées que les fullerènes ainsi que d'autres nanomatériaux auraient un impact négatif sur santé humaine et animale. Les fullerènes peuvent facilement pénétrer dans le corps humain en raison de leur taille à

l'échelle nanométrique, et leurs propriétés chimiques particulières ont une grande possibilité de générer des toxicités.

3.2 Les voies de pénétration

La taille des fullerènes est extrêmement petite, ils peuvent donc facilement pénétrer dans le corps humain par plusieurs voies.

3.2.1. Pénétration cutanée

Les nanoparticules dont le diamètre est inférieur à 10 nm semblent pouvoir pénétrer à travers la strate barrière cornée dans le derme et peut s'accumuler dans les follicules pileux, et il existe certaines preuves montrant que C60 a la capacité de pénétrer profondément à travers la couche cornée (**Ruoff *et al.*, 1993**). Une expérience indique que la stimulation mécanique peut avoir un impact significatif sur la pénétration de fullerènes dans la peau (**Da Ros *et Prato* 1999**).

La pénétration cutanée des fullerènes dans une peau fléchie pendant 90 min peut être palpable détectées sous 8 h d'exposition alors que dans une peau non fléchie, la plupart des nanoparticules de fullerène se localisent simplement dans l'épiderme et de petites proportions de fullerènes peuvent pénétrer dans le derme même après 24 h. De plus, ils ont découvert que cette migration dans la peau se produit entre les cellules et pénètre dans l'épiderme à travers diffusion passive par transporteurs membranaire (TEM). Le fait que les fullerènes puissent traverser ces lamelles lipidiques suggère que les nanomatériaux peuvent être absorbés par les capillaires de la couche papillaire et localisés ailleurs dans le corps.

3.2.2. Administration orale

Les fullerènes ont montré une forte stabilité de sorte qu'ils peuvent difficilement être dégradés dans l'environnement naturel (**Torrers *et al.*, 2011**), ce qui signifie que ces nanomatériaux peuvent exister pendant une période prolongée et qu'il existe un effet d'enrichissement que les particules peuvent accumuler à travers la chaîne alimentaire.

Enfin être pris par voie orale par l'homme, et il n'est pas rare que le système gastro-intestinal humain absorbe particules d'une taille allant du nanomètre au

micromètre (**Florence et al., 1997**). cependant, dans une expérience après administration intragastrique de fullerène C60 chez le rat, la majorité du C60 (> 99 %) a été excrétée et seule une petite partie a pu être absorbée dans le tractus gastro-intestinal (**Geiser et al., 2005**). Par conséquent, la prise orale ne semble pas être une voie efficace pour que les fullerènes pénètrent dans le corps de l'animal.

3.2.3. Absorption pulmonaire

Le poumon est exposé en permanence à l'environnement extérieur, et il a une surface, il n'est donc pas surprenant que le poumon soit vulnérable à divers polluants. Il existe déjà des preuves que les nanoparticules peuvent traverser la barrière air-sang et pénétrer dans la circulation sanguine à partir des poumons (**Naota., Shimada., Morita, et al. (2009)**). Il existe deux mécanismes différents de translocation des fullerènes via la barrière air-sang diffusion et pinocytose médiée par les alvéoles (**Gieldoń et al., 2017**). Et ils considéraient cet effet de diffusion comme le facteur le plus important de cette translocation. Le C60 a été détecté principalement dans les capillaires pulmonaires, ganglions lymphatiques et la lumière des alvéoles après une exposition par inhalation.

3.3. Mécanisme de toxicité des fullerènes

La toxicité du C60 est considérée comme se produisant via différentes approches. L'étude comment les protéines sont affectées par le C60. Les résultats ont démontré que les agrégats de C60 pouvaient endommager la structure cellulaire et étaient cytotoxiques (**Yang et al., 2016**). Leurs résultats ont montré que toutes les protéines étudiées interagissent facilement avec les fullerènes, et que C60 avait tendance à interagir avec les sites de liaison des protéines. Le nombre substantiel des particules de fullerène se liant à la surface des récepteurs des protéines ont montré une tendance inévitable à perturber la fonction biologique normale des protéines. Les fullerènes ne peuvent pas seulement bloquer les sites actifs des protéines mais entravent leur processus d'activation et concurrencent les substrats initiaux avec la même charge de surface que le fullerène. Ils ont aussi un impact sur la libération du produit. De plus, les fullerènes ont également montré une possibilité d'interrompre la création du complexe protéine-protéine. De plus, le phénomène ci-dessus peut être l'un des principaux facteurs de la bio toxicité des fullerènes sur les organismes vivants.

Le principal mécanisme de toxicité du fullerène implique également un dysfonctionnement mitochondrial. Après l'exposition des mitochondries libres aux fullerénols (C₆₀(OH)₄₄), la perméabilité de la membrane interne mitochondriale à H⁺ et K⁺ avait augmenté, les mitochondries ont gonflé, le potentiel membranaire s'est effondré et la fluidité membranaire a diminué (**Yang *et al.*,2016**).

Il est à noter que les fullerénols ont un effet significatif sur la membrane interne mitochondriale dans la région protéique polaire, qui peut être une étape clé dans ses effets toxiques. Tous les résultats indiquent que les fullerénols affectent non seulement la chaîne respiratoire mais détruisent également la membrane interne (**Sayer *et al.*,2005**).

De plus, la photosensibilité élevée du C₆₀ facilite la création de fullerènes excités sous conditions d'excitation lumineuse, ce qui est essentiel pour les effets nocifs du C₆₀ sur les êtres vivants. Parce que C₆₀ peut produire de l'oxygène singulet par transfert d'énergie à l'état triplet après avoir été excité par le singulet état à l'état triplet, le ROS produit peut directement endommager les êtres vivants, provoquant une variété des altérations comme les dommages à l'ADN, l'oxydation des protéines et la désintégration de la membrane (**Caldeira *et al.*,2021**). Quand la production de ROS dépasse la capacité du système de défense antioxydant du corps, le corps subit un stress oxydatif, qui entraînera une cytotoxicité due à l'oxydation des protéines, des lipides la peroxydation et les dommages mitochondriaux. Il est important de noter que l'ajout d'antioxydants comme l'acide ascorbique peut grandement inhiber les dommages oxydatifs et la toxicité subséquente du C₆₀ (**Caldeira *et al.*,2021**).

Des recherches récentes sur l'exposition aiguë des poumons au fullerène C₆₀ ont indiqué que l'élasticité et la viscosité des tissus pulmonaires était augmentée chez les souris qui avaient reçu une instillation intratrachéale de 1,0 mg/kg de fullerènes C₆₀ (**Aschberger *et al.*,2010**). De plus, un collapsus alvéolaire, un épaississement septal, ainsi que des lésions pulmonaires des œdèmes ont également été détectés chez les souris. Les chercheurs ont conclu que l'exposition au C₆₀ peut nuire à la fonction pulmonaire et entraîner une altération des paramètres mécaniques du parenchyme pulmonaire et le tissu pulmonaire.

Bien que la photosensibilité des fullerènes soit un problème préoccupant de l'utilisation des fullerènes dans cosmétique, plusieurs études ont montré que sous le

rayonnement de la lumière ultraviolette, les fullerènes ne présenter aucune indication de phototoxicité, alors qu'en revanche, la valeur de ROS et le degré d'apoptose ont été diminuées dans la peau (**Da Ros et Prato 1999**).

3.4. Mécanisme d'action de CNT et CNF

La différence structurale entre CNT et CNF

Les allotropes de carbone sont présents dans une variété de nanostructures de carbone, notamment le graphène, le carbone amorphe, les CNTs et les CNFs. Comme les CNTs, les CNFs sont de plus en plus utilisés dans de nombreuses applications industrielles, en particulier en tant que nanocomposites polymères pour fournir résistance, rigidité, résistance à la chaleur et durabilité (**Jensen et al.,2012**). Les CNTs et les CNFs appartiennent à la même famille, mais ces deux nanostructures de carbone ont des caractéristiques distinctes. Les propriétés physiques et chimiques des CNT ont été présentées de manière exhaustive dans de nombreuses revues (**Donaldson et al.,2013. Johnston et al.,2010**). Les CNTs à paroi unique (SW) sont plus distincts des CNFs, par opposition aux CNTs à parois multiples (MW). Les SWCNT sont une seule feuille de graphène et, par conséquent, possèdent moins de rigidité et d'agrégation en faisceaux, des propriétés qui les distinguent des MWCNT et des CNFs. Les MWCNT sont de multiples feuilles de graphène disposées concentriquement avec des diamètres compris entre 10 et 150 nm (**Geneva,Switzerland.,2008**). Structurellement, les CNFs sont des couches de graphène disposées selon un agencement axial qui forment ces fibres de nanostructure de carbone. Les CNF ont des diamètres allant de 70 à 200 nm et des longueurs de 10 à 100 µm (**De Jong et al.,2000**). Les CNFs peuvent présenter des danger différents pour la santé par rapport aux CNTs en raison des différences d'aspects structurels entre les CNTs et les CNFs ; de plus, ces nanostructures sont moins étudiées que les CNTs.

Il est prévu que les produits finis CNTs et CNFs domineront de nombreux aspects de l'industrie en raison de leurs propriétés intrinsèques attrayantes ; ainsi, une exposition humaine accrue, que ce soit au niveau de la synthèse ou du produit final, est hautement possible. Par conséquent, la compréhension des effets toxicologiques et pathologiques liés aux CNTs et aux CNFs est impérative pour éviter les effets

respiratoires potentiels tels que ceux observés, par exemple, avec une exposition à l'amiante (**Donaldson et al.,2013; Kane et al.,1993; Shvedova et al 2015**) .

3.4.1. Voies toxicologiques des CNTs

3.4.1.1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est le mécanisme le plus accepté pour la toxicité des CNTs, de l'amiante et d'autres nanoparticules (**Donaldson et al.,2013;Madani et al 2013 ;Paeurari et al.,2011**). Il est bien établi que les ROS peuvent réagir avec les macromolécules cellulaires et perturber l'homéostasie intracellulaire. Par exemple, de nombreuses études ont montré que la présence de métaux de transition , qui ont tous des potentiels redox et des réactivités élevés peuvent conduire à des dommages importants (**Schins et al.,2002;Paeurari et al 2011**) . Cependant, des études ont également montré que même les MWCNT purifiés induisent des réponses cytotoxiques et génotoxiques dans les cellules bronchio-épithéliales (**Paeurari et al 2008; Tsukahara et al 2011**).

Des facteurs de signalisation moléculaire spécifiques associés au stress oxydatif, tels que la protéine activatrice-1 (AP-1), le facteur nucléaire κ B (NF- κ B) et les MAP kinases ERK1/2 et P38, sont activés par les CNTs/CNFs et conduisent à une défense antioxydante, épuisement du mécanisme ou régulation négative (**Tsukahara et al 2011**). Dans les cellules de mésothéliome, les MWCNT ont induit la formation de superoxyde et des dommages à l'ADN (**Paeurari et al.,2008**). Des études *in vivo* par (**Khlivlin et al (2005) et Shvedova et al., (2008)**) ont montré que les MWCNT administrés par aspiration ou les SWCNT administrés par aspiration pharyngée ou par inhalation, diminuaient le taux de glutathion, augmentaient le taux de thiols protéiques et augmentaient le taux de malondialdéhyde (MDA). Bien que les CNFs soient similaires aux MWCNT, les caractéristiques physico-chimiques spécifiques des CNFs, notamment leur faible teneur en métaux traces catalytiques, peuvent ou non induire des ROS. Ce fait nécessite encore d'autres investigations toxicologiques expérimentales.

3.4.1.2. Génotoxicité

Le potentiel des CNTs et des CNFs à induire des altérations génétiques a été étudié dans différents modèles de systèmes ; le plus souvent, les résultats dépendaient en partie du type et des caractéristiques physiques du nanomatériau testé (**Lindberg et al.,2009; Toyokuni et al.,2013**). Bien qu'il ait été démontré que les SWCNT induisent des altérations génétiques, aucune tumeur n'a été rapportée dans aucune étude (**Naya et al.,2012**) ;(**Shvedowa et al.,2014**). Cependant, il a été démontré que certains MWCNT induisent des dommages génétiques, mais il a été démontré que seul le MWCNT Mitsui-7 induisait la cancérogénicité via l'induction du mésothéliome (**Toyokuni et al.,2013**). Une étude montrée que les MWCNT induisaient une génotoxicité ; cependant, dans une étude ultérieure (**Sargent et al 2014**), les mêmes MWCNT n'induisaient pas de tumeurs à moins qu'il y ait un initiateur. Cette dernière étude est cruciale pour extrapoler à l'exposition humaine, car de nombreux humains sont exposés à des mutagènes, notamment la fumée de cigarette, des produits chimiques tels que le benzanthracène, le radon, le naphthalène, le benzopyrène des gaz d'échappement diesel et autres. Si ces matériaux peuvent servir d'initiateurs, les humains exposés aux MWCNT pourraient développer des tumeurs (**Sargent et al .,2014;Ulfvarson et al.,1987**).

Le potentiel des CNFs à causer des dommages à l'ADN a été initialement évalué dans des cellules de fibroblastes pulmonaires de hamster chinois, V79, en utilisant le test Comet et les procédures de formation de micronoyaux (MN) (**Kisin et al.,2011**), dans cette étude, les CNFs ont induit des dommages à l'ADN mais aucune différence n'a été trouvée entre les CNFs ou l'amiante à des doses (3 ou 48 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) et des temps d'exposition (3 ou 24 h) similaires. Formation de MN induite en fonction de la dose de CNFs et d'amiante dans les cellules V79. Dans la même étude, les effets aneugènes ou clastogènes des CNFs ont été évalués dans les petites cellules épithéliales des voies respiratoires humaines (SAEC) en comparaison avec l'amiante. CNFs a augmenté à la fois les événements aneugènes et clastogènes et pourrait être trouvé à l'intérieur du noyau de SAEC. Le mécanisme par lequel les CNFs induisent la génotoxicité n'est pas encore connu, cependant, des interactions physiques directes des nanofibres avec la machinerie mitotique ou avec les chromosomes lors de la division cellulaire conduisant à l'aneuploïdie sont possibles.

