



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : Biologie Appliquée



## MEMOIRE DE MASTER

**Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière: Sciences Biologiques**

**Spécialité: Analyses Toxicologiques Et Biochimiques**

**Thème:**

***Néphrotoxicité par l'oxyde de fer et l'effet opposé de  
diféruoyl- méthane***

**Présenté par:**

**M<sup>elle</sup>. DAFRI Yasmine**

**M. LEHADI chihab eddine**

**Devant le jury:**

<b>M. Djabri B</b>	<b>Prof.</b>	<b>Université Larbi Tébessi -Tébessa -</b>	<b>Président</b>
<b>Me. Aliat A</b>	<b>M.C.B.</b>	<b>Université Larbi Tébessi -Tébessa -</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>M. Rouabhi R</b>	<b>Prof.</b>	<b>Université Larbi Tébessi -Tébessa -</b>	<b>Rapporteur</b>

**Date de Soutenance: 25/05/2017**

Note :...../...20... Mention :.....



Université Larbi Tébessi - Tébessa



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tébessi - Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

**Déclaration sur l'honneur de non-plagiat**

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),  
Nom, Prénom : LEHADI Ouhab eddine  
Régulièrement inscrit(e) en Master au département : de Biologie Appliquée  
N° de carte d'étudiant : 2012/4030128  
Année universitaire : 2016/2017  
Domaine : Sciences de la nature et de la vie  
Filière : Sciences biologiques  
Spécialité : Analyse toxicologique et biochimiques  
Intitulé du mémoire : Néphrotoxique par l'oxyde de fer et l'effet opposé du diféruyl-méthane

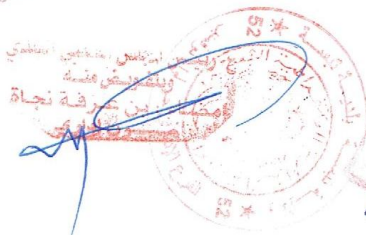
Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

2017 جوان 28



Fait à Tébessa, le : 28/06/2017

Signature de l'étudiant(e) :

*(Handwritten signature in blue ink)*



Université Larbi Tébessi - Tébessa



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tébessi - Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

### Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : D.A.F.A. Jasmine

Régulièrement inscrit(e) en Master au département : de Biologie Appliquée

N° de carte d'étudiant : 2012 / 403666t

Année universitaire : 2016 / 2017

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Analyses toxicologiques et biochimiques

Intitulé du mémoire : Néphrotoxicité par l'oxyde de fer et l'effet opposé de di féruloyl-méthane

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.



Fait à Tébessa, le : 08/06/2017

Signature de l'étudiant(e) :



## ملخص

أكسيد الحديد هو عنصر موجود على نطاق واسع في الطبيعة، ويستخدم من قبل الإنسان كمضاف غذائي أو صبغ و محفز الهدف من هذا العمل هو دراسة و تقييم تأثير اكسيد الحديد على الوظيفة الافرازية (الكلى) و التأثير المعاكس لمستخلص الكركم ان معالجة الفاران ب 7 Ppb/j من أكسيد الحديد أدت إلى اضطرابات في العملية الايضية العامة التي ظهرت على شكل تغيرات في المؤشرات البيوكيميائية و الإنزيمية حيث لاحظنا زيادة في معدل (MDA والكربوهيدرات) و نشاط ( GSH ، CAT و GST) بالاضافة الى انخفاض نسبة (البروتينات و الدهون) و نشاط GPx مجموع هذه القياسات هي مؤشرات حدوث تسمم كلوي كما لوحظ تحسن في اغلب المؤشرات عند اضافة مستخلص الكركم بكمية 20Ppm/j بفضل قوة نشاطه ضد الجذور الحرة.

**الكلمات المفتاحية:** الجزيئات النانومترية الإجهاد التاكسدي الكركمين مضاد للأكسدة مضاد للالتهاب GPx , CAT, MDA

## Abstract

Iron oxide is a naturally occurring component widely used by humans as a food additive, pigments and catalysts.

The purpose of this work is to study and evaluate the effect of iron oxide on the excretory function (kidneys) and the opposite effect of diferuloyl-methane.

Treatment of rats by 7 ppb /d of iron oxide resulted in a disruption of the overall metabolism resulting in a change in biochemical and enzymatic parameters. thus we observed an increase in the (carbohydrate and MDA) and activity ( GSH,CAT,and GST) levels and a decrease in the (lipid and protein) and GPx of these parameters are signs of possible nephrotoxicity.

It is noted that the addition of diferuloyl-methane at the dose of 20 ppm/d has improved most of the parameters because of its potent anti-radical activity, which is confirmed by our hypothesis.

**Key words:** nanoparticles, triferine tetroxide, oxidative stress, GPx, CAT, MDA, curcumin, antioxidant, anti-inflammatory ... etc

## Résumé

L'oxyde de fer est un constituant répandu dans la nature et abondamment utilisés par l'homme en tant qu'additif alimentaire, pigments et catalyseurs.

L'objectif de ce travail est d'étudier et d'évaluer l'effet de l'oxyde de fer sur la fonction excrétrice ( les reins) et l'effet opposé de diféruoyl-méthane.

Le traitement des rats par 7 ppb/j de l'oxyde de fer a provoqué une perturbation du métabolisme général qui s'est traduit par une modification des paramètres biochimiques et enzymatiques. Ainsi, nous avons remarqué une augmentation du taux des (glucides et du MDA) et de l'activité (GSH, CAT, et GST) aussi une diminution du taux des (lipides et protéines) et de l'activité GPx, l'ensemble de ces paramètres sont des signes d'une éventuelle néphrotoxicité.

Il est noté que, l'addition de diféruoyl-méthane à la dose de 20 ppm/j a amélioré la plus part des paramètres à cause de son activité antiradicalaire puissante ce que nous confirme notre hypothèse.

**Mots clés:** nanoparticules, tétr oxyde de trifer, stress oxydant, GPx , CAT, MDA, curcumine, antioxydant, anti-inflammatoire...etc.





# Dédicace



Tout d'abord, je remercie mon dieu le tout puissant qui nous a donné la patience, le courage et la volonté de mener à terme ce travail.



Au Professeur **Rachid Rouabhi** qu'il a fait preuve d'une grande patience et a été un grand apport pour la réalisation de ce travail ses conseils ses orientations ainsi que son soutien moral et scientifique.

je dédie ce travail à tous les membres de ma famille. En premier lieu à mes **chers parents** qui se sont dépensés avec affection et amour pour assurer mon avenir

A mes frères et mes sœurs et leurs enfants.



A ma future épouse **KHADOUJA**

A toute ma grande famille, pour leurs soutient et encouragements

À mes ami(e)s **ilyes , adoula ,sadk ,hichem ,jimi , tiko,loulou,et katia,amira,Nada et yassmine**

À tous les gens qui m'aiment et a tous ceux qui sont proche de mon cœur et dont je n'ai pas cité le nom

**CHIHEB**  
CHIHEB



# Dédicace



Je dédie ce mémoire

A mes chers parents pour leurs  
patiences, amours et  
encouragements.

A ma sœur et mon frère.

A mes amis et mes camarades.

Sans oublier tout les  
professeurs que ce soit du  
primaire, du moyen, du  
secondaire ou de  
l'enseignement supérieur.

Dafri Yasmine.



# Remerciement



Nous remercions ALLAH le tout puissant de  
nous avoir

donné le courage et la volonté de mener à  
terme ce présent travail.

Nous remercions énormément M. Rouabhi  
Rachid

pour l'encadrement de ce mémoire

et nous lui sommes très reconnaissants pour  
ces précieuses aides pendant les moments  
difficiles.

On tient à remercier les membres du jury pour  
avoir accepté d'examiner ce mémoire

## Liste des tableaux

Tableau N°	Titre de tableau	Page N°
01	Comparaison des caractéristiques principales des méthodes de synthèse d'oxyde de fer les plus utilisées	7
02	IR des trois principaux oxydes de fer	8
03	Variation du taux des Glucides rénale des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ )	40
04	Variation du taux des Lipides rénale chez des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ )	41
05	Variation du taux des Protéines rénale chez des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ )	42
06	Variation du taux de GSH chez des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ )	43
07	Variation de l'activité enzymatique de Catalase chez des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ )	44
08	Activités de GST chez des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ )	45
09	Variation de GPx rénales chez des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ )	46
10	Taux de MDA rénale (chez des rats dans les différents lots expérimentaux ( $m \pm \delta$ ))	47

## Liste des figures

Figure N°	Titre de figure	Page N°
01	Cristaux de magnetite, form cristalline de l'oxyde de fer (II,III)	4
02	poudre de l'oxyde de fer noir	4
03	Contamination et devenir des nanoparticules dans l'environnement. En rouge sont indiquées les voies de contaminations primaires et en bleu les voies de dégradation hypothétiques	10
04	Effet de la taille des particules d'oxyde de fer sur leur capacité de rétention de l'arsenic trivalent par unité de masse	10
05	Principaux effets des nanoparticules sur la santé humaine décrit dans la littérature	12
06	Différentes voies d'entrée des nanoparticules dans l'organisme	14
07	Effets potentiels des particules ultrafines inhalées .	17
08	Racine de curcuma	22
09	curcuma moulu	22
10	grand materiel de laboratoire	31
11	petit materiel de laboratoire	32
12	Variation du taux des Glucide ( $\mu\text{g}$ ) chez les rats témoins et traités	40
13	Variation du taux des lipides ( $\mu\text{g}$ ) chez les rats témoins et traités	41

14	Variation de la teneur rénale en Protéines en ( $\mu\text{g}$ ) chez les rats témoins et traités	42
15	Taux de GSH ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protéine) chez les rats témoins et traités par le $\text{Fe}_3\text{O}_4$ et le diféruoyl-méthane	43
16	Variation de l'activité enzymatique de la catalase rénale des rats témoins et traités par le $\text{Fe}_3\text{O}_4$ et le diféruoyl-méthane	44
17	Variation de l'activité de GST rénale chez les rats témoins et traités	45
18	Variation de GPx rénale ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ de protéine) chez les rats témoins et traités par le $\text{Fe}_3\text{O}_4$ et le diféruoyl-méthane	46
19	Variation du taux de MDA rénale ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ de protéine) chez des rats témoins et traités par le $\text{Fe}_3\text{O}_4$ et le diféruoyl-méthane	47

## Liste des abréviations

Abréviation	Désignation
<b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	Oxyde d'aluminium
<b>ANSES</b>	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'Environnement Et du travail
<b>AFSSA</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
<b>AGPI</b>	Acides gras polyinsaturés
<b>ADN</b>	Acide ribonucléique
<b>BBC</b>	Microlitre Bleu brillant de coumassie
<b>°C</b>	Celsius
<b>CDNB</b>	1-chloro-2,4-dinitrobenzène
<b>Ca<sup>++</sup></b>	Calcium <sup>++</sup>
<b>CAT</b>	Catalase
<b>Cu<sup>2+</sup></b>	Réactiveoxygènespécies
<b>Cu<sup>2+</sup></b>	Cuivre <sup>2+</sup>
<b>CoenzymeQ10</b>	L'ubiquinol
<b>C</b>	Concentration
<b>cm</b>	Centimètre
<b>DO</b>	Densité optique
<b>DTNB</b>	Acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque
<b>ERO</b>	Espèces réactives oxydantes
<b>EDTA</b>	Acide éthylène diamine tétra acétique
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	Oxyde de fer
<b>Fe</b>	Fer
<b>Fe<sup>3+</sup></b>	Ion ferrique
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	Ion ferreux
<b>Fd</b>	Facteur de dilution
<b>GPx</b>	Glutathion peroxydases
<b>GST</b>	Glutathion-S-transférase
<b>GSSG</b>	Glutathion oxydé
<b>GSH</b>	Glutathion
<b>g</b>	Gramme
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peroxyde d'hydrogène