L'aneuploïdie est le résultat d'une séparation chromosomique déséquilibrée lors de la division cellulaire conduisant à la formation de cellules filles avec un nombre de

chromosomes anormal. Les dommages à l'ADN et la formation d'adduits sont liés à la génération de ROS via la réaction de Fenton. La présence de métaux de transition tels que Fe dans les CNFs s'est avérée générer des ROS; par conséquent, les effets génotoxiques du CNFs peuvent être partiellement expliqués par la génération de ROS (**Kisin et al.,2011**). Une préoccupation majeure pour la santé des CNFs est en outre étayée (**Kisin et al.,2011**) où la génotoxicité des CNFs était comparable à celle de l'amiante et les CNFs étaient plus puissants que les SWCNT. En plus des dommages à l'ADN médiés par les ROS, les CNTs interagissent physiquement avec l'ADN, en particulier les MWCNT qui ont montré une préférence pour les régions d'ADN riches en G-C (**Li et al.,2006; Di Giorgio et al 2011; Siegrist et al.,2014**).

Il a été démontré que les CNTs induisent des ruptures de brins d'ADN, qui peuvent être causées soit par les effets directs des ROS ou de l'apoptose, soit par l'activité des endonucléases qui sont activées par la formation d'adduits à l'ADN (**Lindr et al.,2009; Van Berlo,D et al.,2012**).

3.5. Toxicité des nanoparticules de métaux et d'oxydes métalliques

3.5.1. Le dioxyde de titane

Le dioxyde de titane est l'une des nanoparticules les plus fabriquées et figure parmi les cinq premières nanoparticules dans les produits de consommation (**Gea et al. 2019**). Ils ont été largement utilisés dans les produits de consommation (écrans solaires, cosmétiques, dentifrices, produits pharmaceutiques, peintures, plastiques, appareils autonettoyants et additifs alimentaires) et les applications industrielles et médicales en raison de leur activité catalytique plus forte (**Shi et al. 2013 ; Ursini et al 2014 ; Weir et al. 2012 ; Yin et al. 2012**). Le potentiel de cytotoxicité et de génotoxicité des nanoparticules d'oxyde de titane a été étudié à la fois dans des études *in vitro* et *in vivo* ; cependant, les données toxicologiques sont contradictoires (**Ranjan et Ramalingam 2016**). Certaines études dans la littérature n'ont observé aucun ou peu d'effets toxiques (**Ammendolia et al. 2017 ; Di Bucchianico et al. 2017**) au contraire, d'autres études ont rapporté que les nanoparticules de dioxyde de titane induisent des effets cytotoxiques, génotoxiques et oxydants par la génération d'oxydants, l'inflammation et l'apoptose (**Proquin et al. 2017 ; Rizk et al. 2017 ; Shi et al. 2010 ; Ursini et al. 2014 ; Yin et al. 2012**). Selon le Centre international de recherche sur le cancer, les nanoparticules de dioxyde de titane sont classées comme cancérogènes

possibles pour l'homme (**Ayse et Eylem, 2020**). L'Institut national de la sécurité et de la santé au travail recommande également des limites d'exposition de 2,4 mg/m³ pour le dioxyde de titane fin et de 0,3 mg/m³ pour le dioxyde de titane ultrafin (**NIOSH, 2011**). La phototoxicité de nanoparticules de dioxyde de titane de quatre tailles différentes (< 25 nm, 31 nm, < 100 nm et 325 nm) et de deux formes cristallines (anatase et rutile) vis-à-vis des kératinocytes de la peau humaine sous rayonnement ultraviolet a été évaluée par (**Yin et al., 2012**). Selon leurs résultats, les ROS sont générés par le rayonnement ultraviolet de toutes les nanoparticules de dioxyde de titane (anatase et/ou mixte anatase/rutile). De plus, les nanoparticules de dioxyde de titane plus petites ont entraîné une phototoxicité plus élevée que les particules plus grosses. Dans une autre étude (**Proquin et al., 2017**) ont montré que le dioxyde de titane de qualité alimentaire est cytotoxique dans les cellules de carcinome du côlon humain à une concentration inférieure à celle des nanoparticules de dioxyde de titane et des microparticules de dioxyde de titane. Cependant, le dioxyde de titane de qualité alimentaire n'a aucun effet toxique dans les cultures de cellules d'adénocarcinome du côlon humain à des concentrations allant jusqu'à 100 µg/cm². (**Gea et al., 2019**) ont évalué la cytotoxicité, la libération de lactate déshydrogénase et la génotoxicité de trois nanoparticules de dioxyde de titane de formes différentes (bipyramides, bâtonnets, plaquettes) en comparaison avec deux nanoparticules de dioxyde de titane commerciales (P25, qualité alimentaire). Les résultats ont montré que la cytotoxicité était globalement faible et était influencée par la forme des nanoparticules ainsi que par l'exposition à la lumière.

De plus, aucune libération significative de lactate déshydrogénase n'a été détectée. Au lieu de cela, la génotoxicité semblait être influencée par l'absorption cellulaire et la tendance à l'agrégation des nanoparticules de dioxyde de titane. De plus, la présence de lumière a renforcé l'effet génotoxique de certaines nanoparticules, augmentant principalement le stress oxydatif (**Peterson et al., 2014**) ont démontré que des échantillons d'ADN incubés dans l'obscurité pendant 24 h avec des nanoparticules de dioxyde de titane (0,5 à 50 µg/mL) n'entraînent pas la formation de dommages à l'ADN induits par oxydation. Cependant, lorsque les mêmes échantillons sont exposés soit à la lumière visible de 400 à 800 nm (dose d'énergie de ~ 14,5 kJ/m) pendant 24 h, soit à la lumière UVA à 370 nm pendant 30 min (dose d'énergie de ~ 10 kJ/m²), il y a une augmentation significative des dommages à l'ADN induits par oxydation à la

dose de 50 µg/mL pour l'exposition à la lumière visible et une augmentation significative des dommages à l'ADN induits par l'oxydation aux doses de 5 µg/mL et 50 µg/mL pour l'exposition à la lumière UVA.

3.5.2. Platine

Même si les nanoparticules de platine se sont révélées être d'excellents agents thérapeutiques en médecine pour le traitement des cancers, elles semblent produire des effets secondaires indésirables (**Azmi et Shad 2017**). Dans une étude *in vitro* (**Bendale et al.,(2017)**) ont examiné l'effet cytotoxique des nanoparticules de platine sur l'adénocarcinome pulmonaire humain, le tératocarcinome ovarien, les cellules cancéreuses du pancréas et les cellules mononucléocytaires normales du sang périphérique et ont évalué le potentiel anticancéreux par induction de l'apoptose sur les cellules de tératocarcinome ovarien. Ils ont découvert que les nanoparticules de platine exerçaient un effet cytotoxique sur les lignées cellulaires cancéreuses, alors qu'aucun effet cytotoxique n'était observé à la dose la plus élevée sur les cellules normales. Les résultats ont montré que les nanoparticules de platine avaient de puissantes activités anticancéreuses contre la lignée cellulaire de tératocarcinome ovarien via l'induction de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. Une cytotoxicité dose-dépendante des nanoparticules de platine a également été étudiée par (**Labrador et al.,2018**).

Les résultats ont révélé qu'une dose élevée de nanoparticules de platine induisait une cytotoxicité des cellules hépatiques humaines. Cependant, une faible exposition aux nanoparticules de platine a pu provoquer de multiples réponses au stress, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la modulation de la transduction du signal dépendant du facteur de croissance analogue à l'insuline. Néanmoins (**Gatto et al., 2018**) ont montré que les nanoparticules de platine recouvertes de citrate sont non toxiques et immunocompatibles avec les cellules monocytes. Ils ont également observé la réduction des ROS médiée par les nanoparticules de platine et découvert leur capacité à moduler la transcription des gènes sans altération de la libération des cytokines inflammatoires (**Konieczny et al., 2013**) ont découvert que les nanoparticules de platine déclenchent des effets toxiques sur les kératinocytes primaires, diminuant le métabolisme cellulaire, mais ces changements n'ont aucun effet sur la viabilité ou la migration des cellules. De plus, les nanoparticules plus

petites ont montré un effet plus délétère sur la stabilité de l'ADN et une activation des caspases plus élevée que les grandes (Samadi *et al.*, 2018) ont exposé des cellules cancéreuses ovariennes humaines à des nanoparticules de platine pendant 24 h à des concentrations variables (0 à 50 µg/ml) pour évaluer la toxicité des nanoparticules de platine sur les cellules vivantes. Ils n'ont observé aucun changement ni dans le stress oxydatif cellulaire ni dans la mort cellulaire apoptotique ou nécrotique.

3.6. Mécanismes d'action des polymères organiques

Les polymères organiques sont des molécules complexes et volumineuses formées par la répétition de monomères, qui sont des unités de base. Ces composés sont largement utilisés dans divers secteurs tels que la santé, l'alimentation et la cosmétique. Cependant, certains types de polymères organiques peuvent avoir des effets nocifs sur l'organisme, ce qui souligne l'importance de comprendre les mécanismes d'action sous-jacents (Peng *et al.*, 2020) .

L'impact des polymères organiques sur l'environnement intestinal est une préoccupation majeure (Peng *et al.*, 2020) . Par exemple, les polyéthylènes glycols (PEG), couramment utilisés dans les formulations pharmaceutiques et cosmétiques, peuvent avoir des effets néfastes sur la santé intestinale. Bien que les PEG soient généralement considérés comme sûrs, ils peuvent perturber l'équilibre des bactéries intestinales en altérant la perméabilité de la barrière intestinale. Cette perturbation peut entraîner des effets négatifs tels que l'inflammation intestinale et le développement de maladies auto-immunes. En outre, des recherches ont montré que les PEG peuvent causer des lésions aux villosités intestinales et perturber la fonction des cellules épithéliales (Dabke, 2019) .

Les polymères organiques sont couramment utilisés dans les produits cosmétiques et peuvent avoir des effets indésirables sur la peau. Par exemple, les polyacrylamides (PAA) sont souvent présents dans les crèmes hydratantes et les lotions pour le corps, mais ils peuvent causer des réactions allergiques chez certaines personnes sensibles (Chakborty , 2020) . Les PEG, quant à eux, peuvent entraîner des irritations cutanées et des démangeaisons. Les silicones, un autre type de polymère organique utilisé dans les produits cosmétiques, ont la capacité d'obstruer les pores de la peau et de provoquer des éruptions cutanées (Brel , 2001).

Certains polymères organiques peuvent avoir des effets négatifs sur le système nerveux. Les polychlorures de vinyle (PVC), couramment utilisés dans divers produits tels que les jouets pour enfants, contiennent des produits chimiques tels que les phtalates et les stabilisateurs au plomb, qui peuvent affecter le développement du cerveau et du système nerveux chez les jeunes enfants. Les PVC peuvent également causer des troubles du sommeil et des troubles de l'humeur chez les adultes (**Heindel et al., 2017**).

3.7. Mécanisme d'action des nanoparticules d'inspiration biologique

Les nanoparticules d'inspiration biologique sont des nanomatériaux qui ont été créés en s'inspirant de processus biologiques tels que l'auto-assemblage de protéines ou la formation de membranes cellulaires. Bien que ces nanomatériaux offrent de nombreuses possibilités pour des applications diverses, il est crucial de comprendre les potentiels effets toxiques qu'ils peuvent avoir sur l'organisme.

Des scientifiques ont mené une étude publiée dans la revue "Nanotoxicology" pour explorer les effets des nanoparticules d'inspiration biologique sur les cellules pulmonaires humaines. Les résultats de l'étude ont révélé que les nanoparticules d'origine biologique peuvent endommager les cellules pulmonaires et déclencher une inflammation, ce qui peut être un facteur contribuant au développement de maladies pulmonaires telles que l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (**Ghosh et al., 2016**).

Une recherche publiée dans la revue "Toxicology *in vitro*" a examiné les effets des nanoparticules d'inspiration biologique sur les cellules sanguines. Les résultats ont montré que ces nanomatériaux peuvent causer des dommages aux globules rouges, impactant leur forme et leur fonction. De plus, les nanoparticules d'origine biologique ont été liées à des modifications de la structure de l'ADN des cellules sanguines (**Sharma et al., 2018**).

Une étude récente publiée dans la revue "Nanotoxicology" s'est penchée sur les effets des nanoparticules d'inspiration biologique sur le système nerveux. Les résultats ont montré que ces nanomatériaux peuvent pénétrer dans le cerveau et causer des dommages aux cellules neuronales. De plus, les nanoparticules d'origine biologique

ont été liées à des modifications des niveaux de neurotransmetteurs, ce qui peut impacter la fonction cognitive et comportementale (**Mukherjee *et al.*, 2018**).

En résumé, même si les nanoparticules d'inspiration biologique présentent de nombreux avantages pour différentes applications, il est primordial de comprendre les effets toxiques qu'elles peuvent causer sur l'organisme. Des études ont montré que ces nanomatériaux peuvent impacter les cellules pulmonaires, sanguines et neuronales, causer de l'inflammation, ainsi que modifier la structure de l'ADN et les niveaux de neurotransmetteurs. Par conséquent, il est crucial de poursuivre les recherches sur les effets toxiques des nanoparticules d'inspiration biologique pour mieux évaluer les risques pour la santé et développer des stratégies pour les minimiser.

3.8. Mécanisme d'action des points quantiques

Les PQs sont des nanoparticules semi-conductrices de moins de 10 nm de diamètre. Ces matériaux ont des propriétés optiques remarquables telles qu'une intensité lumineuse élevée et une palette de couleurs étendue, ce qui les rend intéressants pour des applications telles que l'imagerie biomédicale et la thérapie photodynamique. Toutefois, leur interaction avec les systèmes biologiques peut avoir des effets néfastes sur la santé, ce qui est une préoccupation majeure.

Plusieurs études ont démontré que les PQs peuvent entrer dans les cellules et perturber leur fonctionnement normal. Ces nanoparticules peuvent causer des altérations dans la signalisation cellulaire et la régulation génétique, ce qui peut entraîner des effets toxiques tels que la cytotoxicité, la génotoxicité et l'immunotoxicité (**Shvedova *et al.*, 2005**). De plus, les PQs ont la capacité d'interagir avec les protéines et les lipides des membranes cellulaires, entraînant une altération de leur structure et de leur fonctionnement (**Chen, 2015**).

De plus, les PQs ont la capacité de moduler la réponse immunitaire en la stimulant ou en la supprimant (**Wang ,2015**). Cette caractéristique pourrait avoir des conséquences importantes pour les applications thérapeutiques des PQ, notamment en immunothérapie et en vaccination.

Même si les recherches sur les effets des PQs sur les systèmes biologiques sont en cours, il est évident que leur interaction avec les cellules et les tissus doit être soigneusement étudiée avant toute application clinique. Afin de minimiser leur toxicité

potentielle, des approches telles que l'encapsulation des PQs dans des nanoparticules biocompatibles peuvent être employées (**Chen,2017**).

3.9. Mécanisme d'action de noir de carbone

Le noir de carbone est une particule fine de carbone amorphe qui résulte de la combustion incomplète de matières organiques telles que les combustibles fossiles, le bois et les déchets. En raison de leur petite taille, ces particules sont facilement inhalées par les êtres humains en grande quantité, ce qui peut entraîner des effets nocifs sur la santé. Ainsi, les mécanismes d'action du noir de carbone sur l'organisme peuvent inclure des effets sur le système respiratoire, cardiovasculaire, nerveux central et la reproduction (**Hesterbeg,2005**).

Les particules de noir de carbone inhalées peuvent affecter négativement le système respiratoire en se déposant dans les poumons. Cela peut entraîner divers effets nocifs tels que des inflammations, des lésions pulmonaires et un risque accru d'infections respiratoires. De plus, les particules de noir de carbone peuvent perturber la fonction des cils dans les voies respiratoires, ce qui peut entraîner une accumulation de mucus et réduire la clairance des voies respiratoires. Ces effets ont été démontrés dans diverses études (**Hesterbeg,2005**).

Plusieurs études ont démontré que l'exposition au noir de carbone est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires telles que les maladies coronariennes, l'hypertension et l'accident vasculaire cérébral. Les particules de noir de carbone inhalées peuvent perturber la fonction des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins, provoquant ainsi une inflammation et une augmentation du risque de formation de caillots sanguins. Ces mécanismes d'action ont été observés dans des études récentes (**Brook,2010**).

Les particules de noir de carbone inhalées peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi affecter le système nerveux central. Des études ont mis en évidence une association entre l'exposition au noir de carbone et divers effets nocifs sur la santé mentale et cognitive tels qu'une diminution de la fonction cognitive, une augmentation du risque de dépression et d'anxiété, ainsi qu'une augmentation du risque de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Ces résultats ont été rapportés dans différentes recherches scientifiques (**Power,2011**).

Plusieurs études ont mis en évidence les effets néfastes de l'exposition au noir de carbone sur la reproduction. Les particules de noir de carbone inhalées peuvent traverser le placenta et affecter le développement fœtal, entraînant ainsi des conséquences négatives sur la croissance et le développement des nourrissons. En outre, l'exposition au noir de carbone peut provoquer des perturbations hormonales qui peuvent avoir un impact sur la fertilité et la fonction reproductive. Ces résultats ont été confirmés dans diverses recherches scientifiques (**Hougaard, 2010**).

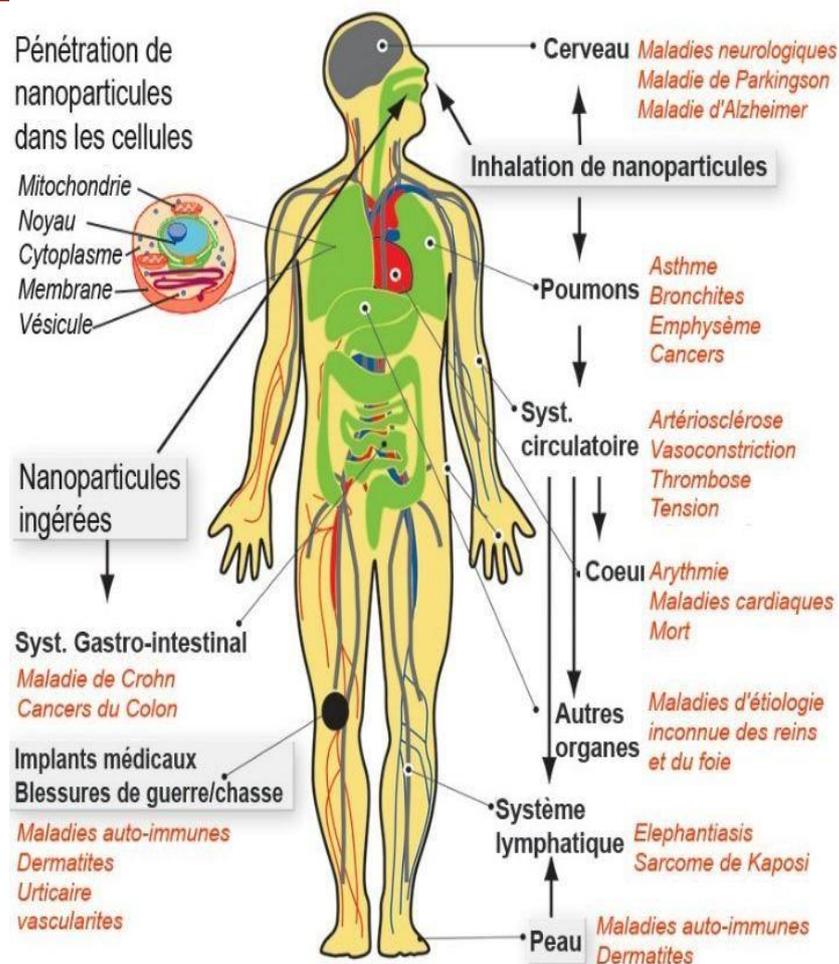
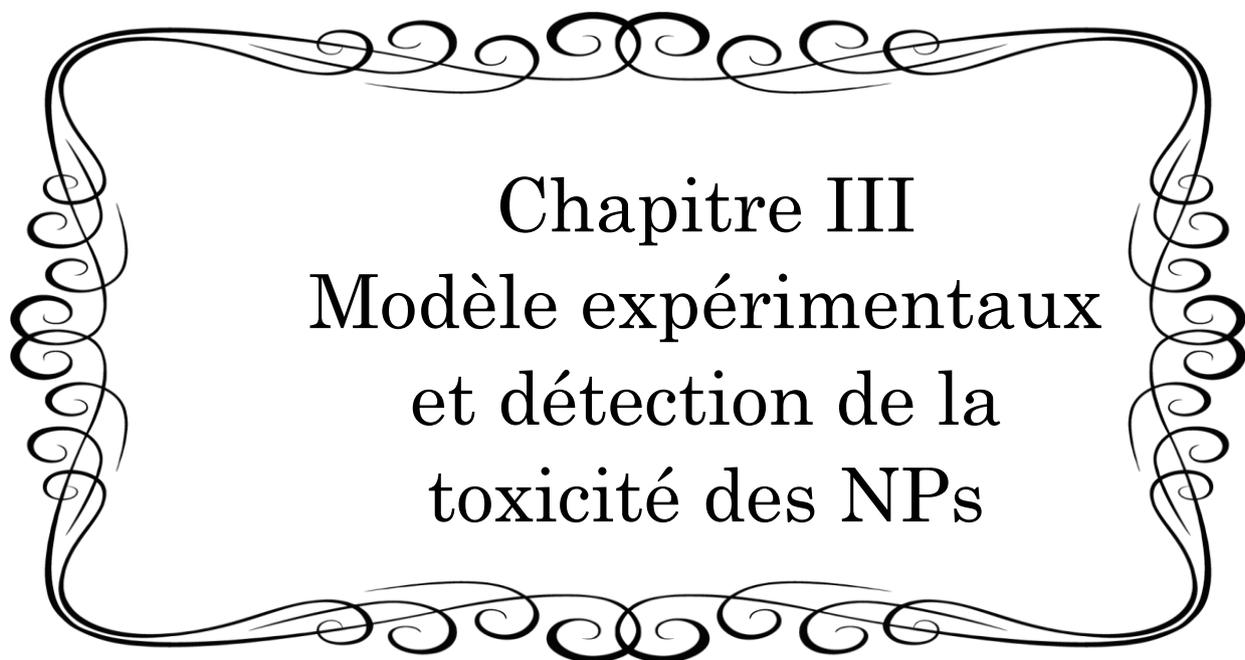


Figure-12 : Voies de pénétration et principales maladies associées à l'exposition aux nanoparticules, selon les résultats d'études épidémiologiques et cliniques (**Buzea et al., 2007**).



Chapitre III
Modèle expérimentaux
et détection de la
toxicité des NPs

1. Nanotoxicologie expérimentale/Approches empiriques

La toxicologie expérimentale comprend des études *in vitro* et *in vivo*. En gros, le principe consiste à exposer des individus, des tissus ou des cellules à la substance étudiée, à observer les effets induites et comparez-les avec la réponse observée dans un groupe témoin (traité dans les mêmes conditions mais non exposées à la substance). Des études cliniques peuvent également être envisagées dans le cadre de la nanotoxicologie expérimentale.

Les principaux paramètres utilisés pour évaluer la nanotoxicité comprennent l'étude des cibles des nanomatériaux (biodistribution et absorption cellulaire), l'évaluation de l'induction de la cytotoxicité (dommages cellulaires, mort cellulaire), la réponse pro-inflammatoire, le stress oxydatif, et des effets génotoxiques car ces événements ont été signalés comme étant les mécanismes d'action de toxicité des nanomatériaux (Hillegass *et al.*,2010) ,(Domb *et al.*, 2021).

Comme mentionné précédemment, un préalable à l'évaluation de la toxicité des nanomatériaux est leur caractérisation physico-chimique approfondie car certaines caractéristiques peuvent profondément influencer les résultats biologiques (Oberdörster *et al.*,2005),(Drasler *et al.*,2017),(Zieli *et al.*,2020).

1.1. Modèles *in vitro*

Il existe une grande variété de modèles *in vitro* : des lignées cellulaires aux cultures primaires (développées provenant de biopsies tissulaires) et des tissus. Les cultures primaires sont assez difficiles à établir en raison au manque de disponibilité des tissus, à la manipulation spécifique dont ils ont besoin et aux spécificités du donneur variantes (Drasler *et al.*,2017),(Joris *et al.*,2013). Habituellement, les lignées cellulaires sont préférées en raison de leur homogénéité et stabilité, ce qui donne des résultats reproductibles. Cependant, ce sont soit des cellules cancéreuses, soit des cellules artificiellement immortalisés, et bien que leur taux de prolifération élevé les rend facilement cultivables, disponibles en grande quantité et peu coûteuses, elles présentent des voies altérées par rapport aux cellules normales.

Par conséquent, ils ne répondent pas exactement comme le feraient des cellules saines. faire, ce qui en fait une représentation peu fiable de ce qui se passe réellement

in vivo. En outre, s'ils sont utilisés pendant de longues périodes, une dédifférenciation cellulaire et donc un changement de phénotype peut se produire (**Drasler et al.,2017**),(**Joris et al.,2013**). C'est pourquoi certains scientifiques s'interrogent sur leur pertinence.

Cependant,l' observation de la réponse similaire entre les neutrophiles humains Lignée cellulaire HL-60 et neutrophiles primaires humains après exposition à divers nanomatériaux (**Verdon et al.,2021**). Ils ont conclu que même si certaines fonctions des neutrophiles étaient compromises dans la lignée cellulaire, celle-ci représentait toujours un modèle précieux pouvant être utilisé dans un premier essai, en particulier pour à des fins de dépistage, et les cellules primaires peuvent être utilisées pour des évaluations plus ciblées. De plus, différents types des cellules peuvent être choisis en fonction de la question scientifique à adresser : les cellules du système immunitaire, notamment les macrophages, les cellules épithéliales, fibroblastes, cellules du poumon, cellules du tractus gastro-intestinal, neurones, etc.

Par exemple, alors que les fibroblastes sont couramment utilisés pour évaluer les signaux pro-fibrotiques, les macrophages sont utilisés car ils constituent la première ligne de défense de l'organisme. De plus, les poumons et les cellules gastro-intestinales sont souvent utilisées car elles représentent les principaux organes cibles après l'inhalation et l'ingestion de nanomatériaux, deux voies d'exposition majeures . (**Drasler et al.,2017**). Les lignées cellulaires offrent également la possibilité de travailler avec différentes espèces. Alors que la cellule humaine les lignées sont censées imiter plus étroitement les réponses humaines par rapport aux cellules de rongeurs lignées, ces dernières sont particulièrement utiles pour comparer les résultats avec les données animales (**Drasler et al., 2017**).

Il convient de tenir compte du fait que des effets dépendant du type de cellule ont été signalés, et c'est pourquoi il est recommandé d'utiliser plusieurs types cellulaires pour évaluer la toxicité des nanomatériaux avant de tirer des conclusions définitives (**Joris et al.,2013**).

Les conditions de culture cellulaire doivent également être examinées attentivement car elles peuvent avoir un impact sur la reproductibilité et précision des résultats. L'examen des recommandations sur les principaux paramètres

expérimentaux impliqués dans les essais *in vitro* pour obtenir une évaluation de la réponse nanomatériau-cellule (**Drasler et al.,2017**). Par exemple, la concentration de nanomatériaux. Les matériaux utilisés dans de telles expériences doivent être réalistes et se situer entre 1 et 100 µg/mL, avec les limites inférieure et supérieure à 0,125 et 200 µg/mL, respectivement. Il est également recommandé inclure des contrôles négatifs et positifs pour permettre la comparaison entre les études, à la fois intra et interlaboratoires. (**Drasler et al .,2017**).

De même, différents modèles du tractus gastro-intestinal 3D ont été développés pour évaluer le danger des nanomatériaux.(**Saez et al.,2019**),(**Bredeck et al.,2021**). Les sphéroïdes multicellulaires et les organoïdes ressemblent encore plus aux organes *in vivo* (**Broutier et al.,2016**), (**Joris et al.,2013**),(**Kermanizadeh et al.,2014**), (**Zieli et al.,2020**).Ces tissus ont des morphologies améliorées et montrent une activité fonctionnelle accrue.(**Singh et al.,2017**).

Ces modèles 3D avancés ont été développés pour imiter le foie, le pancréas ou poumon (**Broutier et al.,2016**),(**Llewellyn et al.,2021**). Par exemple, Kabadi et al. développé des microtissus pulmonaires 3D à l'aide d'humains cellules épithéliales pulmonaires, fibroblastes et macrophages (**Kabadi et al.,2019**). Lors de l'exposition à plusieurs parois nanotubes de carbone et fibres d'amiante, ils ont observé des réponses similaires à celles précédemment observé *in vivo* dans un modèle de rongeur, validant ce modèle *in vitro* avancé.

1.1.2. Principaux paramètres biologiques considérés

Les nanomatériaux peuvent induire une toxicité à la fois *in vitro* et *in vivo* par divers mécanismes. Tels que le stress oxydatif, les mécanismes de mort cellulaire(apoptose, autophagie et nécrose), génotoxicité et réponses immunologiques (**Domb et al.,2021**), (**Hillegass et al.,2010**),(**Park et al.,2009**), (**Prasad et al.,2021**).