<b>HO<sub>2</sub><sup>•</sup></b>	Radicalhydroperoxyde
<b>HOCl</b>	Acidehypochlorique
<b>Hcl</b>	Acide chlorhydrique
<b>HOCl</b>	Acidehypochlorique
<b>IRM</b>	Imageries par résonance magnétique
<b>KHz</b>	Kilohertz
<b>Kg</b>	Kilogramme
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase
<b>L</b>	Longueur
<b>MDA</b>	Malonyldialdéhyde
<b>mg</b>	Milligramme
<b>ml</b>	Millilitre
<b>min</b>	Minute
<b>M</b>	Mole
<b>M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup></b>	Mole <sup>-1</sup> centimètre <sup>-1</sup>
<b>mg/ml</b>	Milligramme/millilitre
<b>Mn</b>	Manganèse
<b>MTs</b>	Métallothionéines
<b>nm</b>	Nanomètre
<b>NO<sup>•</sup></b>	Monoxyde d'azote
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Peroxynitrite
<b>Ni</b>	Nickel
<b>NP</b>	Nanoparticules
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxygène
<b>O<sub>3</sub></b>	Ozone
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	Oxygènesingulet
<b><sup>•</sup>OH</b>	Radical hydroxyle
<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b>	Anion superoxyde
<b>PUFA</b>	Acides gras polyinsaturés
<b>RL</b>	Radical libre
<b>ROS</b>	Réactiveoxygènespécies
<b>R<sup>•</sup></b>	Radical
<b>ROO<sup>•</sup></b>	Radicaux pyroxyles
<b>ROOH</b>	Hydroperoxydelipidique
<b>SIDA</b>	Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>s</b>	Seconde
<b>TCA</b>	Acide trichloro-acétique



<b>s</b>	Seconde
<b>SOD</b>	Superoxydesdismutases <sup>3</sup>
<b>Se</b>	Sélénium
<b>TMRE</b>	Tetramethylrhodamine ethyl ester
<b>TCA</b>	Acide trichloracétique acide
<b>T</b>	Temps
<b>TBA</b>	Acide thiobarbiturique
<b>t/min</b>	Tour/minute
<b>VIH</b>	Virus d'immunodéficience humaine
<b>Vt</b>	Volume total
<b>Ve</b>	Volume de l'extrait enzymatique
<b>4-HNE</b>	4-hydroxynonéal
<b>%</b>	Pourcentage
<b>µg</b>	Microgramme
<b>µl</b>	Microlitre
<b>µmol</b>	Micromole

# Tables Des Matières

N°	Tables des Matières	N° de Page
	ملخص	
	Abstract	
	Résumé	
	Remerciement	
	Dédicace	
	Liste de tableaux	
	Liste de figures	
	Liste de symboles	
	Tables de Matières	
	Introduction	
	Partie bibliographique	
<b>Chapitre I: Tétroxyde de trifer et nanoparticules</b>		
<b>1</b>	<b>Nanoparticules</b>	<b>2</b>
1.1	définition	2
1.2	Échelles de taille	3
1.3	Les sources des nanoparticules:	3
<b>2</b>	<b>Tetroxyde de trifer Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	<b>3</b>
2.1	Definition	3
2.2	Structure et propriétés physiques	5
2.3	Principales méthodes de synthèse de nanoparticules de magnétite	6
2.4	Les applications cliniques des nanoparticules d'oxyde de fer	7
2.5	Effets des nanoparticules et de l'oxyde de fer	8
2.5.1	Effet sur l'environnement	8
2.5.2	Effet sur l'homme	11
2.5.3	Effet sur la santé humaine	11
2.6	voies d'entrée dans l'organisme	13
2.6.1	Voies respiratoires	14
2.6.2	Voie cutanée:	14
2.6.3	Voie intestinale:	15
2.7	Translocation et devenir dans l'organisme	15
2.8	Stress oxydant	17

<b>2.9</b>	<b>Toxicologie</b>	<b>18</b>
<b>2.9.1</b>	<b>Toxicité des oxydes métalliques</b>	<b>18</b>
<b>2.9.2</b>	<b>Toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer</b>	<b>19</b>
<b>Chapitre II : Curcumine</b>		
<b>1</b>	<b>Definition</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>Historique du curcuma</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Utilisation</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Botanique</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>Les propriétés du curcuma sur la santé</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>L'effet du curcuma sur la santé</b>	<b>23</b>
<b>6.1</b>	<b>Effet sur les différentes maladies</b>	<b>23</b>
<b>7</b>	<b>Posologie</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>Précautions</b>	<b>29</b>
<b>Partie pratique</b>		
<b>Matériel et Méthodes</b>		
<b>1</b>	<b>Matériel</b>	<b>31</b>
<b>1.1</b>	<b>Matériel biologique</b>	<b>31</b>
<b>1.2</b>	<b>Materiel utilisés au niveau de laboratoire</b>	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>Méthodes de dosage</b>	<b>32</b>
<b>2.1</b>	<b>Paramètres métaboliques</b>	<b>32</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Dosage des glucides</b>	<b>32</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Extraction et dosage des protéines</b>	<b>33</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Dosages des lipides</b>	<b>33</b>
<b>2.2</b>	<b>Paramètres du stress oxydative</b>	<b>34</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Biomarqueurs non enzymatiques</b>	<b>34</b>
<b>a</b>	<b>Dosage du MalondialdéhydeMDA</b>	<b>34</b>
<b>b</b>	<b>Dosage du glutathion (GSH)</b>	<b>35</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Biomarqueurs enzymatiques</b>	<b>36</b>
<b>2.2.2.1</b>	<b>Dosage de glutathion peroxydase (GPx)</b>	<b>36</b>
<b>2.2.2.2</b>	<b>Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST)</b>	<b>37</b>
<b>2.2.2.3</b>	<b>Dosage de l'activitéenzymatique de la Catalase (CAT)</b>	<b>38</b>

<b>Résultats</b>		
<b>1</b>	<b>Effet du Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et diféruloyl méthane sur les paramètres biochimiques rénaux chez les rats</b>	<b>40</b>
<b>1.1</b>	<b>Effet sur le taux des Glucides</b>	<b>40</b>
<b>1.2</b>	<b>Effet sur le taux des lipides</b>	<b>41</b>
<b>1.3</b>	<b>Effet sur le taux des protéines</b>	<b>42</b>
<b>2</b>	<b>Effet du Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le différuloyl sur les paramètres du stress oxydatif chez les rats</b>	<b>43</b>
<b>2.1</b>	<b>Effet sur le taux de GSH</b>	<b>43</b>
<b>2.2</b>	<b>Effet sur les variations de l'activité catalase</b>	<b>44</b>
<b>2.3</b>	<b>Effet sur les variations de l'activité GST</b>	<b>45</b>
<b>2.4</b>	<b>Effet sur les variations de l'activité GPx</b>	<b>46</b>
<b>2.5</b>	<b>Effet sur le taux de malondialdéhyde (MDA)</b>	<b>47</b>
<b>Discussion</b>		
<b>1</b>	<b>Effet des nanoparticules d'oxyde de Fer sur les métabolites (lipides, glucides, protiénes)</b>	<b>49</b>
<b>2</b>	<b>Effet des nanoparticules d'oxyde de Fer sur les paramètres du stress oxydant</b>	<b>49</b>
<b>Conclusion et perspective</b>		
<b>Références bibliographique</b>		

## INTRODUCTION

La toxicité des nanoparticules est un sujet crucial. La production et l'utilisation de nanoparticules étant en constante augmentation, il est nécessaire de connaître leurs effets sur l'organisme. Dans ce travail, nous avons étudié les différents effets de nanoparticules d'oxyde de fer, supposées être biocompatibles et qui sont utilisées dans le cadre de certaines applications biomédicales, telles que l'imagerie et l'hyperthermie magnétique (**Tranc et al., 1992**).

. Outre ses effets nous nous sommes consacrés à montrer la toxicité de cette dernière dans l'organisme spécifiquement sur les reins. Après un traitement de deux mois par le  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  à dose de 7Ppm/j nous avons constaté que le  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  provoque ce qu'on appelle "stress oxydatif" tout en agissant sur le système anti oxydant et en affectant ses différents paramètres métaboliques et enzymatiques, pour cela nous avons introduit le diféruloyl-méthane ou le curcumine ; l'extrait du curcuma qui a pour but la neutralisation de l'effet du  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (**Riu et al., 2006**).

Le diféruloyl-méthane a un effet opposé à celui du  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ce qui explique sa capacité à réduire la toxicité du dernier, c'est un puissant antioxydant (**Passeportsanté.net**).

La curcumine aide à piéger les radicaux libres, elle participerait également à la défense de l'organisme (**mr-plantes.com**).

Des études récentes tendent à prouver son intérêt pour contribuer à promouvoir des mécanismes de défense interne. En plus de ces propriétés antioxydantes, cette épice est particulièrement connue pour ses puissantes propriétés anti-inflammatoires. (**antiageintegral.com**).

## 1. Nanoparticules

### 1.1. Définition

Une nanoparticule ou particule ultra-fine,(Anonyme01)est définie par la norme ISO TS/27687 comme un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire une particule dont le diamètre nominal est inférieur à 100 nm environ(Anonyme02, 2008). Une autre définition, plus large, qualifie de « nanoparticule » un assemblage d'atomes dont au moins une des dimensions se situe à l'échelle nanométrique ; ceci correspond à la définition de « nano-objet » selon la norme ISO précitée. Toutefois ces définitions sont physiquement fausses. En effet, pour être qualifiée de nanoparticule, l'objet doit présenter des propriétés différentes des particules micrométriques. Ces phénomènes dus au confinement quantique montrent que la dimension minimale de la particule doit être inférieure à la centaine de nanomètre(**Jankowska et Lukaszewska.,2013**).

Certaines nanoparticules (naturelles ou artificielles), diffusées dans l'environnement, notamment par l'air ou via les eaux usées(Grazyna et al., 2009), causent les problèmes inflammatoires pulmonaires les plus vifs(Oberdorster et al ., 1994), et sont fortement suspectées d'avoir des effets négatifs sur l'environnement(**Nowack .,2009**), et sur la santé quand elles sont inhalées ou qu'elles pénètrent le corps via la peau, l'eau ou l'alimentation ; « Les études toxicologiques démontrent clairement que la très petite taille des nanoparticules est un élément-clé au niveau de la toxicité, surtout au niveau des particules non ou peu solubles . les propriétés de surface, la capacité à induire des radicaux libres ou à libérer certains ions peuvent également influencer substantiellement sur la toxicité. Plusieurs effets pulmonaires ont été documentés dont la capacité de certaines nanoparticules à induire des granulomes pulmonaires. Les données actuellement disponibles semblent indiquer par ailleurs que l'absorption cutanée serait relativement limitée » (**Claude et al., 2008**).

Une nanoparticule est également définie comme ayant « un diamètre suffisamment petit pour que les propriétés physiques et chimiques diffèrent de façon mesurable de celles des matériaux en vrac»(**Nandiyanto et al., 2009**).

On peut également classer les nanoparticules/nano-objets selon leur taille dans chacune des trois dimensions :

-Les fullerènes, particules, etc. ont leurs trois dimensions dans le domaine nanométrique (point).

-Les nanotubes, dendrimères, nanofils, fibres et fibrilles ont deux dimensions nanométriques (ligne).



-Les films minces n'ont qu'une dimension nanométrique (plan) (Iso., 2004).

## 1.2. Échelles de taille

Du point de vue dimensionnel, les nanoparticules/nano-objets se situent entre la matière dite macroscopique et l'échelle atomique ou moléculaire. Leur taille est donc bien inférieure à celle d'une cellule humaine (Anonyme03).

## 1.3. Les sources des nanoparticules

On distingue trois types de nanoparticules en fonction de leur provenance:

-Les nanoparticules d'origine naturelle résultant essentiellement des phénomènes de nucleation et de condensation des gaz et vapeurs dans l'atmosphère (feux de forêt, lave de volcan).

-Les nanoparticules d'origine anthropogénique non-intentionnelle issues des procédés chauds tels que le soudage ou encore de la combustion des moteurs.

-Les nanoparticules d'origine anthropogénique intentionnelle ou nanoparticules manufacturées.

Les Hommes sont exposés depuis toujours à des nanoparticules naturelles. Cependant, c'est seulement depuis la révolution industrielle que cette exposition est devenue élevée. Plus récemment, l'essor des nanotechnologies a entraîné la production de plus en plus importante de nanoparticules manufacturées auxquelles les travailleurs peuvent être exposés mais aussi les populations en cas de dissémination dans l'environnement (Jankowska et Lukaszewska.,2013).

## 2. Tetroxyde de trifer Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

### 2.1. Définition

Le tétrouxyde de trifer, souvent incorrectement[réf. nécessaire] nommé oxyde de fer(II,III), est un composé chimique de formule Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. C'est un oxyde de fer présent dans le milieu naturel sous forme de magnétite, un minéral noir cristallisé ; au laboratoire, il se présente généralement sous forme d'une poudre noire. Il contient à la fois des cations ferreux Fe<sup>2+</sup> et ferriques Fe<sup>3+</sup>, et sa formule est parfois écrite FeO·Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Il présente un magnétisme permanent, de nature ferrimagnétique (et non pas ferromagnétique comme cela peut parfois être écrit)(Norman et al., 1997). Sa principale utilisation est celle de pigment noir, produit de façon industrielle plutôt qu'extrait du minerai car la taille et la forme des particules peuvent être contrôlées par la méthode de production(Rochelle et Cornell).

Les poudres d'oxydes magnétiques ont suscité beaucoup de travaux depuis plusieurs décennies et connu de très nombreuses applications en particulier pour l'enregistrement magnétique. La réduction de la taille des particules a conduit à des propriétés magnétiques nouvelles et à des

applications potentielles en électronique de spin (ou spintronique), en catalyse et surtout dans les domaines de la biologie et du biomédical (G.phys et al., 2003).



**Figure01** : Cristaux de magnétite, forme cristalline de l'oxyde de fer (II,III)

(wikipedia.com)



**Figure02** : poudre de l'oxyde de fer noir

(wikipedia.com)

## 2.2. Structure et propriétés physiques

$\text{Fe}_3\text{O}_4$  a une structure spinelle dans laquelle les cations ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  occupent la moitié des sites à coordination octaédrique tandis que les cations ferriques  $\text{Fe}^{3+}$  sont répartis sur les sites à coordination octaédrique restants ainsi que sur les sites à coordination tétraédrique.

Les sous-réseaux d'oxyde de fer(II)  $\text{FeO}$  et d'oxyde de fer(III)  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  partagent le même sous-réseau cubique à faces centrées d'anions  $\text{O}^{2-}$ , ce qui explique la facilité avec laquelle les atomes de fer peuvent changer d'état d'oxydation, dans la mesure où cela n'affecte globalement pas la structure générale du matériau.

Le ferrimagnétisme de l'oxyde de fer(II,III) résulte du couplage du spin des électrons d'une part des ions ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  et ferriques  $\text{Fe}^{3+}$  occupant les sites octaédriques et d'autre part des ions ferriques occupant les sites tétraédriques : bien que ces deux couplages soient antiparallèles, ils ne s'annulent pas et le champ magnétique résultant est permanent (**Norman et al., 1997**).

La température de Curie de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  est de 585 °C.

Il existe une transition de phase à 120 K, appelée transition de Verwey, qui se manifeste par une discontinuité dans les propriétés structurales, magnétiques et électriques de l'oxyde de fer(II,III). Cet effet a été étudié intensément et a fait l'objet de nombreuses théories pour tenter d'en rendre compte, mais demeure à ce jour encore relativement mal compris (**Friedrich Walz., 2002**).

$\text{Fe}_3\text{O}_4$  est un conducteur électrique à la conductivité un million de fois plus élevée que celle de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , ce qui est attribué aux échanges d'électrons entre centres ferreux et ferriques (**Norman et al., 1997**).

Les nanoparticules magnétiques y sont déjà utilisées comme agents de contraste en IRM, pour le traitement de cancer par hyperthermie, pour l'immobilisation d'enzymes, la séparation des protéines des cellules, pour la libération contrôlée de médicaments etc.

Pour ces nouvelles utilisations, il est nécessaire de disposer de nanoparticules fonctionnalisées avec une taille et une distribution de taille contrôlées et de plus, stables en suspension. Diverses méthodes de synthèse ont été décrites dans la littérature pour préparer des particules magnétiques avec des tailles de grain nanométriques et généralement inférieures à 15 nm. Cependant, peu de travaux ont été consacrés à la synthèse des nanoparticules d'oxydes de fer de dimension comprise entre 30 nm et 100 nm car il est très difficile d'obtenir des nanoparticules présentant une distribution de taille monodisperse et une composition homogène. Les nanoparticules dans cette gamme de taille ont

plupart du temps un comportement ferrimagnétique à température ambiante, qu'il serait intéressant d'explorer dans des domaines d'application comme le biomédical, l'enregistrement magnétique....

Nous avons choisi de nous intéresser à la magnétite  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  de structure spinelle inverse et ferrimagnétique. La présence des cations de fer dans les deux états de valence,  $\text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{3+}$ , et l'oxydation facile des  $\text{Fe}^{2+}$  implique un contrôle soigneux des différentes étapes de la synthèse si on veut obtenir une magnétite stœchiométrique et explique que la plupart des études concernent la maghémite. Néanmoins, des nanoparticules avec une taille supérieure à 30 nm devraient être moins sensibles à l'oxydation, cette sensibilité étant d'autant plus importante que la taille est petite. (Ito et al., 2005)

### 2.3. Principales méthodes de synthèse de nanoparticules de magnétite

Le contrôle de la taille et de la morphologie des nanoparticules d'oxydes formées par précipitation en solution aqueuse a fait depuis longtemps l'objet de très nombreuses recherches et des techniques variées sont utilisées à cette fin. Les unes consistent à séparer les étapes cinétiques de nucléation et de croissance du phénomène de précipitation. Certaines consistent à contrôler la concentration du précurseur (sels des ions de fer) en solution par la formation d'une phase solide transitoire avec des anions de pouvoir complexant variable.

D'autres méthodes sont basées sur l'idée de compartimenter l'espace offert à la croissance des objets. La synthèse est alors le plus souvent conduite en milieu multiphasé. Le réacteur peut être constitué par des micelles ou des vésicules formées dans des émulsions (ou des microémulsions), ou encore dans des résines échangeuses d'ions. La synthèse peut aussi être effectuée en milieu homogène mais visqueux (gels, solutions de polymères), l'abaissement de la vitesse de diffusion des précurseurs limitant par conséquent la taille des objets.

Toutes ces méthodes de synthèse ont été utilisées pour la préparation de particules de magnétite avec des tailles de grain inférieures à 15 nm. En revanche, la synthèse de nanoparticules d'oxydes de fer de dimension comprises entre 30 nm et 100 nm, et présentant une distribution de taille monodisperse et une composition homogène, a suscité très peu de travaux, bien que de telles nanoparticules soient d'un grand intérêt. En effet, les nanoparticules de magnétite dont les tailles de grain sont supérieures à 30 nm sont ferrimagnétiques à température ambiante et présentent une aimantation à saturation importante (Tranc et al., 1992).

On va présenter dans le tableau dessous les caractéristiques des principales méthodes de synthèse d'oxyde de fer :

**Tableau 01:** Comparaison des caractéristiques principales des méthodes de synthèse d'oxyde de fer les plus utilisées (Tranc *et al.*, 1992).

Méthodes de synthèse	Conditions de synthèse	T (°C)	Temps de Reaction	Solvant	Taille (nm)	Distribution de taille	Contrôle de la morphologie	Rdt
<b>Coprécipitation</b>	Très simple	20 - 90	Minutes	Eau	< 20	Relativement étroite	Correct	Elevé
<b>Décomposition Thermique</b>	Complicé Atm. Inerte	100 - 320	Heures et Jours	Organique	≤20	Très étroite	Très bon	Elevé
<b>Microémulsion</b>	Complicé	20 - 50	Heures	Organique	≤50	Relativement étroite	Bon	Passable
<b>Milieu polyol</b>	Très simple	> 180	Heures	Organique	< 10	Très étroite	Très bon	Moyen
<b>Hydrothermal</b>	Simple Haute pression	220	Heures et Jours	Eau Eau/éthanol	< 1000	Très étroite	Très bon	Moyen

#### 2.4. Les applications cliniques des nanoparticules d'oxyde de fer

Aujourd'hui, beaucoup d'argent est investi dans les recherches et des chercheurs espèrent un jour obtenir des implants de revêtements nanoparticules ou même des traitements contre la surdité à base de nanoparticules, mais ce ne sont que des applications potentielles qui n'ont pas encore été soumises à des expériences réelles. Cependant, il existe des applications médicales qui ont déjà été pratiquées ; le plus grand nombre d'applications concerne le domaine du traitement des tumeurs (Jayakumar *et al.*, 2009). L'utilisation du magnétisme en médecine suscite depuis l'antiquité les plus grands espoirs. Ces dernières années, le développement de nano-aimants « exogènes » injectables dans l'organisme et capables d'interagir intimement avec les constituants du vivant ouvrent de nouvelles perspectives. Elles reposent toutes sur la possibilité d'activer à distance ces nano-aimants grâce à un champ magnétique externe. On distingue différents types de réponse selon le stimulus magnétique.

Dans un champ magnétique uniforme (comme celui utilisé en IRM), les nano-aimants (monodomains ferro- ou ferrimagnétiques) créent localement une inhomogénéité de champ, qui perturbe la dynamique magnétique des protons environnants et engendre un contraste sur l'image. Les nanoparticules magnétiques se comportent alors comme des traceurs cellulaires ou moléculaires pour l'imagerie IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

Dans un champ magnétique non uniforme dans l'espace (comme celui créé au voisinage d'un aimant), un vecteur de drogue, une cellule ou tout objet biologique contenant un nombre suffisant de



nanoparticules magnétiques se verra soumis à une force magnétique, qui tendra à le rapprocher de l'aimant. On peut ainsi manipuler physiquement des entités biologiques par attraction magnétique, les trier, les retenir ou encore les attirer vers une cible spécifique.

Enfin, dans un champ magnétique dépendant du temps (à des fréquences de quelques centaines de KHz), les nanoaimants oscillent en échauffant leur environnement. L'hyperthermie locale qui en résulte peut affecter des cellules malignes, potentialiser un traitement de chimio- ou de radiothérapie ou bien aider à la délivrance de médicaments sur une cible bien précise de l'organisme. L'hyperthermie magnétique appliquée au traitement de certaines tumeurs (glioblastome, tumeur de la prostate...) fait actuellement l'objet de plusieurs études cliniques. (Tanimoto et Kuribayashi., 2006).

**Tableau 02:** Bandes IR des trois principaux oxydes de fer

Oxyde de fer	Bandes IR (cm <sup>-1</sup> ) ± 5
Magnétite (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )	570-590, (400)
Maghémite (γ-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	730, 695, 630, 590, 560, 480, 440, 400
Hématite (α-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	540, 470, (345)

## 2.5. Effets des nanoparticules et de l'oxyde de fer

### 2.5.1. Effet sur l'environnement

Des études commencent à montrer l'impact que pourrait avoir les nanoparticules sur l'environnement, mais actuellement il est difficile de savoir si les nanoparticules vont poser un problème pour l'environnement à court ou à long terme. C'est pourquoi l'Union Européenne préconise le principe de précaution en ayant adopté un code de bonne conduite

pour une recherche responsable en nanosciences et nanotechnologies (Union Européenne, 2008). Actuellement, les connaissances sont très pauvres sur la mise en circulation des nanoparticules manufacturées dans l'environnement. Leur relargage peut s'effectuer sous forme de poussières ou de suspension liquide au moment de leur fabrication, par l'abrasion ou l'altération des structures qui les maintiennent (ex : usure mécanique), par rejet d'effluents liquides ou gazeux par les installations de production ou de traitement. Les différentes plantes peuvent absorber, par leurs racines, les nanoparticules transportées par le sol, ainsi que les nanoparticules présentes dans l'air, par leurs stomates. La flore pourrait donc être indirectement contaminée par les nanoparticules transportant des



polluants.