Différents tests permettent d'évaluer utiliser ces paramètres biologiques pour rendre compte de la nanotoxicité ; ils peuvent être subdivisés en évaluation de la cytotoxicité (compris les tests de viabilité cellulaire, de prolifération et de mort cellulaire), pro- réponse inflammatoire, stress oxydatif et génotoxicité (**Kumar et al.,2017**). Pour tirer des conclusions fermes, une batterie de tests doit être utilisée, chaque test étant considéré en fonction de la type de cellule et nanomatériaux

utilisés (**Joris et al., 2013**). La cytotoxicité peut être mesurée sur la base de l'observation de l'altération, mesure de la viabilité des cellules ou de la capacité des cellules à proliférer et à se former colonies. Les tests de viabilité cellulaire reposent généralement sur l'utilisation d'appareils colorimétriques ou fluorimétriques tests, (**Drasler et al., 2017**). par exemple, MTT, XTT, WST-1, bleu Alamar, absorption de rouge neutre ou évaluation de l'intégrité de la membrane (LDH, tests de bleu trypan), alors que la division ou la prolifération cellulaire peut être évalués par des tests clonogéniques ou par comptage de cellules, respectivement. De plus, l'apoptose tests (par exemple, test TUNEL, activation de la caspase) ou tests d'apoptose/nécrose (annexine V/PI) peuvent être utilisés pour caractériser le type de mort cellulaire induite par les nanomatériaux (**Hillegass et al., 2010**), (**Kumar et al., 2017**), (**Park et al., 2009**), (**Tirumala et al., 2021**).

Une approche largement utilisée pour évaluer la réponse pro-inflammatoire consiste à analyse des facteurs solubles tels que les cytokines ou les chimiokines sécrétées par les cellules et évaluées dans le surnageant de culture cellulaire par un dosage immuno-enzymatique (ELISA) (**Drasler et al., 2017**).

Le stress oxydatif est reconnu comme un mécanisme majeur de toxicité des nanomatériaux (**Kumar et al., 2017**). En effet, l'exposition aux nanomatériaux conduit à la production d'oxygène réactif (ROS) et les espèces réactives de l'azote (RNS) (**Kumar et al., 2017**).

Les cellules génèrent des ROS pour maintenir métabolisme/homéostasie normaux, mais leur surproduction peut interférer avec une variété de signalent les voies de transduction et induisent même l'apoptose cellulaire, la pro-inflammation et l'ADN dommages (**Drasler et al., 2021**), (**Naz et al., 2020**), (**Kumar et al., 2017**), (**Tirumala et al., 2021**).

Les ROS peuvent être détectés par résonance paramagnétique électronique (RPE) ou sondes fluorescentes (**Kumar et al., 2017**).

La génotoxicité décrit les dommages potentiels induits par les nanomatériaux sur l'ADN (**Drasler et al., 2017**). La génotoxicité primaire peut être distinguée de la génotoxicité secondaire : la génotoxicité primaire la toxicité est définie comme un dommage génétique induit par les nanomatériaux eux-mêmes, alors que dans génotoxicité secondaire, les nanomatériaux n'interagissent pas directement avec la

cellule cible mais pro- provoquer une réponse inflammatoire dans les cellules voisines, entraînant des dommages oxydatifs de ADN par ROS. Veuillez noter que la génotoxicité primaire peut également être médiée par la formation de ROS formé dans les cellules par l'interaction des nanomatériaux, par exemple avec les mitochondries (**Drasler et al.,2017**),(**Achawi et al.,2021**). Pour évaluer la génotoxicité, différents marqueurs peuvent être utilisés pour évaluer les dommages à l'ADN, des lésions chromosomiques (**Kohl et al.,2020**). Ils comprennent le gène de cellule de mammifère *in vitro* test de mutation et le test *in vitro* du micronoyau de cellules de mammifères. Ce dernier détermine la rupture chromosomique conduisant à la formation d'un noyau supplémentaire (micronoyau) lors de la division cellulaire (**Drasler et al.,2017**),(**Llewellyn et al.,2020**). Le test du micronoyau évalue également la perte chromosomique, c'est-à-dire des effets aneugènes. De plus, le test des comètes est largement utilisé pour détecter le génotoxique potentiel des nanomatériaux, permettant la détection d'ADN simple et double brin pauses dans les cellules individuelles (**Kumar et al.,2017**),(**El Yamani et al.,2021**). D'autres tests de génotoxicité comprennent la formation de foyers γ -H2AX- comme marqueur des cassures double brin de l'ADN, mais avec une compréhension mécaniste limitée pour études de mécanismes plus précis de génotoxicité (**Drasler et al.,2017**).

1.2. Modèles *in Vivo*

Le principal avantage des modèles *in vivo* est qu'ils sont capables de mieux imiter processus épathologiques et permettent l'évaluation systémique des effets déclenchés par nanomatériaux. Ils permettent également d'étudier les mécanismes de défense qui pourraient contrecarrer déclencher une réponse biologique (défense antioxydant, mécanisme de réparation tissulaire, clairance par cellules du système immunitaire). En effet, les organismes entiers restent les plus scientifiques modèles pertinents car ils sont capables de capturer les effets des nanomatériaux après leur entrée dans le corps et ont été distribués et transformés (**Burden et al.,2017**). En effet, un avantage majeur des modèles *in vivo* est qu'ils permettent d'évaluer la cinétique des nanomatériaux par absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) (**Zielinska et al.,2020**).

De plus, alors que les effets à long terme des nanomatériaux inhalés, par exemple, ne peuvent pas être étudiés *in vitro*, ils peuvent être observés *in vivo* car ils sont retenus dans le corps pendant de plus longues périodes (**Fröhlich et al.,2014**).

Enfin, *in vivo* modèles pourraient permettre d'établir les modes d'action des nanomatériaux ainsi que des études sur la deuxième génération, par exemple, dans le cas des tests de toxicité pour la reproduction (**Klein et al.,2013**),(**Leclerc et al.,2015**),ou l'évaluation de la toxicité (**Li et al.,2020**). Un autre atout des modèles *in vivo* est qu'ils permettent de considérer la biopersistance des nanomatériaux dans l'organisme. Ceci est d'une importance primordiale dans le sens qu'il est corrélé à la toxicité. En effet, les particules les plus persistantes peuvent s'accumuler dans les tissus où ils peuvent provoquer des effets indésirables (**Laux et al.,2017**). Par exemple, par rapport aux ions d'argent, les nanoparticules d'argent se sont révélées plus persistantes dans le système circulatoire et les organes en termes de distribution corporelle globale (**Li et al.,2020**).

Dans le domaine de la nanotoxicité, les modèles *in vivo* les plus utilisés sont les modèles mammifères, en particulier les petits rongeurs tels que les souris, les rats et les lapins en raison de leur grande ressemblance aux humains. De plus, ils sont moins chers et plus faciles à entretenir que les gros animaux. comme le porc, génétiquement très proche de l'homme (**Kumar et al.,2017**),(**Zielinska et al.,2020**), (**Joris et al.,2013**). Chiens et primates montrer la plus grande similitude avec le système respiratoire humain; cependant, ils sont rarement utilisés pour des études de toxicité en raison de problèmes éthiques et de coûts expérimentaux. D'autre part, la Guinée les porcs ont été utilisés pour la sensibilisation aux antigènes inhalés car leurs voies respiratoires présentent des sensibilités aux médiateurs des voies respiratoires humaines, tandis que les poumons des rongeurs sont moins sensibles (**Fröhlich et al.,2014**).

Pour évaluer la toxicité des nanomatériaux *in vivo*, différents paramètres peuvent être évalués, notamment y compris la biodistribution des nanomatériaux dans l'organisme (localisation dans les tissus ou organes), clairance (examen de l'excrétion et du métabolisme des nanomatériaux à différents points dans le temps après l'exposition), hématologie, chimie du sérum (examen des changements) et histopathologie (évaluation des altérations et des lésions potentielles des tissus) (**Joris et al.,2013**), (**Kumar et al.,2017**),(**Prasad et al.,2021**),(**Zielinska et al.,2020**) Le CL50 (concentration en nanomatériau qui provoque la mort de 50% de la population), LOEC (concentration la plus faible qui provoque un effet notable sur l'organisme) et NOEC (concentration maximale à laquelle aucun effet n'est observé sur l'organisme)

peut également être terminé (**Prasad et al.,2021**),(**Zielinska et al.,2020**) La génotoxicité des nanomatériaux a également été largement étudiée dans modèles de rongeurs avec la valeur ajoutée d'évaluer la réponse d'un organisme entier à exposition aux nanomatériaux. De plus, avec une conception d'étude appropriée, plusieurs paramètres peuvent être analysés sur un seul animal, ce qui réduit le nombre d'animaux et les coûts des expériences *in vivo*. Par exemple, le potentiel génotoxique *in vivo* des cellules nanofibrillées les nanomatériaux Lose, TiO₂, SiO₂ ou Al₂O₃ administrés à des souris ont été évalués à l'aide de plusieurs paramètres de génotoxicité (**Catalan et al.,2017**),(**Maser et al.,2015**).

En ce qui concerne l'exposition des animaux aux nanomatériaux, différentes voies sont possibles telles que par inhalation, injections intraveineuses ou intrapéritonéales, ingestion, instillation intratrachéale, administration cutanée, ou gavage, à choisir en fonction de la question à traiter (**Frohlich et al.,2014**),(**Zielinska et al.,2015**)De nombreuses études se sont concentrées sur l'inhalation car il s'agit d'une voie d'exposition principale. Tout le corps l'exposition peut être effectuée en plaçant les animaux dans des chambres d'inhalation. Alors qu'il vaut mieux correspond à une exposition pulmonaire, il est difficile à réaliser car généralement des nanomatériaux sont contenus dans de la poudre sèche et doivent donc être dispersés dans le flux d'air, ce qui peut générer fortes concentrations de nanomatériaux et donc agrégation (**Frohlich et al.,2014**).

De plus, il est difficiles de quantifier précisément la dose inhalée car les nanomatériaux sont non seulement inhalés mais aussi ingérés (par léchage du pelage où ils se déposent également).

De plus, les animaux peuvent éviter l'exposition en se regroupant ou en enfouissant leur nez dans les coins des cages ou dans la fourrure d'un autre animal (**Frohlich et al.,2014**). Le système « nez/tête uniquement » a été développé pour éviter certains de ces inconvénients lorsque les animaux sont immobilisés dans un tube, et que seul le nez ou la tête est exposé à la source de nanomatériaux. Cependant, une telle immobilisation est stressante pour les animaux et peut donc produire un impact biologique, induisant ainsi des résultats lors de la surveillance des paramètres biologiques. Les études sur l'inhalation nécessitent des matériels et sont plus difficiles et plus coûteux à mettre en œuvre que l'administration par voie orale (**Burden et al.,2017**).

L'injection intraveineuse de nanomatériaux est également couramment utilisée, notamment pour l'étude des mécanismes de toxicité, pour mimer la translocation à travers la barrière hémato-encéphalique. De même, d'autres des voies telles que l'administration orale ou le contact avec la peau ont également leurs avantages et leurs inconvénients et doit être envisagée en fonction de la question scientifique à traiter.

Le suivi biologique est défini comme « la mesure répétée et contrôlée détection de marqueurs chimiques ou biologiques dans des liquides, des tissus ou d'autres échantillons accessibles provenant de sujets exposés ou exposés dans le passé ou devant être exposés à des agents chimiques, physiques ou facteurs de risques biologiques sur le lieu de travail et/ou dans l'environnement général » (**Manno et al.,2010**).

La biosurveillance a été largement utilisée en pneumologie, notamment dans le cas de la pneumologie. Moconiose, et à découvert des informations essentielles sur la relation entre l'exposition à une substance nocive et des effets biologiques voire pathologiques. Par exemple, l'évaluation des corps d'asbestose dans les tissus pulmonaires des patients ou lors d'un lavage broncho-alvéolaire (BAL) fluides a permis de définir des valeurs propres aux maladies,

De Vuyst et al.,1998),(**Mossman et al.,2011**). Il a également été montré que le BAL de patients souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique avait une composition chimique différente composition à celle des patients atteints d'autres maladies pulmonaires interstitielles ou des sujets sains (**Bargagli.,2017**).

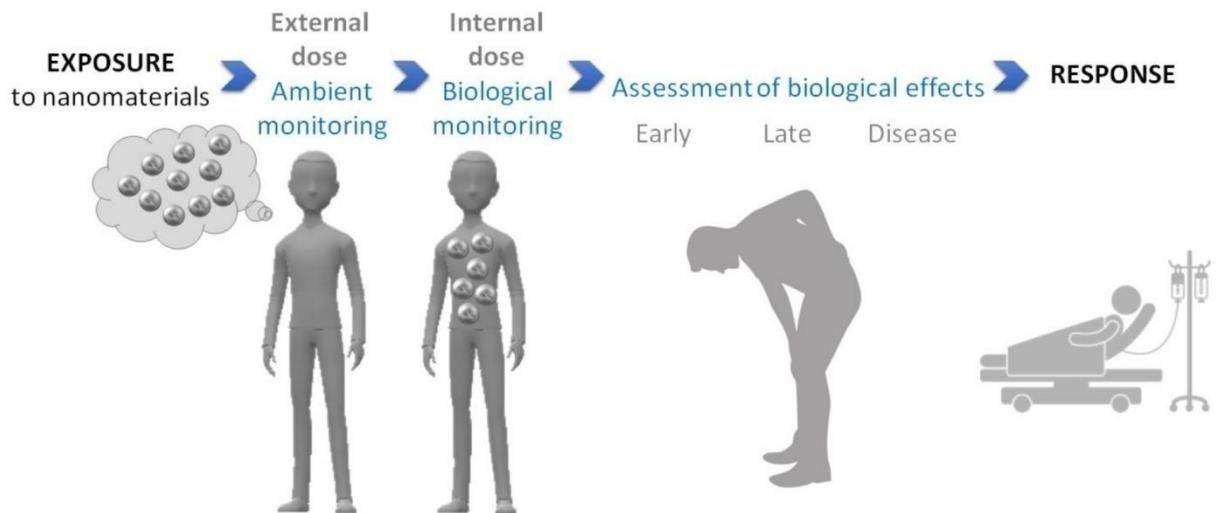


Figure-1 : La surveillance biologique des nanomatériaux dans les échantillons humains pourrait combler une lacune et aider à mieux comprendre la relation entre l'exposition aux nanomatériaux et les effets nocifs grâce à l'analyse des deux biomarqueurs (Forest *et al.*,2017).