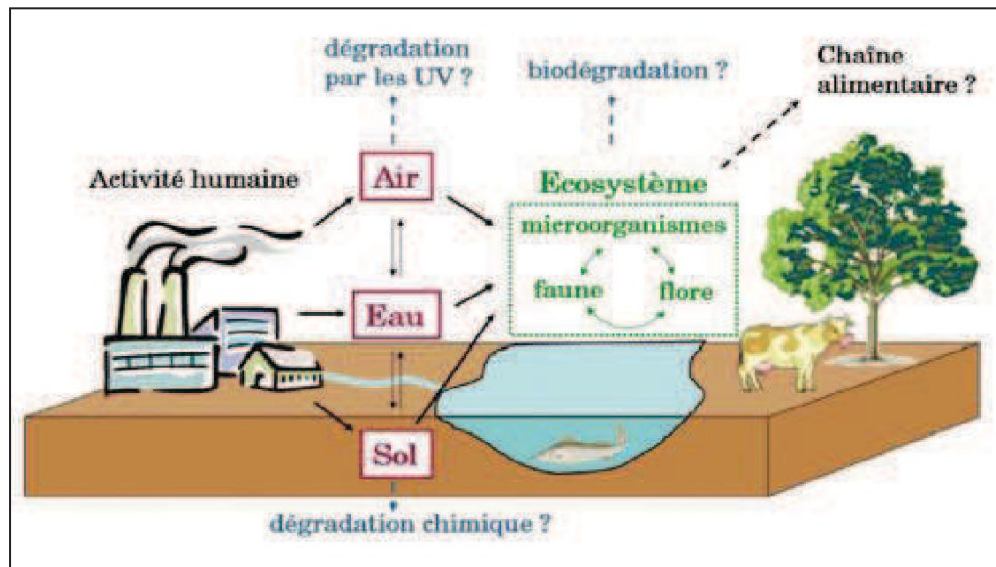
A ce jour, il n'existe ni préconisation ni suivi pour la prise en compte des risques que peuvent poser les déchets comportant des nanoparticules. Les données disponibles ne permettent pas non plus d'estimer la population qui pourra être potentiellement exposée durant la fabrication, la mise en œuvre et l'usage des nanoparticules.

Un rapport britannique estime qu'en 2015, 1500 fois plus de travailleurs qu'en 2004 seront exposés aux nanoparticules lors de leur production et de leurs utilisations industrielles. L'exposition des consommateurs va également croître rapidement, soit par une utilisation explicite de nanoparticules (ex: fluides magnétiques) soit par l'altération des matériaux incluant des nanoparticules sans que le consommateur soit averti (ex: crème solaire).

Dans le domaine environnemental, les nanoparticules manufacturées sont des objets prometteurs capables d'apporter des solutions à un grand nombre de problèmes comme la dépollution des eaux profondes et des sols, le traitement des eaux de consommation, le contrôle de la pollution (**Riu et al., 2006**). C'est le cas des nanoparticules de fer métal qui sont injectées dans des aquifères situés en sous-sols de sites pollués américains. Grâce à leurs propriétés catalytiques, elles convertissent certains contaminants organiques (composés chlorés, pesticides...) en composés non toxiques (**Choe et al., 2000**). Les suspensions de nanoparticules d'oxydes de fer sont également étudiées pour le traitement des eaux de surface et des effluents. Dans ce cas, ce sont les propriétés nano- adsorbantes et superparamagnétiques qui sont mises en valeur.

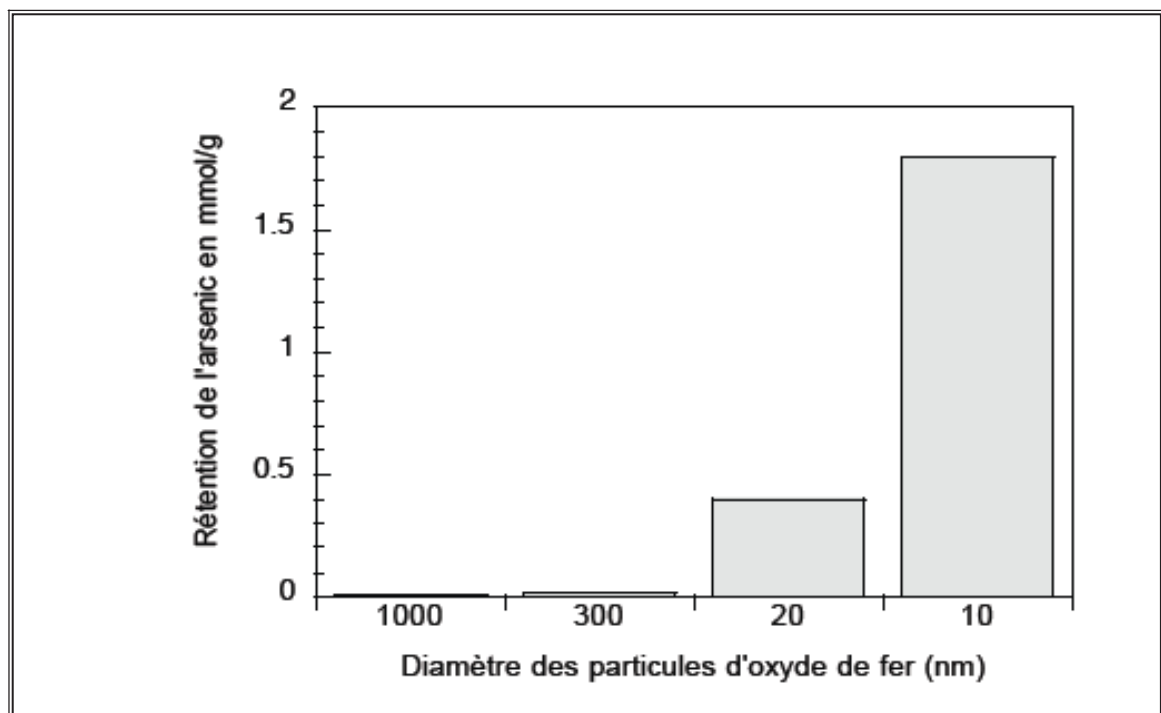
Les oxydes de fer sont une voie prometteuse dans ce domaine du fait de leur forte affinité pour les polluants organiques et inorganiques et de leur superparamagnétisme (**Al-abdallah et al., 2003**). Grâce à leurs propriétés magnétiques, les particules d'oxydes de fer ayant adsorbées les polluants peuvent être retirées des eaux polluées, régénérées et réutilisées ce qui permet de limiter la génération de déchets secondaires (**Ngomsik et al., 2005**).

Des techniques utilisant des microparticules d'oxydes de fer magnétiques ont déjà fait leurs preuves dans ce domaine, mais des avantages indéniables peuvent être apportés par l'utilisation de nano-oxydes de fer. En effet, pour une même masse de particules, des nanoparticules de magnétite de 10 nm de diamètre peuvent retenir à leur surface 90 à 600 fois plus d'arsenic que des particules 300 nm et 1  $\mu\text{m}$  (**Mayo et al., 2007**).



**Figure 03:** Contamination et devenir des nanoparticules dans l'environnement. En rouge sont indiquées les voies de contaminations primaires et en bleu les voies de dégradation hypothétiques.

(Mayo et al., 2007).



**Figure 04:** Effet de la taille des particules d'oxyde de fer sur leur capacité de rétention de l'arsenic trivalent par unité de masse (Yean et al., 2005).

### 2.5.2. Effet sur l'homme

Il existe plusieurs voies d'entrée potentielle des nanoparticules manufacturées dans les organismes vivants. Le système respiratoire est généralement la première venant à l'esprit du fait de l'analogie avec les particules atmosphériques ultrafines. Mais d'autres voies d'exposition comme l'ingestion (système gastro-intestinal), la voie cutanée (système dermique) et les injections de nanoparticules dans la circulation sanguine sont également à prendre en considération compte tenu des modes d'utilisations des nanoparticules manufacturées (Ostiguy *et al.*, 2008).

### 2.5.3. Effet sur la santé humaine

Compte tenu des nombreuses inconnues reliées aux nanoparticules, à leurs effets potentiels sur la santé et aux risques documentés de toxicité des particules ultrafines chez l'homme, l'instauration de procédures strictes de prévention demeure la seule façon de prévenir tout risque de développement de maladies professionnelles. Ainsi, les populations potentiellement exposées aux nanoparticules doivent être prudentes et appliquer des mesures sécuritaires d'élimination à la source, de contrôle de l'exposition et de protection individuelle, aussi bien au niveau de la production que de la mise en œuvre et de l'utilisation de ces produits.

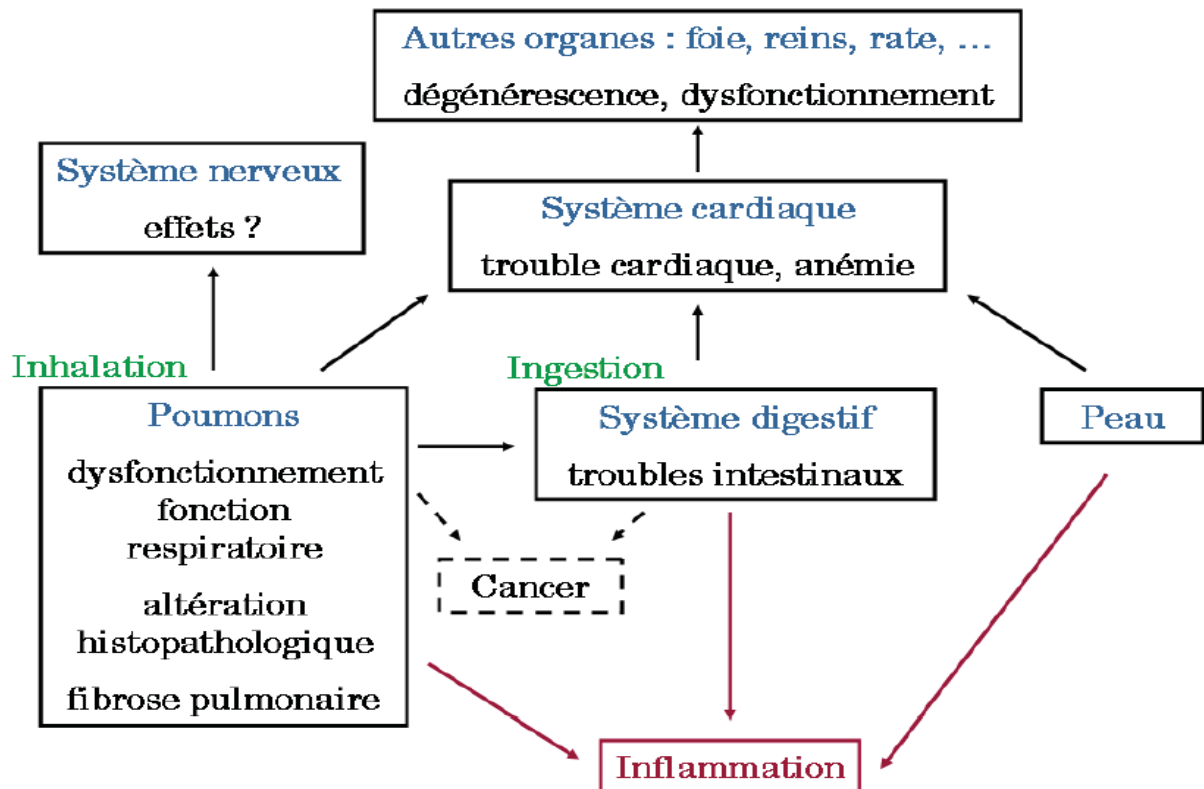
Selon le rapport l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, aujourd'hui ANSES), en l'absence de caractérisation précise des dangers, d'outils métrologiques et de connaissance des usages alimentaires potentiels, il n'est pas possible, aujourd'hui, d'évaluer l'exposition du consommateur ni les risques sanitaires liés à l'ingestion de nanoparticules.

Devant les nombreuses incertitudes concernant les risques des nanoparticules dans l'alimentation, beaucoup d'organisations publiques ou parapubliques ont émis des recommandations concernant l'utilisation de nanomatériaux ou nanotechnologies dans le domaine alimentaire.

En mars 2009, l'ANSES a publiquement affirmé que "la prudence s'impose à l'égard de l'utilisation de nanotechnologies et/ou nanoparticules en alimentation humaine et animale".

Afin de répondre aux questions de la direction générale de la Santé, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'Environnement et du travail) a publié un rapport sur les nanoparticules manufacturées dans les eaux et un autre sur les nanoparticules dans l'alimentation humaine et animale. Ces travaux aboutissent à des recommandations concordant avec celles d'autres instances nationales et internationales. L'usage des nanomatériaux concerne un large spectre d'applications : médicaments, produits phytosanitaires, alimentation humaine et animale,

emballages, procédés de traitement des eaux et exposition par voie orale (eau ou aliments) à des nanoparticules présentes dans l'environnement. En 2009, aucun procédé de traitement des eaux utilisant des nanoparticules n'avait été mis sur le marché français et aucun médicament vétérinaire ou produit phytosanitaire relevant des nanotechnologies n'avait été soumis à autorisation en Europe (Ostiguy *et al.*, 2008).



**Figure 05:** Principaux effets des nanoparticules sur la santé humaine décrit dans la littérature (Ostiguy *et W.*, 2008).

Bien que les perspectives technologiques ouvertes par les nanotechnologies semblent immenses, notamment dans le domaine de la santé, les connaissances sur la toxicité des nanomatériaux manufacturés sont encore aujourd'hui lacunaires. En outre, il n'existe pas de méthode standardisée permettant de mesurer et de suivre le devenir de nanoparticules manufacturées dans des matrices complexes (environnement, aliments, organisme, etc.). Considérant ces incertitudes, l'ANSES, de même que d'autres instances internationales, a conclu à l'impossibilité d'évaluer l'exposition du consommateur et les risques sanitaires liés à l'ingestion de nanoparticules. En conséquence, l'ANSES a

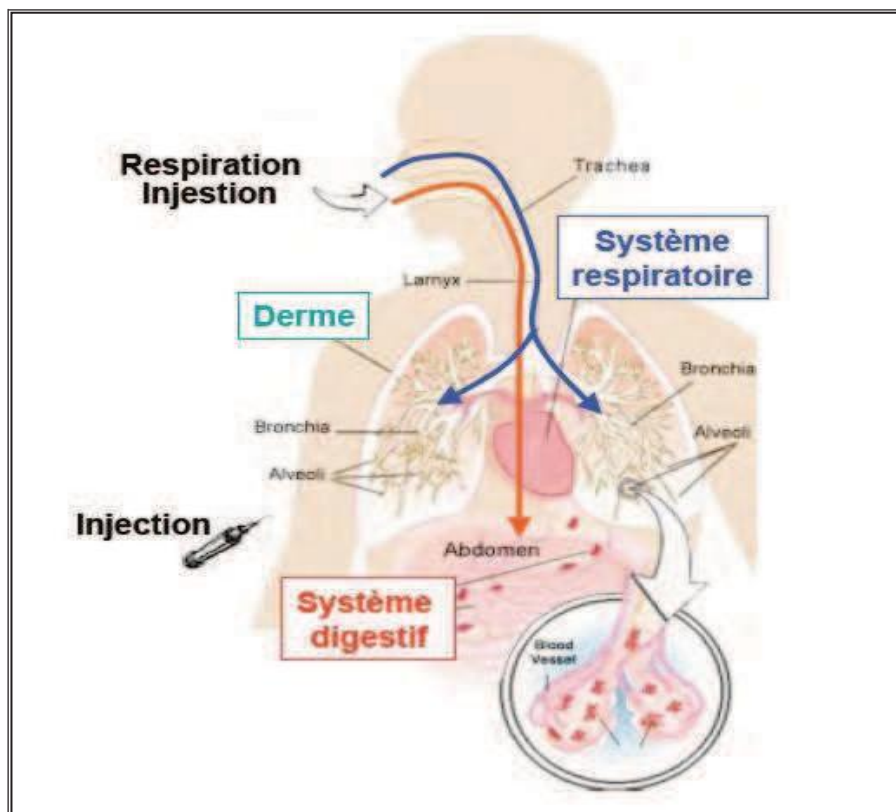
recommandé la prudence à l'égard de l'utilisation de nanotechnologies ou des nanoparticules en alimentation humaine et animale.

Elle a préconisé également que la présence de ces substances dans l'alimentation fasse l'objet d'une déclaration systématique et d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Actuellement, de nombreuses études sont réalisées afin de mieux connaître le comportement des nanoparticules une fois déposées dans l'organisme de l'homme, mais aucune d'entre elles n'aboutit sur un comportement général pour toutes les nanoparticules. Cependant, des expériences ont montré que des nanoparticules pouvaient être responsables de pathologies, principalement au niveau des organes directement exposés mais aussi dans tous les autres organes. Cependant, il faut noter que la nature et l'intensité des effets dépendent des caractéristiques des nanoparticules. De plus ces études sont la plupart du temps réalisées avec de fortes concentrations en nanoparticules (**Ostiguy et al., 2008**). Enfin à l'heure actuelle, il manque beaucoup d'informations pour pouvoir établir une liste exhaustive des effets des nanoparticules manufacturées sur la santé humaine en fonction de leurs natures et/ou de leurs caractéristiques.

## **2.6. voies d'entrée dans l'organisme**

L'homme peut entrer en contact avec les nanoparticules de plusieurs façons : en les touchant (voie cutanée), en les ingérant (voie digestive) ou en les respirant (voie respiratoire). Cette dernière est probablement la plus conséquente et donc la plus étudiée. Chaque voie présente habituellement une barrière à cette pénétration (ex : la rate ou les reins). Des études ont montré que les nanoparticules pouvaient franchir ces barrières de protection, se distribuer dans l'organisme et s'accumuler dans certains organes, principalement lors des expositions respiratoire ou digestive (**Oberdoster et al., 2005**).



**Figure 06:** Différentes voies d'entrée des nanoparticules dans l'organisme.

### 2.6.1. Voies respiratoires

Les voies respiratoires sont les principales voies de pénétration des nanoparticules dans l'organisme. En effet, pendant la phase d'inhalation, les voies respiratoires apportent l'oxygène nécessaire à l'organisme, mais constituent aussi une porte d'entrée idéale pour les polluants de l'air, dont les nanoparticules qui sont en suspension dans l'air (**Anonyme04**).

### 2.6.2. Voie cutanée

La pénétration percutanée de particules ultrafines peut sembler improbable au vu des caractéristiques de la peau. Elle a été plus particulièrement étudiée pour  $\text{TiO}_2$  et  $\text{ZnO}_2$  du fait de leur utilisation dans des formulations cosmétiques. Le  $\text{TiO}_2$  des crèmes solaires est constitué de particules de 14 à 30 nm, de surfaces spécifiques de 100 à 50  $\text{m}^2/\text{g}$ , avec des revêtements de surface inorganiques et organiques. (**Ryman et al., 2006**) a démontré que l'application de nanoparticules de  $\text{TiO}_2$ , pour une période prolongée (comme l'est la période des vacances, par exemple), peut induire une toxicité cutanée, probablement associée avec la génération de radicaux libres, du stress oxydant et un appauvrissement en collagène qui peuvent entraîner un vieillissement de la peau.

En ce qui concerne des particules ultrafines proprement dites, il semble qu'une certaine



pénétration cutanée soit possible. Il a été démontré que des flexions cutanées répétées, normales dans une activité de travail, favorisent une pénétration en profondeur et, dans le cas de particules présentant une certaine souplesse, jusqu'à la peau viable. La démonstration semble complétée par une étude de la pénétration cutanée de nanocristaux fluorescents ("quantum dots", tailles de 4 à 12 nm) de différentes formes et revêtements de surface (Ryman *et al.*, 2006).

Par ailleurs, il faut rappeler que les travaux sont effectués sur des peaux saines en bon état. En conditions réelles, les mains ne sont pas « idéales ». De simples microfissures, invisibles à l'œil nu, peuvent constituer une porte de pénétration pour n'importe quel type de particules ultrafines

### 2.6.3. Voie intestinale

Le tractus digestif constitue une autre voie d'entrée des nanoparticules qui peuvent avoir deux origines : les premières qui peuvent être ingérées directement avec l'eau, les aliments ou les médicaments, et les secondes qui sont éliminées de l'appareil respiratoire par l'escalier mucociliaire. Seulement quelques études ont été menées sur ce sujet et montrent que les nanoparticules sont éliminées rapidement avec peu de passage à travers la barrière intestinale (Yamago *et al.*, 1995). Cependant, il a été démontré que l'internalisation des nanoparticules par les cellules intestinales dépend de la nature et la taille des nanoparticules (Hillyer *et al.*, 2001).

### 2.7. Translocation et devenir dans l'organisme

L'organisme humain dispose de différents mécanismes de défense pour éliminer ces corps étrangers indésirables. Deux procédés sont impliqués: la dissolution chimique pour les particules solubles et la translocation physique, c'est-à-dire le transport d'un endroit à un autre, pour les particules insolubles ou peu solubles.

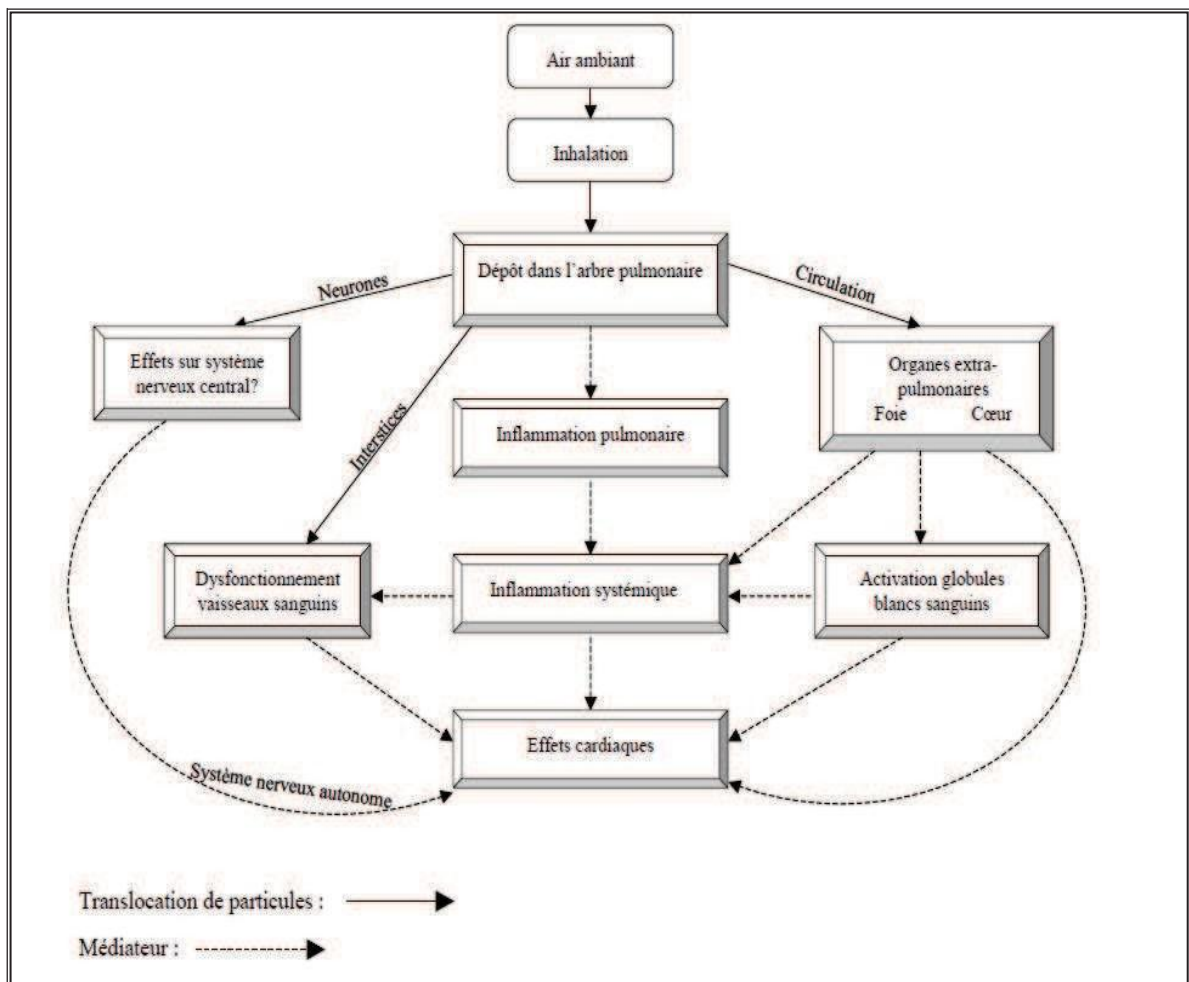
Par la translocation, les particules insolubles ou peu solubles déposées dans l'arbre pulmonaire sont éliminées du système respiratoire en les transportant ailleurs dans l'organisme. Les particules les plus grosses qui se déposent normalement dans les parties supérieures des poumons, principalement au niveau de la trachée et des bronches, sont éliminées par le mécanisme d'ascenseur mucociliaire où les muqueuses de la trachée et des bronches sont recouvertes de cellules ciliées qui forment un ascenseur et repoussent le mucus contenant les particules vers le système digestif. C'est normalement un mécanisme efficace qui élimine les particules en moins de 24 heures, même les particules ultrafines (Kreyling *et al.*, 2002).