1.2.1. Faibles doses/Exposition chronique

Dans le domaine de la nanotoxicologie, la plupart des études portent sur l'exposition aiguë des nano matériel avec des doses expérimentales, alors que très peu d'études font état d'expositions à long terme sur des semaines ou des mois aux expositions subchroniques (Drasler *et al.*,2017). Alors qu'une exposition à long terme et répétée à faible concentration les études sont rares, elles sont extrêmement importantes car elles imitent mieux l'exposition réelle (Murugadoss *et al.*,2021).

De plus, les mécanismes impliqués dans une réponse biologique à une dose unique élevée peuvent être significativement différents de ceux liés à une exposition répétée à faible dose (Drasler *et al.*,2017). Alors que des études *in vitro* peuvent être menées pour évaluer les effets aigus, elles ne sont pas adaptées au long études à long terme et effets chroniques (Drasler *et al.*,2017),(Romer *et al.*,2020). De tels effets peuvent être plutôt observés en utilisant *in vivo* modèles, même s'ils sont longs et coûteux et peu de laboratoires d'inhalation sont équipés pour effectuer des tests

d'inhalation subchroniques (90 jours) ou chroniques (1,5 à 2 ans). Ceci explique pourquoi les effets chroniques *in vivo* des nanomatériaux inhalés sont mal documentés mentionné (**Burden et al.,2017**).

1.3. Modèle *in silico*

Cette approche suppose que des nanomatériaux ayant des structures moléculaires similaires auront des effets biologiques similaires (**Barnard et al.,2009**).

Par conséquent, de tels modèles sont capables de prédire le comportement et les effets d'un nanomatériau dans des environnements biologiques sur la base de ses propriétés physicochimiques et de ses descripteurs moléculaires sans test expérimental, ce qui permet d'économiser du temps et de l'argent (**Buglak et al.,2019**),(**Burello,2017**),(**Tirumala et al.,2021**),De telles prédictions pourraient également permettre aux chercheurs de rationaliser et de hiérarchiser les essais toxicologiques et de se concentrer sur les nanomatériaux les plus prometteurs (c'est-à-dire les plus sûrs) (**Burello,2017**),(**Cohen et al.,2013**),(**Winkler et al.,2013**). Le concept de QSAR a été proposé il y a un siècle pour les composés chimiques (**Brown et fraser.,1868**),(**Hansch et al.,1962**).Et a été largement utilisé dans les domaines de la découverte de médicaments et de la modélisation de la toxicité chimique, mais son application aux nanomatériaux n'est pas sans défis en raison de leurs spécificités. En effet, cela nécessite le développement de descripteurs nano-spécifiques et d'ensembles de données expérimentaux organisés.

(**Banares et al.,2017**),(**Barnad,2009**),(**Burello,2017**), (**Winkler et al.,2014**),(**Winkler et al.,2016**).

Par exemple, un descripteur moléculaire peut être déterminé ou calculé expérimentalement. (**Buglak et al.,2019**). Dans ce dernier cas, il convient de s'assurer que les descripteurs calculés sont corrélés aux valeurs expérimentales ; sinon, ils pourraient avoir un fort impact sur la validité du modèle. Par conséquent, les descripteurs doivent être développés et adaptés en utilisant les informations spécifiques du matériau fournies par la caractérisation physicochimique (déterminée expérimentalement), plutôt qu'en utilisant des structures idéalisées (**Banares et al.,2017**),(**Burello,2017**) En ce qui concerne les ensembles de données nécessaires pour développer des modèles QSAR, ils devraient contenir un nombre suffisant de nanomatériaux divers. Ces deux conditions (diversité et nombre d'échantillons suffisamment élevé).

Des modèles QSAR ont été développés en particulier pour les nanomatériaux métalliques et à oxydes métalliques (**Burden et al.,2017**),(**Cohen et al.,2013**),(**Pan et al.,2016**).

En utilisant un ensemble de données de 17 particules d'oxyde métallique différant par leur composition chimique, il a été constaté que leur toxicité pour les bactéries *Escherichia coli* ne pouvait être prédite sur la base de leur nature chimique que grâce à des descripteurs calculés ou expérimentaux tels que l'électronégativité du métal et la charge cationique (**Kar et al.,2014**),(**Puzyn et al.,2011**).Étonnamment, les descripteurs dimensionnels ou de forme n'ont joué aucun rôle. Ces résultats ont été confirmés dans un modèle de cellules de mammifères, la lignée cellulaire HaCaT, concernant la toxicité de 18 nanoparticules d'oxydes métalliques (**Gajewicz et al.,2015**),(**Gajewicz et al.,2015**). Plus récemment, des modèles QSAR pour la prédiction du potentiel inflammatoire des nanoparticules d'oxydes métalliques ont été développés sur la base d'un jeu de données de 30 échantillons (**Huang et al.,2021**). De même, un modèle QSAR capable de prédire l'absorption cellulaire de 109 nanoparticules d'oxyde métallique fonctionnalisées par les cellules cancéreuses du pancréas (PaCa2) a été récemment développé (**Shi et al.,2021**). Un modèle QSAR prédictif pour l'association cellulaire des nanoparticules d'or basé sur leurs propriétés physicochimiques et leurs empreintes corona protéiques a été développé et validé à l'aide d'un ensemble de données de 105 nanoparticules (**Afantitis et al.,2018**).

En ce qui concerne les méthodes statistiques utilisées pour les modèles QSAR, différents types d'algorithmes d'apprentissage automatique peuvent être utilisés .

Malgré les exemples réussis d'application des modèles nanoQSAR, ils présentent encore certaines limites. Par exemple, ils ne se sont pas révélés très utiles en ce qui concerne l'extrapolation *in vitro-in vivo*. En effet, dans les modèles QSAR, les descripteurs moléculaires font généralement référence aux nanomatériaux vierges, alors qu'au contact des milieux biologiques, ces caractéristiques sont altérées (**Burden et al.,2017**).

De même, comme un nanomatériau peut exercer des effets biologiques variables dans différentes conditions biochimiques (lignée cellulaire, espèce cellulaire, etc.), la modélisation QSAR est difficile (**Afantitis et al.,2020**). Enfin, il convient de mentionner qu'une des lacunes des modèles QSAR réside dans le fait que les caractéristiques physico-chimiques des nanomatériaux sont étudiées de manière

indépendante alors que l'on sait qu'elles sont directement corrélées entre elles (e.g. taille et surface). Une telle hypothèse est cependant nécessaire pour gérer la complexité et la grande quantité de données. (Gajewicz *et al.*, 2015), (Gajewicz, 2017), (Varsou *et al.*, 2018).

2. Diagnostique

Les nanomatériaux ne se comportent certainement pas dans de la même manière que les déchets normaux et donc les tests dard peuvent ne pas convenir pour prédire le devenir des nanoparticules mises en décharge (Breggin et Pendergrass, 2007). Même si les NM ne le font pas introduire une nouvelle pathologie, il pourrait y avoir des nouveaux mécanismes de blessure qui nécessitent des outils spéciaux, des tests et des approches pour évaluer leur toxicité. Des approches plus raffinées pour la caractérisation des nanomatériaux l'actérisation et les évaluations toxicologiques émergeront avec le temps, par exemple, l'utilisation de nanosenseurs pour détecter la génération de ROS par des nanoparticules. Cela pourrait rendre ces évaluations rentables. Dynamique, facilitant le développement de nouveaux produits (Nel *et al.*, 2006). Traitements pour l'inhalation de nanoparticules inclure ceux qui agissent pour améliorer les fonctions mucociliaires dégagement et ceux qui réduisent les effets de oxydation et inflammation. Anti-inflammatoire- médicament conservateur (cromoglycate de sodium) s'est avéré réduire fortement l'inflammation des voies respiratoires causée par des nanoparticules d'échappement diesel (Vermylen *et al.*, 2005). Le cromoglycate de sodium agit en réduire les réactions allergiques. Vitamine antioxydante mins (vitamine C notamment) (Romieu, 2005), l'acide rosmarinique (Risom *et al.*, 2005), et une forte la consommation de fruits frais et de certains légumes peut avoir un effet protecteur contre les maladies pulmonaires (Romieu, 2005). Les antioxydants et les chélateurs de métaux sont traités options de traitement des effets néfastes sur la santé causés par l'absorption neuronale de nanoparticules (Buzea *et al.*, 2007). Dans le traitement de la neurodégénérescence, chélateurs de métaux transportés à travers la barrière hémato-encéphalique semble être une voie prometteuse approche (Liu *et al.*, 2006). Il n'y a pas de remède, ou des interventions chirurgicales sont demandées, pour des maladies liées à l'absorption gastro-intestinale des nanoparticules (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique). Même traitements

(anti-inflammatoires et en particulier grands repas liquides) tentent de produire la rémission de la maladie (**Buzea *et al.*, 2007**).

Mécanismes définitifs liés aux nanobactéries aux maladies impliquant des calcifications, comme les artères plaque, anévrisme aortique, valves cardiaques, calculs rénaux formation, prostatite chronique, ovaire et mammaire tumeurs (**Kajander, 2006; Kajander et Ciftciog- lu, 1998; Rawal et Pretorius, 2005**) sont inconnus ; cependant, il y a des spéculations que les nanobactéries les colonies peuvent agir comme sites de nucléation pour la plaque ou formation de pierres (**Wood et Shoskes, 2006**). Des thérapies spécifiques, telles que l'irradiation laser (**Sommer *et al.*, 2004**) ou des antibiotiques (**Wood et Shoskes, 2006**), ont montré une réduction de la formation de plaque et même la régression des plaques.

Conclusion

Conclusion

L'amélioration de la nanotechnologie a été considérée comme l'un des roulements originaux des avancées technologiques actuelles dans de nombreux domaines industriels. Néanmoins, le danger de contamination de la terre et les effets néfastes concevables sur la santé humaine doivent être pris en considération. Il a été observé que des réponses biologiques régulières telles que l'apoptose cellulaire, les interactions entre les protéines et les particules pourraient entraîner une perturbation de l'ADN qui, si elle n'est pas contrôlée, entraînerait une mutation génétique. Pourtant, de nombreux types de recherches ont été menées sur ces interactions pour contextualiser les effets possibles de l'exposition et comment elles peuvent aider à lutter contre les cas médicaux tels que le cancer.

Les principales causes observées de toxicité des nanoparticules sont dues à leurs caractéristiques physico-chimiques, telles que la taille, la forme, la fonctionnalisation de surface et la charge de surface. En outre, les interactions négatives nanoparticules-biomolécules peuvent être dues à une mauvaise fonctionnalisation de surface, à une énergie libre, à une courbure, à une forme et une taille de particules plus grandes, qui interagissent avec les processus de repliement des biomolécules et leur font perdre leur intégrité structurelle conduisant à des dommages cellulaires. La génération de ROS observée a été indiquée comme l'une des réponses les plus enregistrées à l'interaction nanoparticule - cellule.

Aujourd'hui, il est difficile d'établir un consensus scientifique sur l'effet sanitaire des nanoparticules et leurs dangers potentiels. Par conséquent, la contextualisation des modèles de toxicité et de cytotoxicité des nanoparticules aiderait les recherches futures à avoir des résultats plus tranchants. En attendant, il serait donc nécessaire de manipuler ces molécules avec la plus grande vigilance.

A

- **Adams L.K., Lyon D.Y.& Alvarez P.J.(2006).** Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO₂, SiO₂, and ZnO water suspensions. *Water Res* **40**, 3527–3532.
- **Aitken R.J., Creely K.S.& Tran C.L.(2004).** Nanoparticles: An Occupational Hygiene Review, Institute of Occupational Medicine, Health and Safety Executive (HSE), UK, *Research Report 274*, 113.
- **Akerman M.E., Chan W.C.W., Laakkonen P., Bhatia S.N.&Ruoslasti K.(2002).** Nanocrystal targeting in vivo. *Proceedings composites. the National Academy of Sciences* **99**,12617-21.
- **Al-Saleh M.H.& Sundararaj U. (2011).** Review of the mechanical properties of carbon nanofiber/polymer composites. *Compos.* **42**, 2126–2142.
- **Ammendolia M.G., Iosi F., Maranghi F., Tassinari R., Cubadda F., Aureli F., Raggi A.& Superti F. (2017).** Short-term oral exposure to low doses of nano-sized TiO₂ and potential modulatory effects on intestinal cells. *Food Chem Toxicol* **102**, 63–75.
- **Auffan M., Rose J., Wiesner M.R.& Bottero J.Y.(2009).** Chemical stability of metallic nanoparticles: a parameter controlling their potential cellular toxicity *in vitro*. *Environ. Pollut.* **157**, 1127–1133.
- **Asharani P., Hande M.P.& Valiyaveettil S.(2009).** Antiproliferative activity of silver nanoparticles. *BMC Cell Biol.* **10**, 65.
- **Aschberger K., Johnston H. J.& Stone V. (2010).** Review of fullerene toxicity and exposure– appraisal of a human health risk assessment, based on open literature. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **58**, 455 - 473.
- **Aschberger K., Micheletti C., Sokull-Klüttgen B. & Christensen F.M. (2011).** Analysis of currently available data for characterising the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health e lessons learned from four case studies. *Environment International* **37**, 1143-1156.
- **Ayse B.S .& Eylem A.(2020).** Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles: a review *Environmental Chemistry Letters* **7**,
- **Azmi M.& Shad K . (2017).** Role of nanostructure molecules in enhancing the bioavailability of oral drugs. *In: Grumezescu DFA (ed) Nanostructures for novel therapy, 1st edn. Elsevier; Amsterdam* **22**, 375–407.

B

- **Bällestri M., Baraldi A., Gatti A.M., Furci L., Bagni A., Loria P., Rapanà R.M., Carulli N.& Albertazzi A. (2001).** Liver and kidney foreign bodies granulomatosis in a patient with malocclusion, bruxism, and worn dental prostheses. *Gastroenterology*, **121**, 1234–1238.