Les poussières ultrafines, de mêmes dimensions que les nanoparticules, pénètrent principalement dans l'organisme via l'inhalation et se déposent dans les poumons, une partie pouvant se distribuer directement au cerveau via les nerfs olfactifs. Les poumons ne réussissent pas nécessairement à éliminer ces particules indésirables qui causent alors l'inflammation pulmonaire qui peut conduire au développement de certaines maladies pulmonaires spécifiques à la nature des poussières les ayant causées. De plus, ces très fines poussières peuvent franchir les différentes barrières de protection pulmonaire, atteindre le système sanguin et être distribuées dans toutes les parties du corps où elles pourront causer des dommages de différentes natures. (**Oberdorster et al., 2005**) résume, les effets sur l'organisme de l'inhalation de poussières ultrafines de dimensions nanométriques.

Les particules qui ont subi une translocation peuvent alors induire divers dommages dans différentes parties de l'organisme. La translocation de particules inhalées ultrafines dans la circulation sanguine pourrait affecter la fonction endothéliale et promouvoir la thrombose et d'autres problèmes du système sanguin dont une coagulation sanguine accrue (**Elder et al., 2000**). Ce phénomène a été démontré chez le hamster (**Nemmar et al., 2002**) mais la situation chez l'homme demeure ambiguë.

Bien que les poumons constituent la principale voie d'entrée des nanoparticules dans l'organisme humain *via* l'inhalation, il existe d'autres voies d'exposition au niveau desquelles la distribution et la translocation des nanoparticules varie considérablement. Par exemple après absorption digestive, certaines nanoparticules sont éliminées dans les fèces et dans l'urine et d'autres pénétreraient dans la circulation portale et le foie ou dans le système lymphatique. Le foie et la rate seraient des organes cibles, mais certaines nanoparticules sont retrouvées dans les reins, le poumon, la moelle osseuse et le cerveau (**Jani et al., 1990**). On ne connaît pas précisément les modifications que subissent les nanoparticules dans le tube digestif, en particulier si elles restent libres ou si elles s'agrègent, si elles adsorbent des biomolécules présentes dans la matrice alimentaire ou elles sont transformées par les enzymes digestifs (**Cedervall et al., 2007**).

Ces modifications des nanoparticules peuvent influencer leur charge de surface, leur hydrophobicité ou leur lipophilie, leur diffusion dans le mucus et l'eau et leur transport cellulaire et paracellulaire. Dans les liquides biologiques, l'interaction des nanoparticules avec les protéines pourrait favoriser le franchissement des membranes cellulaires et nucléaires (**Rhee et al., 2004**). Certaines nanoparticules passent à travers la barrière digestive essentiellement par transcytose à travers les anthérocytes ou les cellules M des plaques de Peyer, avec une vitesse inversement proportionnelle à leur taille (**Hillyer et al., 2001**).



**Figure 07:** Effets potentiels des particules ultrafines inhalées (Oberdorster et al., 2005).

## 2.8. Stress oxydant

Le stress oxydant (ou pression oxydative) est un type d'agression des constituants de la cellule dû aux espèces réactives oxygénées<sup>1</sup> (ROS) et aux espèces réactives oxygénées et azotées (RONS, N pour nitrogen) oxydantes. Ces espèces peuvent être ou non des radicaux. Les trois plus connues sont l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le radical hydroxyle ( $HO\bullet$ ). En présence de fer (sous forme ionique, fer ferreux  $Fe^{2+}$ ), le peroxyde d'hydrogène produit des radicaux hydroxyles (réaction de Fenton).

La production de ROS et RONS est normale pour tous les organismes vivant en aérobie et ne constitue pas, en soi, une situation de stress oxydant. En effet, la cellule dispose d'un système complexe de détoxification contre les ROS comprenant des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, etc.), des protéines chaperons et des petites molécules (vitamine E, vitamine C...). En situation physiologique, l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) est produit

essentiellement par les NADPH oxydases (NOX) dont on connaît cinq isoenzymes, et le monoxyde d'azote (NO<sup>•</sup>) par la famille des NO synthases (plusieurs isoformes) ([wikipedia.com](https://fr.wikipedia.org/wiki/Monoxyde_d'azote)).

## 2.9. Toxicologie

La toxicocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) et la toxicité des nanoparticules, très peu documentées par voie orale, diffèrent de celles des matériaux conventionnels correspondants. Elles semblent dépendre de leur composition chimique, de leur taille, de leur forme, de leur réactivité de surface..., ce qui conduit à envisager des évaluations de risque au cas par cas.

Comme toute substance chimique, le devenir des nanomatériaux dans l'organisme humain et la toxicité potentielle associée dépendent notamment de leurs propriétés physico-chimiques (taille, forme, caractère soluble, etc). Cependant, en raison notamment des propriétés spécifiques des nanomatériaux manufacturés, les connaissances scientifiques sur les substances classiques ne sont pas directement transposables aux formes nanométriques.

Aujourd'hui, la large diffusion des nanomatériaux manufacturés à travers une multitude de produits de consommation courante nécessite de mieux connaître l'exposition des travailleurs de ce secteur, mais aussi de consommateurs et de l'ensemble de la population générale à ces nanomatériaux. De nombreux rapports scientifiques considèrent l'inhalation de nanomatériaux comme potentiellement dangereuse, aussi l'ANSES a recommandé de prendre des mesures pour éviter ou minimiser l'exposition des personnels, de créer une base de données afin d'améliorer les connaissances sur les principales utilisations de nanomatériaux sur le territoire français. En ce qui concerne le transport des nanomatériaux, elle a recommandé l'application des règles utilisées pour les matières dangereuses.

Les connaissances actuelles des effets toxiques des nanoparticules sont relativement limitées. Néanmoins, les données disponibles indiquent que les effets toxiques documentés sur des animaux de même que les caractéristiques physicochimiques des nanoparticules justifient, sur la base du principe de précaution, de prendre dès à présent toutes les mesures utiles pour limiter l'exposition et protéger la santé des personnes potentiellement exposées. Dans un tel contexte, l'instauration de procédures strictes de prévention demeure la seule façon de prévenir tout risque de développement de maladies professionnelles autant au niveau des chercheurs et des étudiants qui font le développement de ces produits que des travailleurs qui œuvrent à la synthèse, à la transformation ou à l'utilisation de nanoparticules.

### 2.9.1 Toxicité des oxydes métalliques

Il en existe de nombreuses natures, mais les plus courantes sont : les oxydes de titane (TiO<sub>2</sub>),

les oxydes de fer ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ;  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), les oxydes de zinc ( $\text{ZnO}$ ), les oxydes d'aluminium ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) et la silice ( $\text{SiO}_2$ ).

Un effet cytotoxique est souvent constaté pour différentes nanoparticules testées sur différents modèles cellulaires (**Auffan et al., 2006**). L'intensité de ces effets dépend de plusieurs paramètres comme le modèle cellulaire, la nature des nanoparticules, leur taille; ou encore leur forme cristalline. Cependant à caractéristiques et modèles cellulaires égaux, certaines études sont contradictoires. C'est le cas des études de Soto et Wagner qui dans le premier cas montrent que les nanoparticules d' $\text{Al}_2\text{O}_3$  ont un effet cytotoxique prononcé ( $\text{CI}_{50} = 5,5 \mu\text{g/ml}$ ) et dans le deuxième cas une perte de viabilité est seulement observée à partir de 3 jours et  $100 \mu\text{g/ml}$ . Ainsi d'autres caractéristiques différentielles non déterminées sont probablement à l'origine de cette discordance.

### 2.9.2 Toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer

Les nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$  et  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) font l'objet de nombreuses recherches sur leurs applications potentielles dans la médecine ainsi qu'ils sont utilisées dans des procédés industriels au cours desquels une exposition professionnelle peut se produire. Malgré cela, leurs propriétés toxicologiques n'ont pas été étudiées de manière approfondie. Les premières études ont été faites sur des nanoparticules d'oxyde de fer associé au dextran (**Weissleder et al., 1997**). Ces premières études ont été conduites pour comprendre le mécanisme de l'assimilation cellulaire des nanoparticules (**Moore et al., 1997**).

En 1996, Mueller et al. ont rapporté que les nanoparticules d'oxyde de fer pourraient induire une toxicité significative. Plusieurs années plus tard, (**Berry et al., 2003**) ont montré que les nanoparticules d'oxyde de fer non associées ou associées au dextran pourraient causer différent degré de mort cellulaire ainsi que des perturbations dans le squelette des fibroblastes dermiques. Ces observations ont été reconfirmées par (**Cupta et al., 2004**) qui ont clairement démontré la cytotoxicité des nanoparticules d'oxyde de fer non couvert.

Dans d'autres études, ont essayé de prévenir l'effet cytotoxique en associant aux nanoparticules différentes protéines comme lactoferrine et ceruloplasmine et ils ont montré que la réponse cellulaire pourrait être directement modulée par le choix de la protéine associé (**Cupta et al., 2004**).

Il est important de mentionner que le destin biologique des nanoparticules d'oxyde de fer est dépendant de la composition de protéines associées à la surface des nanoparticules (**Mahmoudi et al., 2011**). En plus les propriétés physicochimiques des nanoparticules et le type cellulaire sont aussi reconnus comme des facteurs cruciaux pour l'assimilation cellulaire, le destin intracellulaire ainsi que

la réponse toxique des nanoparticules. Par exemple (**Mahmoudi et al. 2011a**) ont montré que selon le revêtement superficiel associé aux nanoparticules d'oxyde de fer (non couvert et cyanoethyltriméthoxysilane (CAES) et aminopropyltriéthoxysilane (APTES)-couvert) avait des effets toxiques sur des cellules cérébrales humaines avec des concentrations de fer au dessus de 2,25 mM, tandis que la même concentration des nanoparticules était compatible avec des cellules humaines de rein.

Les résultats des recherches concernant la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer sont contradictoires et beaucoup reste encore à découvrir. Plusieurs études démontrent que ces nanoparticules sont biocompatible, ne montrant pas des effets toxique severe(**Hanini et al., 2011**)alors que d'autres études montrent qu'elles mesurent un effet toxiques aux fortes concentrations (**Hong et al., 2005**).

(**Jain et al., 2008**) ont montré que l'administration *in vivo* de nanoparticules d'oxyde de fer n'a pas d'effet néfaste au niveau de la fonction hépatique et ils ont été même cliniquement approuvé pour leur utilisation comme agent de contraste au niveau des hépatocytes humaine .Alors que d'autres études ont montré l'induction d'une hépatotoxicité causé par les nanoparticules d'oxyde de fer

(**Singh et al., 2013**) ont montré que des rats traités par voie orale avec des doses uniques de 500, 1000, 2000 mg/kg n'ont pas causé de génotoxicité significative.(**Ma et al., 2012**) ont montré la présence d'inflammations cellulaires et un stress oxydant accru au niveau du foie et du rein après injection intrapéritonéale de nanoparticules de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  chez la souris. De même (**Wang et al., 2010**) ont montré que les nanoparticules  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ont causé une diminution significative dans les paramètres biochimiques ainsi que des dégâts sévères au niveau des tissus de foie et de poumon.(**Yana et al., 2014**).

### 1. Définition

La curcumine ou diféruoyl-méthane est le pigment principal du curcuma (*Curcuma longa*), aussi appelé safran des Indes. C'est un pigment polyphénolique (curcumoïde) qui donne une couleur jaune (c'est le colorant alimentaire E100(i)) (**Passeportsanté.net**).

### 2. Historique du curcuma

Le curcuma est une plante herbacée vivace originaire du sud de l'Asie. Son rhizome séché et réduit en poudre est une épice très populaire. Le curcuma, nommé haridra en sanscrit, est un des principaux ingrédients du cari, un mélange d'épices omniprésent dans la cuisine indienne. En Asie, on a depuis longtemps découvert qu'ajouter du curcuma aux aliments permettait de conserver leur fraîcheur, leur saveur et leur valeur nutritive.