Références bibliographiques

- **Belfannache Djameledine .(2011).** élaboration et étude de nanoparticules. Au/ TiO₂ et Ag/ TiO₂ mémoire présenté pour obtenir le diplôme de magister en physique. *Université Metouri Constantine*.
- **Bendale Y., Bendale V. & Paul S. (2017).** Evaluation of cytotoxic activity of platinum nanoparticles against normal and cancer cells and its anticancer potential through induction of apoptosis.
- **Borm P.J., Robbins D., Haubold S., Kuhlbusch T., Fissan H., Donaldson K., Schins , R., Stone V., Kreyling W.& Lademann J. (2006).** The potential risks of nanomaterials: *a review carried out for ECETOC. Part. Fibre Toxicol* **3**, 11.
- **Boilot J.P., Biteau J., Chaput F., Gacoin T., Brun A., Darracq B., Georges P.& Lüty Y. (1998).** Organic-inorganic solids by sol-gel processing: optical applications. *Pure Appl* **7**, 141–148.
- **Bokobza L.& Kolodziej M. (2006).** On the use of carbon nanotubes as reinforcing fillers for elastomeric materials. *Polym. Int* **55**,
- **Borm P.J., Schins R.P.& Albrecht C. (2004).** Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. *Int. J. Cancer* **110**, 3–14.
- **Borm P.J.& Müller-Schulte D. (2006).** Nanoparticles in drug delivery and environmental exposure: same size, same risks? *Nanomedicine (Lond)* **1**, 235–249 .
- **Breggin L.K.& Pendergrass J. (2007).** Where does the nano go?: end-of-life regulation of nanotechnologies. *Project on Emerging Nanotechnologies at the Woodrow Wilson International Center for Scholars*.
- **Brieger K., Schiavone S., Miller F.J. Jr.& Krause K.H. (2012).** Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med. Week* **142**, 13659.
- **Brook R.D.(2010).** Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. *An update to the scientific statement from the American Heart Association.* **121**, 2331–2378
- **Brodsky L., Peng W., Kuo M.H., Salnikow K., Zoroddu M. & Costa M. (2000).** Nickel compounds are novel inhibitors of histone H4 acetylation. *Cancer Res* **60**, 238–241.
- **Brown D.M., Donaldson K., Borm P.J., Schins R., Dehnhardt M., Gilmour P., Jimenez L.& Stone V. (2004).** Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF- α cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles. *Am. J. Physiol* **286**, 344–353.
- **Brown J.S., Zeman K.L.& Bennett W.D. (2002).** Ultrafine particle deposition and clearance in the -healthy and obstructed lung. *Am. J. Resp. Crit. Care Med* **166**, 1240–1247.
- **Bufeza C., Pacheco I.I.& Robbie K. (2007).** Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases* **2**, 17–71.

Références bibliographiques

- **Buffet P.E. (2012).** Evaluation du risque environnemental des nanoparticules métalliques: biodisponibilité et risque potentiel pour deux espèces clés des écosystèmes estuariens. Thèse de doctorat, Université de Nantes, France.
- **Buzea C., Pacheco I.I.& Robbie K.(2007).**Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases* **2**, 17–71.

C

- **Caldeira D. D. A. F., Mesquita F. M.& Pinheiro F. G.(2021).** Acute exposure to C60 fullerene damage's pulmonary mitochondrial function and mechanics. *Nanotoxicology* **15**, 352 - 365.
- **Cangul H., Broday L., Salnikow K., Sutherland J., Peng W., Zhang Q., Poltaratsky V., Yee H., Zoroddu M.A.& Costa M. (2002).** Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Toxicol. Lett* **127**, 69–75.
- **Carrington P.E., Al-Mjeni F., Zoroddu M.A., Costa M.& Maroney M.J. (2002).** Use of XAS for the elucidation of metal structure and function: applications to nickel biochemistry, molecular toxicology, and carcinogenesis. *Environ. Health Perspec* **110**, 705.
- **Chakraborty. (2020).** Polyacrylamide in cosmetic products: An overview. *Journal of CosmeticDermatology*.
- **Champeau O. (2005).** Biomarqueurs d'effets chez *C. fluminea*: du développement en laboratoire à l'application en mésocosme. *Thèse de doctorat. Université de Bordeaux I. France* **281** .
- **Chen J., Tan M., Nemmar A., Song W., Dong M., Zhang, G. &Li Y. (2006).**Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheal-instilled particles *in vivo* in rats: *effect of lipopolysaccharide*. *Toxicology* **222**, 195–201.
- **Chen L. (2015).** Interaction of quantum dots with biomembranes: a review. *Journal of Materials Chemistry B*.**3**, 3086-3102.
- **Chen L. (2017).** Biocompatible and biodegradable nanoparticles for enhancement of anti-cancer activities of phytochemicals. *Journal of Nanobiotechnology* **15**, 15.
- **Chen L.& Chopra N. (2015).** Nano-carbon-based hybrids and heterostructures: Progress in growth and application for lithium-ion batteries. *J. Mater. Sci* **50**, 7843–7865.
- **Coro J., Suárez M., Silva L.S., Eguiluz K.I. & Salazar-Banda G.R. (2016).** Fullerene applications in fuel cells: *A review*. *Int. J. Hydrogen Energy* **41**, 17944–17959.

D

- **Dabke U. (2019).** The impact of polyethylene glycol on the gut microbiota and human health. *Journal of Applied Toxicology*.

Références bibliographiques

- **Dasenbrock C., Peters L., Creutzenberg O.& Heinrich, U. (1996).** The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicol. Lett.* **88**, 15–21.
- **Di Giorgio M.L., Di Bucchianico S., Ragnelli A.M., Aimola P.& Santucci S.Poma A.(2011).** Single and multi walled carbon nanotubes on macrophages: Cyto and genotoxicity and electron microscopy. *Mutat. Res.* **722**, 20–31.
- **Donaldson K., Aitken R., Tran L., Stone V., Duffin R., Forrest G.& Alexander A.(2006).** Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicological Sciences* **92**, 5-22.
- **Donaldson K., Stone V., Tran C., Kreyling W.& Borm P.J. (2004).** Nanotoxicology. *Occup. Environ. Med* **61**, 727–728.
- **Donaldson K., Tran L., Jimenez L.A., Duffin.R., Newby D.E., Mills N., Macnee W.& Stone V. (2005).** Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. *Part. Fibre Toxicol* **2**, 10.
- **Donaldson K., Poland C.A., Murphy F.A., MacFarlane M., Chernova T.& Schinwald A.(2013).** Pulmonary toxicity of carbon nanotubes and asbestos-similarities and differences. *Adv. Drug Deliv. Rev* **65**, 2078–2086.
- **Driscoll K.E., Carter J.M., Howard B.W., Hassenbein D.G., Pepelko W., Baggs R.B.& Oberdörster G. (1996).** Pulmonary inflammatory, chemokine, and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of carbon black. *Toxicol. Appl. Pharma* **136**, 372–380.
- **Dykman N. Khlebtsov., Chem.(2012).** *Soc. Rev* **41**, 2256–2282.

E

- **Elder A., Gelein R., Silva V., Feikert T., Opanashuk L., Carter J., Potter R., Maynard A., Ito Y., Finkelstein J. (2006).** Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ. Health Persp* **32**, 1172–1178.
- **Endo.M., Kim Y., Hayashi T., Nishimura K., Matusita T., Miyashita K.& Dresselhaus M.** Vapor-grown carbon fibers (VGCFs).
- **Endo M.& Kroto H.W. (1992).** Formation of carbon nanofibers. *J. Phys. Chem* **96**, 6941–6944.

F

- **Faraday M.** "Experimental relations of gold (and other metals) to light". *Phil. Trans. Roy. Soc. London* **147**, 145–181.
- **Fadeel B.& Garcia-Bennett A. E. (2010).** Better safe than sorry: Understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews* **62**, 362-374.

Références bibliographiques

- **Feng L., Xie N. & Zhong J. (2014).** Carbon Nanofibers and Their Composites: *A Review of Synthesizing, Properties and Applications*. *Materials* **7**, 3919–3945.
- **Ferin J. (1994).** Pulmonary retention and clearance of particles. *Toxicology Lett.* **72**, 121–125.
- **Florence A. T. (1997).** The oral absorption of micro- and nanoparticles: neither exceptional nor unusual. *Pharmaceutical research* **14**, 259–266.
- **Franskevych D., Palyvoda K. & Petukhov D. (2017).** Fullerene C60 penetration into leukemic cells and its photoinduced cytotoxic effects. *Nanoscale Research Letters* **12**, 1–9.

G

- **Gatti A.M. & Rivasi F. (2002).** Biocompatibility of micro- and nanoparticles. *Part I: in liver and kidney*. *Biomaterials* **23**, 2381–2387.
- **Gatti A.M. (2004).** Biocompatibility of micro- and nanoparticles in the colon. *Biomaterials* **25**, 385–392.
- **Gatto F., Moglianetti M., Pompa P.P. & Bardi G. (2018).** Platinum nanoparticles decrease reactive oxygen species and modulate gene expression without alteration of immune responses in THP-1 monocytes. *Nanomaterials* **8**, 392.
- **Geraets L., Oomen A.G., Schroeter J.D., Coleman V.A. & Cassee F.R. (2012).** Tissue distribution of inhaled micro- and nano-sized cerium oxide particles in rats: results from a 28-day exposure study. *Toxicol. Sci.* **127**, 463–473.
- **Gea M., Bonetta S., Iannarelli L., Giovannozzi A.M., Maurino V., Bonetta S., Hodoroaba V.D. & Armato C. (2019).** Shape-engineered titanium dioxide nanoparticles (TiO₂-Nps): cytotoxicity and genotoxicity in bronchial epithelial cells. *Food Chem Toxicol* **127**, 89–100.
- **Geiser M., Rothen-Rutishauser B. & Kapp N. (2005).** Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environmental health perspectives*, **113**, 1555 - 1560.
- **Ghosh M., Chakraborty A., Mukherjee A., & Chakraborty M. (2016).** Biogenic nanoparticles: An emerging class of nanomaterials. *Nanotoxicology*, **10**, 276–287.
- **Gieldoń A., Witt M. M. & Gajewicz A. (2017).** Rapid insight into C60 influence on biological functions of proteins. *Structural Chemistry* **28**, 1775 - 1788.
- **Giri N.C., Passantino L., Sun H., Zoroddu M.A., Costa M. & Maroney M.J. (2013).** Structural investigations of the nickel-induced inhibition of truncated constructs of the JMJD2 family of histone demethylases using X-ray absorption spectroscopy. *Biochemistry* **52**, 4168–4183.
- **Gwinn M.R. & Vallyathan V. (2006).** Nanoparticles: Health effects—pros and cons. *Environ. Health Perspect.* **114**, 1818–1825

H

- **Hahens W. I., Oomen A. G., deJong WH.& Cassee F.R. (2007).** What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **49**, 217-229.
- **Hanna S.K., Montoro Bustos A.R., Peterson A.W., Reipa V., Scanlan L.D., Hosbas Coskun S., Cho T.J.& Johnson M.E. (2018)** Agglomeration of Escherichia Coli with positively charged nanoparticles can lead to artifacts in a standard caenorhabditis elegans toxicity assay. *Environ Sci Technol* **52**,5968–5978.
- **Harris R.C., Lundin J.I., Criswell S.R., Hobson A., Swisher L.M., Evanoff B.A., Checkoway H.& Racette B.A. (2011).** Effects of Parkinsonism on health status in welding exposed workers. *Parkinsonism* **17**, 672–676.
- **Heiligtag F. J., Niederberger M. (2013).** *Mater. Today* **16**, 262–271.
- **Heindel J. J., Blumberg B., Cave M., Machtinger R., Mantovani A., Mendez M. A. & Vom Saal F. (2017).** Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology* **68**, 3-33.
- **Hesterberg T. W. (2005).** Lung toxicity of ambient particulate matter from southeastern U.S. sites with different contributing sources. *relationships between composition and effects. Environmental Health Perspectives* **113**, 613-619.
- **Hirano S., Kobayashi Y., Cui X., Kanno S., Hayakawa T.& Shraim A. (2004).** The accumulation and toxicity of methylated arsenicals in endothelial cells . *important roles of thiol compounds. Toxicol. Appl. Pharmacol* **198**, 458–467.
- **Hoet P.H., Brüske-Hohlfeld I.& Salata O.V. (2004).** Nanoparticles—known and unknown health risks. *J. Nanobiotechnol* **2**, 12.
- **Hougaard K.S.(2010).**Effects of prenatal exposure to air pollution on development of offspring in the first year of life. *Science of the Total Environment* **408**,2021-2028.
- **Hildemann L.M., Markowski G.R., Jones M.C.& Cass G.R. (1991).** Submicrometer Aerosol Mass Distributions of Emissions From Boilers, Fireplaces, Automobiles, Diesel Trucks, and Meat-Cooking Operations. *Aerosol. Sci. Technol* **14**, 138-152.
- **Hougaard K. S. (2010).** Effects of prenatal exposure to air pollution on development of offspring in the first year of life. *Science of the Total Environment* **408**,2021-2028.

I

- **ICON. (2008).** Towards Predicting Nano-Biointeractions: An International Assessment of Nanotechnology Environment, Health and Safety Research Needs. *International Council on – Nanotechnologies* **4**, 80p.

J

- **Jensen E.K., Larsen S.Y., Nygaard U.C., Marioara C.D.& Syversen T.(2012).** Early combination of material characteristics and toxicology is useful in the design of low toxicity carbon nanofiber. *Materials* **5**, 1560–1580.
- **Johnson-McDaniel D., Barrett C. A., Sharafi A., Salguero T. T.J.& A Ceram.(2013).***Soc.*, **135**, 1677–1679
- **Johnston H.J., Hutchison G.R., Christensen F.M., Peters S., Hankin S., Aschberger K.& Stone V. A. (2010).**critical review of the biological mechanisms underlying the *in vivo* and *in vitro* toxicity of carbon nanotubes The contribution of physico-chemical characteristics. *Nanotoxicology* **4**, 207–246.