Ainsi, bien avant l'époque des conservateurs synthétiques, le curcuma jouait un rôle primordial comme additif alimentaire. Son nom chinois, Jianghuang, signifie « gingembre jaune », une allusion à sa ressemblance avec le gingembre, une plante de la même famille, et à la remarquable couleur de son rhizome qu'on a utilisé comme colorant et teinture.

En médecine ayurvédique (médecine traditionnelle de l'Inde), de même que dans les médecines traditionnelles de la Chine, du Japon, de la Thaïlande et de l'Indonésie, le curcuma est utilisé pour stimuler la digestion, notamment parce qu'il augmente la sécrétion biliaire. En fait, ces propriétés sont universellement reconnues, si bien que le rhizome est commercialisé dans le monde entier.

Au cours des dernières décennies, on a isolé, dans les rhizomes du curcuma, des substances auxquelles on a donné le nom de curcuminoïdes (la curcumine constitue environ 90 % de ces composés). Il s'agit d'antioxydants très puissants, qui pourraient expliquer un certain nombre des indications médicinales traditionnelles de cette plante, notamment pour le traitement de divers troubles inflammatoires dont les douleurs rhumatismales ou menstruelles. En Asie et en Inde, il est également utilisé de façon topique pour accélérer la guérison des ulcères, des blessures ainsi que des lésions causées par la gale et l'eczéma, par exemple (**Maviedemaman.over-blog.net**).

### 3. Utilisation

Le curcuma est liposoluble, il faut donc le mélanger dans une base d'huile pour augmenter sa biodisponibilité.

On peut également le consommer sous forme d'infusion. Une cuillère à café de



Curcuma en poudre pour une tasse de lait ou mieux dans une boisson de soja.

On peut également faire une infusion mixte de Curcuma et de Gingembre. Faire une décoction de 5 minutes d'un morceau de 2 centimètres de racine de Gingembre et ensuite ajouter une cuillère à café de Curcuma. Laisser infuser 5 minutes.

Il existe également des capsules de Curcuma, souvent combinées au Gingembre.

Il y a plusieurs façons de consommer le Curcuma. La meilleure et la plus efficace est dans la cuisine dans les plats cuisinés ou des sauces comme on l'utilise beaucoup chez nous au mahgreb. Selon le Dr Béliveau, le poivre noir augmenterait de 1000 fois l'absorption de la curcumine. Ce qui explique sans doute la raison pour laquelle dans la tradition indienne, le curcuma a toujours été utilisé dans des mélanges d'autres épices et est toujours accompagné de poivre noir ([antiageintegral.com](http://antiageintegral.com)).



**Figure 08** : Racine de curcuma([antiageintegral.com](http://antiageintegral.com)).



**Figure09**: curcuma moulu([Wikipedia.com](http://Wikipedia.com))

#### 4. Botanique

Il existe environ 110 espèces de curcuma dont la plus courante est le « curcuma longa ». C'est la plus utilisée en raison de ses vertus bénéfiques pour la santé. La poudre de curcuma s'oxyde à la lumière ([passeportsanté.net](http://passeportsanté.net)).

#### 5. Les propriétés du curcuma sur la santé

- Pouvoir antioxydant important: Le curcuma est très efficace contre les dégâts créés par les radicaux libres. Dès 1995, de nombreux travaux ont prouvé qu'il inhibait l'oxydation des lipides et neutralisait les radicaux libres superoxyde et hydroxyle. Cet antioxydant exceptionnel est 3 fois plus puissant que le resvératrol, le pycnogénol, plus efficace que la vitamine C, la capsaïcine et la BHT...

- Un anti-inflammatoire et antalgique puissant: le curcuma est un anti-inflammatoire comparable aux médicaments de cette classe et même aussi efficace que la cortisone et la phénylbutazone. Il pourrait être plus puissant que l'hydrocortisone, en réduisant les niveaux d'histamine et augmentant le taux de cortisone naturelle, produite par les glandes surrénales.

Le curcuma possède une action anti-douleur par libération de substance P et en inhibant certaines enzymes de synthèse des substances inflammatoires, comme les prostaglandines E2 et les leucotriènes. Il pourrait aussi augmenter l'effet du cortisol sur les cellules, voire prolonger la demi-vie de ce dernier et/ou diminuer sa dégradation par le foie ([mr-plantes.com](http://mr-plantes.com)).

#### 6. L'effet du curcuma sur la santé

Le curcuma est une épice aux multiples vertus préventives comme curatives. Excellent pour la digestion, le curcuma a aussi la capacité de diminuer les inflammations, prévenir le cancer et protéger le cerveau de la maladie d'Alzheimer.

##### 6.1. Effet sur les différentes maladies

- Maladie d'Alzheimer. Les données cliniques sont insuffisantes pour affirmer que le curcuma est bénéfique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Une étude préliminaire menée en 2008 a rapporté que le curcuma (1 à 4 g par jour pendant 6 mois) augmente les niveaux de vitamine E mais n'améliore pas les fonctions cognitives des patients.

- Cancer. Dans ce domaine, la recherche est très active et les résultats de plusieurs essais cliniques sont attendus. Les chercheurs pensent que les effets antioxydants et anti-inflammatoires de la curcumine peuvent jouer un rôle dans la prévention et le traitement du cancer. Des études in vitro indiquent déjà que la curcumine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses en agissant à divers moments de leur développement et qu'elle favorise la fabrication d'enzymes qui aident le corps à se débarrasser des cellules cancéreuses (**mr-plantes.com**).

- Prévention du cancer. Selon des données épidémiologiques, la prévalence de plusieurs cancers (du côlon, du sein, de la prostate et du poumon) est moins élevée dans les pays asiatiques où l'on consomme beaucoup de curcuma. En outre, de nombreuses études sur des animaux exposés à des substances carcinogènes indiquent que la curcumine pourrait prévenir plusieurs cancers (du poumon, du côlon, de l'estomac, du foie, de la peau, du sein, de l'oesophage, lymphomes et leucémie).

D'un point de vue clinique, les données sont encore peu nombreuses. Elles ont été obtenues avec des groupes ne dépassant pas 25 personnes dans le meilleur des cas. Néanmoins, les résultats sont prometteurs. Ils suggèrent que la consommation de curcuma pourrait être associée à une baisse du risque de cancer chez les fumeurs. Chez des patients à risque, des doses de 1 g à 8 g de curcumine par jour pendant 3 mois sont parvenues à faire régresser certaines lésions précancéreuses. Enfin, le nombre et la taille des polypes intestinaux de personnes atteintes de polypose familiale ont diminué sous l'effet de la curcumine (480 mg, 3 fois par jour) associée à la quercétine (20 mg).

- Traitement du cancer. Les propriétés anticancéreuses de la curcumine sont prises très au sérieux par la communauté scientifique et plusieurs essais cliniques sont en cours. Jusqu'à présent, on ne dispose que de peu de résultats, mais ils sont encourageants. Utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie, la curcumine (8 g par jour) a permis, dans quelques cas, de stabiliser l'évolution du cancer du pancréas. Cet effet a également été observé chez des patients souffrant de cancer colorectal (**mr-plantes.com**).

Ces études préliminaires ont toutefois confirmé ce que les études avec l'animal avait révélé : la biodisponibilité de la curcumine est très faible. Elle est peu absorbée par les intestins et la fraction absorbée est rapidement transformée par le foie et éliminée. Les quantités qui se sont révélées efficaces dans les expériences in vitro sont donc difficiles à atteindre dans l'organisme. C'est une des raisons pour laquelle les essais cliniques utilisent

des doses si importantes et se focalisent sur les cancers du tube digestif où les quantités de curcumine demeurent élevées.

- Adjuvant aux traitements habituels du cancer. De nombreux résultats obtenus *in vitro* ou *in vivo* avec les animaux indiquent que la curcumine augmente les effets thérapeutiques de la radiothérapie et de la chimiothérapie en rendant les cellules cancéreuses plus sensibles à ces traitements. Elle pourrait aussi réduire leurs effets indésirables.

En 2012, une étude clinique a étudié les effets préventifs du curcuma chez des patients souffrant de gammopathie monoclonale (maladie caractérisée par une quantité anormale dans le sérum ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale) ou d'un myélome multiple peu évolutif (cancer des cellules de l'hématopoïèse). Les participants recevaient curcuma (jusqu'à 8g par jour) ou un placebo pendant six mois. Les résultats indiquent que les patients ayant pris de la créatine présentaient une diminution de certains paramètres (ex. protéines urinaires, immunoglobulines) par rapport aux patients traités avec le placebo, alors que d'autres facteurs caractéristiques de ces formes de cancer sont restés inchangés. Le nombre peu élevé de participants (N=36) ne permet pas de tirer de conclusion.

- Ulcères gastroduodénaux. Les études *in vitro* et sur des animaux indiquent que le curcuma a des effets protecteurs sur la muqueuse gastrique et qu'il peut détruire ou inhiber la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable de la plupart des ulcères gastriques et duodénaux. D'un point de vue clinique, les études sont rares et leurs résultats encore peu concluants. Toutefois, dans l'une d'entre elles, réalisée sans placebo, le taux de guérison a été de 75 % avec des doses de 3 g de curcuma par jour durant 12 semaines ([passeportsanté.net](http://passeportsanté.net)).

- Maladies inflammatoires chroniques. En Inde et en Chine, on utilise le curcuma depuis très longtemps pour ses propriétés à contrer l'inflammation. Des essais *in vitro* et sur des animaux ont donné des résultats positifs pour le traitement de la colite ulcéreuse, de l'arthrite rhumatoïde et de la pancréatite. Chez l'humain, les données sont encore parcellaires et il faudra attendre les résultats de plusieurs essais cliniques en cours pour se faire une idée plus exacte de son efficacité.

- Arthrite. Comparée à des anti-inflammatoires classiques, la curcumine (1 200 mg par jour) s'est montrée aussi efficace que la phénylbutazone dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Quant au curcuma, des doses de 2 g par jour pendant 6 semaines ont produit des effets comparables à l'ibuprofène (800 mg par jour) sur des personnes souffrant d'arthrose. De bons résultats ont aussi été obtenus avec de la curcumine (200 mg par jour pendant

8 mois) couplée à de la phosphatidylcholine afin d'améliorer son absorption par l'organisme.

- Maladies inflammatoires des intestins: un extrait normalisé de curcuma a été utilisé avec succès chez des personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable. Les 2 doses testées, équivalentes à 72 mg et 144 mg de curcumine par jour, ont permis de réduire les symptômes et d'améliorer le confort des malades. Il est à noter qu'un essai de plus grande envergure est en cours aux États-Unis([mr-plantes.com](http://mr-plantes.com)).

Dans une autre étude avec des patients atteints de colite ulcéreuse, la curcumine à raison de 1 g 2 fois par jour, en plus du traitement habituel (sulfasalazine ou mézalamine), a limité le nombre de crises aiguës de la maladie pendant les 6 mois qu'a duré le traitement. Les manifestations cliniques ont également régressé. Ces résultats confirment ceux obtenus au cours d'un essai préliminaire qui avait également montré des effets de la curcumine sur la maladie de Crohn.

En 2011, une revue a analysé l'efficacité du curcuma (360 mg 2 à 3 fois par jour pendant 3 jours) sur les maladies inflammatoires intestinales, en combinaison avec les traitements standard. Il apparaît que cette combinaison curcuma-traitement standard réduit significativement les symptômes et les marqueurs de l'inflammation (par exemple la protéine C-réactive). Cependant, les effets du curcuma seul ne sont pas connus et le nombre limité de participants ne permet pas de tirer des conclusions définitives.

Par ailleurs, le curcuma et la curcumine ont donné des résultats encourageants pour le traitement des d'oedèmes post-opératoires et de certaines inflammations de l'oeil.

- Maladies cardiovasculaires. Une seule étude a été menée à ce jour pour évaluer si l'exercice physique, combinée ou non à une consommation de curcuma (150 mg par jour, Theracurumin™; Theravalues, Japon) chez des femmes post-ménopausées souffrant d'une anomalie du ventricule gauche. Les résultats indiquent que le curcuma combiné à l'exercice physique réduit significativement la masse corporelle des participantes, l'indice de masse corporelle ainsi que la pression sanguine aortique. D'autres études plus poussées sont nécessaires pour confirmer ces résultats([passeportsanté.net](http://passeportsanté.net)).