K

- **Kajander E., (2006).** Nanobacteria–propagating calcifying nanoparticles. *Lett. Appl. Microbiol* **42**, 549–552.
- **Kajander E.O.& Ciftcioglu N., (1998).** Nanobacteria an alternative mechanism for pathogenic intra-and extracellular calcification and stone formation. *Proc. Natl. Acad. Sci* **95**, 8274–8279.
- **Kane A.B.,(1993).** Epidemiology and pathology of asbestos-related diseases. *Rev. Mineral* **18**, 347–359. **Kao Y.Y., Cheng T.J., Yang D.M., Wang C.T., Chiung Y.M.& Liu P.S., (2012).** Demonstration of an olfactory bulb–brain translocation pathway for ZnO nanoparticles in rodent cells *in vitro* and *in vivo*. *J. Mole. Neurosci* **48**, 464–471.
- **Kaur R., Vatta P.& Kaur M.(2018).** Carbon nanotubes: *A review article. Int. J. Res. Appl. Sci. Eng. Technol* **6**, 5075–5077.
- **Khakina E. A., Ol'ga A. K.& Popova M. L. (2017).** Synthesis of different types of alkoxy fullerene derivatives from chlorofullerene C60Cl6. *Organic & Biomolecular Chemistry* **15**, 773 - 777.
- **Khaliullin T.O., Shvedova A.A., Kisin E.R., Zalyalov R.R.& Fatkhutdinova, L.M.(2015)** Evaluation of fibrogenic potential of industrial multi-walled carbon nanotubes in acute aspiration experiment. *Bull. Exp. Biol. Med* **158**, 684–687
- **Khlebtsov N.& Dykman L.(2011).** Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies. *Chem. Soc. Rev* **40**, 1647–1671

Références bibliographiques

- **Kirchner C., Liedl T., Kudera S., Pellegrino T., Muñoz Javier A., Gaub H. E., Stölzle S., Fertig N. & Parak W.J., (2005).** Cytotoxicity of colloidal CdSe and CdSe/ZnS nanoparticles. *Nano Lett.* **5**, 331–338.
- **Kisin E.R., Murray A.R., Sargent L., Lowry D., Chirila M., Siegristn K.J., Schwegler-Berry D., Leonard S., Castranova V. & Fadeel, B.(2011)** .Genotoxicity of carbon nanofibers: Are they potentially more or less dangerous than carbon nanotubes or asbestos? *Toxicol. Appl. Pharmacol* **252**, 1–10.
- **Klaine S. J., Alvarez P. J. J., Batley G. E., Fernandes T. F., Handy R. D., Lyon D. Y., Mahendra S., McLaughlin M. J., & Lead J. R., (2008).** Nanomaterials in the environment: Behavior, fate, bioavailability, and effects. *Environmental Toxicology and Chemistry* **27** ,1825-1851.
- **Konieczny P., Goralczyk A.G., Szmyd R., Skalniak L., Koziel J., Filon F.L., Crosera M. & Cierniak A.,(2013)** Effects triggered by platinum nanoparticles on primary keratinocytes. *Int J Nanomed* **8**,3963 - 3975
- **Kong L. & Chen W.,(2014).**Carbon nanotube and graphene-based bioinspired electrochemical actuators. *Adv. Mater.***26**, 1025–1043.
- **Krätschmer W., Lamb L. D., Fostiropoulos K. H. D. R., (1990).** Solid C60: a new form of -carbon. *Nature* **347** ,354 - 358.
- **Kreyling W., Semmler M., Erbe F., Mayer P., Takenaka S., Schulz H., Oberdörster G. & Ziesenis A. (2002).** Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J. Toxicol. Environ. H.* **65**, 1513–1530
- **Kroto H. W., Heath J. R. & O'Brien S. C.(1985).** C60: Buckminsterfullerene. *Nature* **318**,162 - 163.
- **Kumar V., Kumari A., Guleria P. & Yadav S.K. (2012)** .Evaluating the toxicity of selected types of nanochemicals. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **215**, 39–121.
- **Kulmala M., Vehkamäki H., Petäjä T., Dal Maso M., Lauri A., Kerminen V.M., Birmili W. & McMurry P.H. (2004).** Formation and Growth Rates of Ultrafine Atmospheric Particles. *A Review of Observations; J. Aero. Sci.* **35**, 143-176.
- **Kulmala M.,(2003).**How Particles Nucleate and Grow. *Science* **302**,1000-1001.

L

- **Labrador-Rached C.J., Browning R.T., Braydich-Stolle L.K. & Comfort K.K. (2018).** Toxicological implications of platinum nanoparticle exposure: stimulation of intracellular stress, inflammatory response, and akt signaling *in vitro*. *J Toxicol* **13**, 67801.
- **Leonard A. & Lauwerys R. (1980).** Carcinogenicity and mutagenicity of chromium. *Mutat. Res.* **76**, 227–239.
- **Lewinski N., Colvin V. & Drezek R. (2008).** Cytotoxicity of nanoparticles. *Small* **4**, 26–49.
- **Li N., Sioutas C., Cho A., Schmitz D., Misra C., Sempf J., Wang M., Oberley T., Froines J. & Nel A. (2003).** Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ. Health Persp* **20**, 111, 455.
- **Linares A., Canalda J.C., Cagiao M.E., García-Gutiérrez M.C., Nogales A., Martín-Gullón, I., Vera J. & Ezquerro, T.A. (2008).** Broad-Band Electrical Conductivity of High Density Polyethylene Nanocomposites with Carbon Nanoadditives: Multiwall Carbon Nanotubes and Carbon Nanofibers. *Macromolecules* **41**, 7090–7097
- **Lindberg H.K., Falck G.C., Suhonen S., Vippola M., Vanhala E. & Catalán, J. (2009).** Genotoxicity of nanomaterials: DNA damage and micronuclei induced by carbon nanotubes and graphite nanofibres in human bronchial epithelial cells *in vitro*. *Toxicol. Lett.* **186**, 166–173.
- **Liu J., Wong H.L., Moselhy J., Bowen B., Wu X.Y. & Johnston M.R., (2006b).** Targeting colloidal particulates to thoracic lymph nodes. *Lung Cancer* **51**, 377–386.
- **Llevot D. Astruc. & Chem. (2012).** *Soc. Rev* **41**, 242–257.
- **Long H., Shi T., Borm P.J., Määttä, J., Husgafvel-Pursiainen K., Savolainen K. & Krombach F. (2004).** ROS mediated TNF- α and MIP-2 gene expression in alveolar macrophages exposed to pine dust. *Part. Fibre Toxicol* **1**, 3.
- **Lucarelli M., Gatti A.M., Savarino G., Quattroni P., Martinelli L., Monari E. & Boraschi D. (2004).** Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles. *Eur. Cytokine Netw* **15**, 339–346.
- **Lungu M. A. N., Madalin B., & Claudiu B. (2015).** Nanoparticles' Promises and Risks, Springer International Publishing. *Nanoparticles' promises and risks: characterization, manipulation, and potential hazards to humanity and the environment* **16**, 1-355.

M

- **Madani S.Y., Mandel A. & Seifalian A.M. (2013)** .A concise review of carbon nanotube's toxicology. *Nano Rev.* **4**.

Références bibliographiques

- **Manerikar R.S., Apte A.A.& Ghole, V.S. (2008).** In vitro and in vivo genotoxicity assessment of Cr (VI) using comet assay in earthworm coelomocytes. *Environ. Toxicol. Pharm.* **25**, 63–68
- **Martin-Gullon I., Vera J., Conesa J.A., González J.L.& Merino C.(2006).** Differences between carbon nanofibers produced using Fe and Ni catalysts in a floating catalyst reactor. *Carbon* **44**, 1572–1580.
- **McAuliffe M.E.& Perry M.J.(2007).** Are nanoparticles potential male reproductive toxicants? A literature review. *Nanotoxicology* **1**, 204–210
- **Medina C., Santos-Martinez M., Radomski A., Corrigan O.& Radomski M. (2007).** Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Brit. J. Pharm* **150**, 552–558.
- **Medici S., Peana M., Delogu L.G.& Zoroddu M.A., (2012).** Mn (II) and Zn (II) interactions with peptide fragments from Parkinson’s disease genes. *Dalton Trans* **41**, 4378–4388.
- **Michalet X., Pinaud F.F., Bentolila L .A., Tsay J .M., Doose S., Li J.J., Sundaresan G., Wu A .M., Gambhir S.S.& Weiss S.(2005).** Quantum Dots for Live Cells, *in Vivo* Imaging, and Diagnostics. *Science* **307** , 538 – 544.
- **Missaoui W.N.& Arnold R.D .(2018)** Toxicological status of nanoparticles: What we know and what we don’t know. *Chem. Biol. Interact.***295**, 1–12.
- **Moller P.K., Folkmann J.H., Danielsen P., Jantzen K.& Loft S. (2012).** Oxidative stress generated damage to DNA by gastrointestinal exposure to insoluble particles. *Curr. Mole. Med.* **12**, 732–745.
- **Mukherjee., Sukhes., Das.& Subir K.(2008) .**Vaidyanathan, Kannan; Vasudevan, D. M. Current Neurovascular Research . *Bentham Science Publishers* **5**, 266-272.

N

- **Naota M., Shimada A.& Morita T. (2009).** Translocation pathway of the intratracheally instilled C60 fullerene from the lung into the blood circulation in the mouse: possible association of diffusion and caveolae-mediated pinocytosis. *Toxicologic pathology* **37**, 456 - 462.
- **Naya M., Kobayashi N., Endoh S., Mary J., Honda, K., Ema, M., Tanaka J., Fukumuro M., Hasegawa K.& Nakajima M.(2012).** *In vivo* genotoxicity study of single-wall carbon nanotubes using comet assay following intratracheal instillation in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **64**, 124–129.
- **Nel A. E., Mädler L., Velegol D., Xia T., Hoek E. M. V., Somasundaran, P. & Thompson M.(2009).** Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface. *Nature materials* **8**, 543-557.

Références bibliographiques

- Nel A., Xia T., Mädler L. & Li N. (2006). Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* **311**, 622–627.
- Nikula K., Snipes M., Barr E., Griffith W., Henderson R. & Mauderly J. (1995). Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Toxicol. Sci* **25**, 80–94.

O

- Oberdörster, E., (2004). Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ. Health Perspect.* **112**, p1058.
- Oberdorster G., Maynard A. & Donaldson K. (2005). Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: *elements of a screening strategy. Part. Fibre Toxicol* **2**,8.
- Oberdörster G. (2000). Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **74**, 1–8.
- Oberdörster G., Ferin J. & Lehnert B.E. (1994). Correlation between particle size, *in vivo* particle persistence, and lung injury. *Environ. Health Perspect.* **102**, 173.
- Oberdörster G., Oberdörster E. & Oberdörster J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect* **6**, 823–839.
- Oberdörster G. (2002). Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles. *Inhal. Toxicol* **14**, 29–56.
- Ostiguy C., Lapointe G., Ménard L., Cloutier Y., Trottier M., Boutin M., Antoun M. & Normand C. (2006). Les nanoparticules : connaissances actuelles sur les risques et les mesures de prévention en santé et en sécurité du travail. *Série Études et recherches* **455**.

P

- Pacurari M., Schwegler-Berry D., Friend D., Vallyathan V. & Castranova V. (2011). Raw single-walled carbon nanotube-induced cytotoxic effects in human bronchial epithelial cells: Comparison to asbestos. *Toxicol. Environ. Chem.* **93**, 1045–1072.
- Pacurari M., Yin X., Ding M., Schwegler-Berry D., Morinobu E., Castranova V. & Vallyathan V. (2008). Oxidative and molecular interactions of multi-wall carbon nanotubes (MWCNT) in normal and malignant human mesothelial cells. *Nanotoxicology* **3**, 155–170.
- Pacurari M., Yin X., Zhao J., Ding M., Leonard S., Schwegler-Berry D., Ducatman B., Sbara D., Hoover M. & Castranova V. (2008). Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-kB, and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ. Health Perspect.* **116**, 1211–1217.

Références bibliographiques

- **Peana M., Medici S., Nurchi V.M., Crisponi G. & Zoroddu M.A.(2013).** Nickel binding sites in histone proteins: *Spectroscopic and structural characterization. Coord. Chem. Rev* **257**, 2737–2751.
- **Peng Y., Chen L., Ye S., Kang Y., Liu J., Zeng S., & Yu L.(2020).** PEGylation enhances the intestinal absorption and pharmacological potency of therapeutic proteins. *Drug Discovery Today*, **25**, 994-1001.
- **Peng Y., Ren J. & Qu X.,(2006).** Carboxyl-modified single-walled carbon nanotubes selectively induce human telomeric i-motif formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 19658–19663.
- **Peters A., Veronesi B., Calderón-Garcidueñas L., Gehr P., Chen L.C., Geiser M., Reed, W., Rothen-Rutishauser B., Schurch S. & Schulz H.(2006).** Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. *Part. Fibre Toxicol.* **3**, 1–13.
- **Petersen E.J., Reipa V., Watson S.S., Stanley D.L., Rabb S.A. & Nelson B.C.(2014).** DNA damaging potential of photoactivated P25 titanium dioxide nanoparticles. *Chem Res Toxicol* **27**, 1877–1884.
- **Poon V.K. & Burd A.(2004).** In vitro cytotoxicity of silver: *implication for clinical wound care. Burns* **30**, 140–147.
- **Pourbaix M.(1974).** Atlas of electrochemical equilibria in aqueous solutions. *National Association of Corrosion Engineers Eds., Houston* volume
- **Power M. C.(2011).** Traffic-related air pollution and cognitive function in a cohort of older men. *Environmental Health Perspectives* **119**, 682-687.
- **Pres p.(2011).** International Agency for Research on Cancer, Lyon NIOSH Occupational exposure to titanium dioxide. In: Current intelligence bulletin, *National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati* **36**.
- **Proquin H., Rodriguez-Ibarra C., Moonen C.G., Urrutia Ortega I.M., Briede J.J., Kok T.M., van Loveren H. & Chirino Y.I. (2017).** Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: *contribution of micro and nano-sized fractions. Mutagenesis* **32**, 139–149.
- **Puri A., Loomis K., Smith B., Lee J.H., Yavlovich A., Heldman E. & Blumenthal R. (2009).** Lipid-based nanoparticles as pharmaceutical drug carriers: From concepts to clinic. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst* **26**, 523–580.

R

- **Radu M. & Repanovici A.O. (2004)** istorie a tiparului și a tipăriturilor, *Ed. Univ. Transilvania I.*

Références bibliographiques

- **Ruoff R. S., Tse D. S. & Malhotra R.(1993).** Solubility of fullerene (C60) in a variety of solvents. *The Journal of Physical Chemistry* **97** , 3379 – 3383.
- **Ranjan S.& Ramalingam C. (2016).** Titanium dioxide nanoparticles induce bacterial membrane rupture by reactive oxygen species generation. *Environ Chem Lett* **14**,487–494.
- **Remelli M., Peana M., Medici S., Delogu L.G.& Zoroddu M.A. (2013).** Interaction of divalent cations with peptide fragments from Parkinson’s disease genes. *Dalton Trans.* **42**, 5964–5974.
- **Risom L., Møller P.& Loft S. (2005).** Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutation Res.* **592**, 119–137.
- **Rizk M.Z.& Ali S.A., Hamed M.A., El-Rigal N.S., Aly H.H.& Salah H.H .(2017).**Toxicity of titanium dioxide nanoparticles: effect of dose and time on biochemical disturbance, oxidative stress and genotoxicity in mice. *Biomed Pharmacother* **90**,466–472.
- **Romieu I. (2005).** *Nutrition and lung health* [State of the Art] **9**, 362–374.
- **Rawal B.D.& Pretorius A.M. (2005).** Nanobacterium sanguineum”—Is it a new life-form in search of human ailment or commensal: *Overview of its transmissibility and chemical means of intervention. Med. Hypotheses* **65**, 1062–1066.

S

- **Samadi A., Klingberg H., Jauffred L., Kjaer A., Bendix P.M.&Oddershede L.B .(2018).**Platinum nanoparticles: a non-toxic, effective and thermally stable alternative plasmonic material for cancer therapy and bioengineering. *Nanoscale* **10**, 9097–9107.
- **Sargent L.M., Hubbs A.F., Young S.H., Kashon,M.L., Dinu C.Z., Salisbury J.L., Benkovic S.A., Lowry D.T., Murray A.R.& Kisin E.R.(2012).**Single-walled carbon nanotube-induced mitotic disruption. *Mutat. Res.* **745**, 28–37.
- **Sargent L.M., Porter D.E., Staska L.M., Hubbs A.F., Lowry D.T., Battelli L., Siegrist K.J., Kashon M.L., Mercer R.R.& Castronava V.(2014).**Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Part. Fibre Toxicol.* **11**, 3–13.
- **Sayes C. M., Gobin A. M.& Ausman K. D. (2005).** Nano-C60 cytotoxicity is due to lipid peroxidation. *Biomaterials*, **26**, 7587 - 7595.
- **Schaming D., Remita H., Found.& Chem.(2015),** **17**, 187–205.
- **Schins R.P.(2002) .** Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers. *Inhal. Toxicol* **14**, 57–78.
- **Semmler M., Seitz J., Erbe F., Mayer P., Heyder J., Oberdörster G.& Kreyling W.(2004).** Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from

Références bibliographiques

- the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal. Toxicol.* **16**, 453–459.
- **Sharma H.S.& Sharma A.(2007)**. Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood–brain barrier disruption, edema formation, and brain pathology. *Prog. Brain Res.* **162**, 245–273.
 - **Sharma H.S.& Sharma A. (2010)**. Conference scene: nanoneuroprotection and nanoneurotoxicity: recent progress and future perspectives. *Nanomedicine* **5**, 533–537.
 - **Sharma V., Shukla R. K., Saxena N., Parmar D., & Das M. (2018)**. Biological nanoparticles: *A review. Toxicology in Vitro*, **52**, 255-271.
 - **Shenoy D. , Fu W., Li J., Crasto C., Jones G., Dimarzio C., Sridhar S.& Amiji M. (2006)**. Surface functionalization of gold nanoparticles using hetero-bifunctional poly(ethylene glycol) spacer for intracellular tracking and delivery. *Int. J. Nanomed.* **1**, 51.
 - **Shi H., Magaye R.,Castranova V. & Zhao J.(2013)** Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol* **10**, -10-15
 - **Shi Y., Wang F., He J., Yadav S.& Wang H .(2010)** Titanium dioxide nanoparticles cause apoptosis in BEAS-2b cells through the caspase 8/T-Bid-independent mitochondrial pathway. *Toxicol Lett* **196** ,21–27.
 - **Shvedova A. A., Kisin E. R., Mercer R., Murray A. R., Johnson V. J., Potapovich A. I., & Baron, P.(2005)**. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **289**, L698-L708.
 - **Shvedova A.A., Kisin E., Murray A.R., Johnson V.J., Gorelik O.,Arepalli S.,Hubbs, A.F., Mercer R.R., Keohavong P.& Sussman N.(2008)**. Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: Inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **295**, L552–L556.
 - **Shvedova A.A., Kisin E.R., Yanamala N., Tkach A.V., Gutkin D.W., Star A.,Shuring G.V., Kagan V.E. & Shurin M.R.(2015)** MDSC and TGFbeta are required for facilitation of tumor growth in the lungs of mice exposed to carbon nanotubes. *Cancer Res.* **75**, 1615–1623.
 - **Shvedova A.A., Kisin E.R., Mercer R., Murray A.R., Johnson V.J., Potapovich A.I., Tyurina Y.Y., Gorelik O., Arepalli S.& Schwegler-Berry D. (2005)**. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to singlewalled carbon nanotubes in mice. *Am. J. Physiol.* **289**, L698–L708.
 - **Shvedova A.A., Yanamala N., Kisin E.R., Tkach A.V., Murray A.R., Hubbs A., Chirila M.M.& Castranova V.(2014)**.Long term effects of carbon containing engineered

Références bibliographiques

nanomaterials and asbestos in the lung: One year postexposure comparisons. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **306**, L170–L182.

T

- **Takenaka S., Karg E., Roth C., Schulz H., Ziesenis A., Heinzmann U., Schramel P. & Heyder J. (2001).** Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ. Health Perspect.* **109**, 547.
- **Tang Y., Wang F., Jin C., Liang H., Zhong X. & Yang Y. (2013).** Mitochondrial injury induced by nanosized titanium dioxide in A549 cells and rats. *Environ. Toxicol. Pharm.* **36**, 66–72.
- **Tinkle S. S., Antonini J. M., Rich B. A., Roberts J. R., Salmen R., Depree K. & Adkins E. J. (2003).** Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ. Health Perspect.* **111**, 1202.
- **Tibbetts G., Lake M., Strong K. & Rice B. A. (2007).** review of the fabrication and properties of vapor-grown carbon nanofiber/polymer composites. *Compos. Sci. Technol* **67**, 1709–1718.
- **Tiwari K., Vig V. A., Dennis S. R. & Singh. (2011).** *Nanomedicine* **1**, 31–63.
- **Tomalia D.A. (2004).** Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic organic chemistry, *Aldrichimica Acta*, **37**, 39-57.
- **Toll R., Jacobi U., Richter H., Lademann J., Schaefer H. & Blume-Peytavi U. (2004).** Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles. *J. Invest. Dermatol.* **123**, 168–176.
- **Torres V. M., Posa M. & Srdjenovic B. (2011).** Solubilization of fullerene C60 in micellar solutions of different solubilizers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **82**, 46-53.
- **Toyokuni S. (2013).** Genotoxicity and carcinogenicity risk of carbon nanotubes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **65**, 2098–2110.
- **Tsuji J. S., Maynard A. D., Howard P. C., James J. T., Lam C.-W., Warheit D. B. & Santamaria A. B. (2006).** Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. *Toxicol. Sci.* **89**, 42–50.
- **Tsukahara T. & Haniu H. (2011).** Cellular cytotoxic response induced by highly purified multi-wall carbon nanotube in human lung cells. *Mol. Cell. Biochem.* **352**, 57–63.

U

- **Ulfvarson U., Alexandersson R., Aringer L., Svensson E., Hedenstierna G., Hogstedt C., Holmberg B. & Rosen G. (1987).** Sorsa, M. Effects of exposure to vehicle exhaust on health. *Scand. J. Work Environ. Health*, **13**, 505–512.

Références bibliographiques

- **Ursini C.L., Cavallo D., Fresegna A.M., Ciervo A., Maiello R., Tassone P., Buresti G. & Casciardi S.(2014).**Evaluation of cytotoxic, genotoxic and inflammatory response in human alveolar and bronchial epithelial cells exposed to titanium dioxide nanoparticles. *J Appl Toxicol* **34**,1209–1219.

V

- **Van Berlo D., Clift M.J., Albrecht C. & Schins R.P.(2012).** Carbon nanotubes: An insight into the mechanism of their potential genotoxicity. *Swiss Med. Wkly.* **142**, 13698–13704.
- **Vermeylen J., Nemmar A., Nemery B. & Hoylaerts M.F., (2005).** Ambient air pollution and acute myocardial infarction. *J. Thromb. Haemo.* **3**, 1955–1961.

W

- **Walter P., Welcomme E., Hallégot P., Zaluzec N. J., Deeb C., Castaing J., Veysseyre P., Bréniaux R., Lévêque J.L.& Tsoucaris G.(2006).** *Nano Lett.* **6**, 2215–2219.
- **Wang J., Xu Y., Yang Z., Huang R., Chen J., Wang R.& Lin Y.(2013).** Toxicity of carbon nanotubes. *Curr. Drug Metab.* **14**, 891–899.
- **Wang X. (2015).** Effects of quantum dots on the immune system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **136**, 1090-1096.
- **Wang Y., Xue J., Cheng S., Ding Y., He J., Liu X., Chen X., Wang Y., Feng X. & Xia Y.(2012).** The relationship between manganese and the workplace environment in China. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* **25**, 501–505.
- **Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., Hristovski K.& Von Goetz N.(2012).** Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol* **46**, 2242–2250.
- **Wiebert P., Sanchez-Crespo A., Falk R., Philipson K., Lundin A., Larsson S., Möller W., Kreyling W.G.& Svartengren M.(2006).** No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. *Inhal. Toxicol.* **18**, 741–747.
- **Wood H.M.& Shoskes D.A.(2006).** The role of nanobacteria in urologic disease. *World J. Urol.* **24**, 51–54.

X

- **Xia T., Kovochich M., Brant J., Hotze M., Sempf J., Oberley T., Sioutas C., Yeh J.I., Wiesner M.R. & Nel A.E.(2006).** Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Lett.* **6**, 1794–1807.
- **Xin X., Huang G.,An C.& Feng R.(2019)** Interactive toxicity of triclosan and nano-TiO₂ to green alga *Eremosphaera viridis* in Lake Erie: a new perspective based on

Références bibliographiques

fourier transform infrared spectromicroscopy and synchrotron-based X-Ray fluorescence imaging. *Environ Sci Technol* **53**,9884–9894.

Y

- **Yang K.& Liu Z. (2012).** *In vivo* biodistribution, pharmacokinetics, and toxicology of carbon nanotubes. *Curr. Drug Metabol.* **13**, 1057–1067.
- **Yang, L. Y., Gao, J. L.& Gao, T.,(2016).** Toxicity of polyhydroxylated fullerene to mitochondria. *Journal of hazardous materials*, **301**, 119 - 126.
- **Yin J.J.,Liu J., Ehrenshaft M., Roberts J.E., Fu P.P., Mason R.P. & Zhao B.(2012).** Phototoxicity of nano titanium dioxides in hacat keratinocytes-generation of reactive oxygen species and cell damage. *Toxicol Appl Pharmacol* **263**, 81–88.
- **Yokel R.A.& MacPhail R.C.(2011).** Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention. *J. Occup. Med. Toxicol.* **6**.

Z

- **Zoroddu M.A., Kowalik-Jankowska T., Kozlowski H., Molinari H., Salnikow K., Broday L. & Costa M.(2000).** Interaction of Ni (II) and Cu (II) with a metal binding sequence of histone H4: *AKRHRK*, a model of the H4 tail. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects* **1475**, 163–168.
- **Zoroddu M.A., Schinocca L., Kowalik-Jankowska T., Kozlowski H., Salnikow K.& Costa M.(2002).** Molecular mechanisms in nickel carcinogenesis: modeling Ni (II) binding site in histone H4. *Environ. Health Perspect.* **110**, 719.
- **Zoroddu M.A., Peana M.& Medici S. (2007).** Multidimensional NMR spectroscopy for the study of histone H4–Ni (II) interaction. *Dalton Trans.* **21**, 379–384.
- **Zoroddu M.A., Peana M., Medici S., Casella L., Monzani E. & Costa M.(2010).** Nickel binding to histone H4. *Dalton Trans.* **39**, 787–793

Résumé

Les nanoparticules sont utilisées dans un grand nombre de produits manufacturés du fait de leurs propriétés particulières, mais soulèvent aussi tant d'interrogations et de craintes en particulier au sujet de leurs effets sur la santé humaine .

Cette mise au point a pour objectif de chercher des éléments de réponse et la compréhension de la nature et de l'origine de la toxicité des certains types des nanoparticules ,

leurs mécanismes d'action ainsi que leurs effets biologiques dans l'organisme humaines. Les recherches consultées ont conclu que les nanoparticules induisent des lésions dans les organes, des dommages cellulaires et des adduits d'ADN d'organisme humaine, causés par des réponses inflammatoires ou du stress oxydatif. Cependant, plusieurs de ces données recueillies semblent loin d'apporter une réponse consensuelle. Cela est dû au fait que trop de facteurs interviennent dans la toxicité des nanoparticules (taille, forme, composition, enrobage, conjugaison, dispersibilité, concentration, etc.), de sorte que chaque nanoparticule a possède ses caractéristiques propres et représente un cas de toxicité unique.

Mots clés : les nanoparticules, la toxicité, mécanisme d'action ,étude expérimentale, stress oxydatif.

Abstract

Nanoparticles are used in a large number of manufactured products because of their specific properties, but also raise so many questions and fears, in particular about their effects on human health.

This development aims to seek answers and understanding of the nature and origin of the toxicity of certain types of nanoparticles, their mechanisms of action and their biological effects in the human body. The research consulted concluded that nanoparticles induce organ damage, cell damage and DNA adducts in human organisms, caused by inflammatory responses or oxidative stress. However, several of these collected data seem far from providing a consensual answer. This is due to the fact that too many factors are involved in the toxicity of nanoparticles (size, shape, composition, coating, conjugation, dispersibility, concentration, etc.), such that each nanoparticle has its own characteristics and represents a case of toxicity unique.

Keywords: nanoparticles, toxicity, mechanism of action, experimental study, oxidative stress.

تُستخدم جسيمات النانو في عدد كبير من المنتجات المصنعة بسبب خصائصها المحددة، لكنها أيضا تثير الكثير من الأسئلة و المخاوف لا سيما حول تأثيرها على صحة الانسان . يهدف هذا البحث الى فهم طبيعة و أصل سمية أنواع معينة من جسيمات النانو، وآليات عملها و تأثيراتها البيولوجية في جسم الانسان . توصلن ابعث البحث الى ان جسيمات النانو تسبب تلف الأعضاء و تلف الخلايا و خلل في الحمض النووي لدى الكائنات البشرية بسبب الاستجابات الالتهابية الاجهاد التأكسدي . و مع ذلك ، يبدو أن العديد من هذه البيانات التي تم جمعها بعيدة كل البعد عن تقديم إجابة توافقية . هذا يرجع إلى حقيقة أن العديد من العوامل متورطة فيسمية جسيمات النانو (الحجم، الشكل ، الطلاء، التركيب ، الاقتران ،التشتت ،التركيز ،إلخ) بحيث يكون لكل جسيم نانوي خصائصه المميزة و يمثل حالة سمية فريدة .

الكلمات المفتاحية: جسيمات النانو،السمية، آلية التأثير، الدراسة التجريبية، الإجهاد التأكسدي