- Gingivite. Une étude randomisée indique qu'un rince-bouche à base de curcuma diminue la contamination bactérienne de manière aussi efficace que la chlorhexidine chez des sujets (N=100) ayant une inflammation de la gencive.

- Diabète. Deux études ont rapporté un effet éventuel préventif du curcuma dans la survenue d'un diabète. Dans la première étude, les participants ont été répartis en deux

groupes : le premier recevait un placebo alors que le second prenait trois capsules par jour de curcuma (750 mg) deux fois par jour pendant 9 mois. L'extrait de curcuma contient entre 75 et 85% de curcumoides. Après neuf mois de traitement, 16% des participants du groupe placebo ont développé un diabète, alors qu'aucun de ceux traités avec le curcuma n'a présenté cette pathologie. De plus, les individus traités avec le curcuma ont vu leur poids diminué, ainsi que leur tour de taille et leur glycémie plasmatique à jeun (**mr-plantes.com**).

Une seconde étude a évalué les effets du curcuma (22 mg trois fois par jour pendant 2 mois) chez des patients diabétiques avec une néphropathie (n=40), dont certains présentaient une insuffisance rénale à un stade très avancé. Comparés au groupe placebo, les patients traités présentaient une diminution de l'excrétion des protéines urinaires ainsi qu'une baisse des niveaux de IL-8 (une molécule reflétant une infection) et de TGF- $\beta$  (un facteur de croissance anormalement exprimé dans le diabète avec néphropathie).

- **Hyperlipidémie.** Les études chez l'animal suggèrent que le curcuma réduit les niveaux de cholestérol, en particulier le mauvais cholestérol (appelé LDL-cholestérol). Deux études randomisées ont cependant rapporté que le curcuma n'avait aucun effet sur le LDL-cholestérol, ainsi que sur le bon cholestérol (appelé HDL-cholestérol). Cependant, deux autres études indiquent que le curcuma abaisse le taux de triglycérides chez des patients obèses à risque de maladies coronariennes, ainsi que ceux du cholestérol total chez des sujets sains. Dans cette dernière étude, la dose utilisée était de 500 mg par jour pendant une semaine. D'autres études doivent être menées chez des patients souffrant d'hyperlipidémie afin d'avoir un avis plus clair.

- **Troubles digestifs.** La Commission E et l'Organisation mondiale de la Santé reconnaissent l'efficacité des rhizomes du curcuma pour traiter la dyspepsie, c'est-à-dire des troubles digestifs, comme les maux d'estomac, les nausées, la perte d'appétit ou les sensations de lourdeur. Au cours d'un essai clinique, le curcuma, à raison de 250 mg 4 fois par jour, a été nettement plus efficace qu'un placebo pour soulager les problèmes digestifs des participants(**mr-plantes.com**).

Le curcuma est aussi utilisé pour améliorer :

- Les fonctions biliaires, qui sont souvent une des causes de la dyspepsie. Une préparation à base de chélidoine et de curcuma a été utilisée avec un certain succès sur des personnes souffrant de douleurs abdominales dans la région du foie. La faible qualité méthodologique de cet essai et le fait que la chélidoine est aussi une plante qui stimule la

vésicule biliaire rendent ces résultats difficiles à interpréter (**maviedemaman.over-blog.net**).

- Contre les baisses de l'immunité: le curcuma agit comme stimulateur du système immunitaire, ce qui représente une arme utile dans le traitement du SIDA. Pour confirmer cette action immuno-modulatrice, des chercheurs Indiens ont donné du curcuma à des souris. Après seulement 12 jours, et par rapport à un groupe témoin, le nombre de leucocytes avait augmenté de 50% ! (**passeportsanté.net**).

– Qu'en est-il de l'effet sur le VIH ? De nombreux travaux, dont plusieurs conduits à Toulouse, ont montré que le curcuma ralentit la progression du VIH, en augmentant, entre autres, les taux des lymphocytes T-CD4 et T-CD8 dans le sang.

- Contre les infections bactériennes et les parasites: le curcuma inhibe la croissance de nombreuses bactéries, dont l'« Entamoeba histolytica », le « Clostridium perfringens », le « Sarcina », le « Gaffkya », les « Staphylococcus », les « Streptococcus », les « Bacillus », ainsi que d'autres champignons pathogènes. Il inhibe également la production de certaines toxines bactériennes, très nuisibles pour l'organisme, telles les « aflatoxines », très cancérigènes et produites par les moisissures se développant dans la nourriture mal conservée.

- Contre les problèmes oculaires: le curcuma s'est révélé efficace contre toutes les inflammations oculaires, en particulier les uvéites, les infections et les dégénérescences.

- Contre les plaies et les maladies de la peau: selon des Etudes faites aux USA, à Bethesda, le curcuma agit en cas de plaies, d'ulcères, de mycoses, voire d'irritations cutanées. C'est un agent cicatrisant. Certaines études montrent son effet bénéfique contre les brûlures de la radiothérapie.

- Contre les pollutions environnementales: le curcuma semble remplir un rôle non négligeable de protection cellulaire à l'égard de multiples sortes de polluants environnementaux.

Une étude menée en 1998, à l'Université de Médecine de Tufts, à Boston, a montré que le curcuma, associé à des iso-flavonoïdes, a un puissant effet inhibiteur de croissance sur les cellules cancéreuses du sein, induit par les perturbateurs hormonaux pseudo-oestrogènes. Une autre étude du Collège de Médecine de New-York, en 2001 (Prof. JagKushik) confirme l'effet protecteur du curcuma contre l'activité oestrogénique du DDT (**mr-plantes.com**).

Le curcuma préserve également des effets mutagènes induits par les différents polluants environnementaux, tels que les radiations, les herbicides, les pesticides et les métaux lourds.

### 7. Posologie

La posologie diffère d'un trouble à l'autre

- Troubles digestifs:

Rhizome séché en poudre. Prendre de 1,5 g à 3 g (½ c. à thé à 1 c. à thé) par jour, ce qui correspond à environ 60 mg à 200 mg de curcuminoïdes. (C'est ce que bien des gens en Inde consomment quotidiennement, grâce au traditionnel cari.)

Infusion. Infuser de 1 g à 1,5 g de poudre de rhizome dans 150 ml d'eau bouillante durant 10 à 15 minutes. Boire 2 tasses par jour.

Extrait fluide (1:1). Prendre de 1,5 ml à 3 ml par jour.

Teinture (1:5). Prendre 10 ml par jour.

- Inflammation:

-Extrait normalisé en curcuminoïdes. Prendre l'équivalent de 200 mg à 400 mg de curcuminoïdes, 3 fois par jour. Pour arriver à ces dosages, qui dépassent de beaucoup ceux que peut fournir une consommation normale de curcuma, on a généralement recours à des extraits normalisés à 95 % de curcuminoïdes.

-Privilégier les extraits qui contiennent de la broméline ou de la pipérine (ingrédient piquant du poivre), des substances qui améliorent l'absorption de la curcumine. Autre option : prendre les suppléments de curcuma en mangeant, car la présence de gras augmente également l'absorption de l'épice (**mr-plantes.com**).

### 8. Précautions

Il est bien démontré que certains composés contenus dans le curcuma possèdent un effet antiplaquettaire in vitro. Ainsi, même si cela n'a pas été évalué chez l'humain, la consommation de grandes quantités de curcuma avec la prise de médicaments pour le sang (tels l'héparine, le coumadin ou l'aspirine) pourrait avoir un effet anticoagulant additionnel et augmenter les risques de saignement. Il est fortement conseillé aux personnes sous anticoagulothérapie de consulter un professionnel de la santé pour connaître les interactions possibles entre leurs médicaments et certaines épices.



De façon générale, la consommation usuelle de curcuma ne procure pas d'effet indésirable. Par contre, la consommation de curcuma sous forme de suppléments est contre-indiquée dans certains cas (grossesse, ulcère d'estomac) (**maviedemaman.over-glob.net**).

## 1. Matériel

### 1.1. Matériel biologique

Nous avons utilisées 20 reins conserves a température (- 80°C), au niveau du laboratoire de l'université LArbi Tébessi de Tébessa .

les reins ont été regroupés en 4 lots de (n=5) chacun

Lot 01: les temoins

Lot 02: traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> à dose de 7 Ppb/j

Lot 03: traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane

Lot 04: traits par le diféruoyl-méthane à dose de 20 Ppm/j

### 1.2. Materiel utilisés au niveau de laboratoire









		
<b>Balance</b>	<b>Centrifugeuse</b>	<b>Bain mari</b>
		
<b>Agitateur</b>	<b>Spectrophotomètre</b>	<b>Bain de sable</b>
		
<b>Réfrigérateur</b>	<b>Vortex</b>	

Figure 10: Grand matériel de laboratoire (personnelle)



Figure 11: petit matériel de laboratoire (personnelle)

## 2. Méthodes de dosage

### 2.1. Paramètres métaboliques

#### 2.1.1 Dosage des glucides

Le dosage des glucides solubles totaux a été fait au niveau de foie des rats selon la méthode de **(Dubois et al., 1956)** L'extraction des sucres solubles se fait à mettre 100 mg de foie dans des tubes à essai puis en ajouter 2 ml d'éthanol à 80%, le tout est laissé 48h. Le dosage se fait par évaporation du totale de l'alcool en mettant les tubes à essai dans un bain marie à 70°C. Après refroidissement, on complète le volume de chaque tube à essai à 20 ml avec de l'eau distillée ensuite on prélève 1ml de la solution et on ajoute 1ml de phénol à 5 % en prenant soin de bien agiter, puis on ajoute 2 ml d'acide sulfurique concentré dans des tubes déposés préalablement dans un bain de glace. Enfin le tout est laissé se reposer pendant 25 min, puis la lecture au spectrophotomètre (Shimadzu mini1240), à une longueur d'onde de 490 nm. Le calcul

des concentrations réelles se fait par l'équation déduite de la gamme d'étalonnage préparé à partir d'une solution mère de glucose.

### 2.1.2 Extraction et dosage des protéines

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de (**Bradford., 1976**) qui utilise la BSA (Sérum Albumine Bovine) comme standard, sur le même échantillon utilisé pour doser les lipides, on récupère le culot issu de la deuxième centrifugation auquel on a ajouté 1ml du NaOH (0.1N) et on agite énergétiquement pour la dissolution des protéines. Après, on prélève, au moyen d'une micropipette, un volume de 100µl auquel on ajoute 4ml du réactif BBC (Bleu Brillant de Coumassie) (50mg BBC +50ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500ml avec l'eau distillée). Ainsi une couleur bleue se développe et on passe directement les échantillons pour lecture à une longueur d'onde 595nm. Le calcul des concentrations se fait par l'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisé à partir d'une solution d'albumine de sérum de bœuf.

### 2.1.3 Dosages des lipides

Les lipides hépatiques sont dosées selon la méthode (**Goldsworthy et al.,1972**) et l'extraction est selon (**Shibkoet al.,1966**), ont posé 0.5g de foie est découpée et macéré dans 10ml de l'acide trichloracétique acide TCA (20%) après broyage et filtration et une première centrifugation (centrifugeuse Sigma 2-16P) à 5000 t/min pendant 10min on verse le surnageant et on garde dans le même tube le culot, on ajoute à ce dernier 1ml du mélange Ether/Chloroforme (1/1), et après une seconde centrifugation (5000 t/min pendant 10 min) qui donne deux phases: un culot (contenant les protéines) et un surnageant (contenant les lipides), on prélève 100µl du surnageant auquel on ajoute 1ml de l'acide sulfurique et en met après agitation les tubes dans un bain marie à 100°C pendant 10 min.

Après refroidissement, on prélève encore une fois au moyen d'une micropipette 200µl de l'extrait auquel on ajoute 2.5ml du mélange sulfophospho-vanillinique à 85% (0.38g vanilline+ 195ml acide orthophosphorique + 55ml H<sub>2</sub>O) et laisser 30minutes à l'obscurité, ensuite la lecture spectro photométrique (Shimadzu-mini1240), à une longueur d'onde 530nm.

Le calcul des concentrations réelles se fait à partir d'équation déduite de la gamme d'étalonnage réalisée à partir d'une solution mère préparée en utilisant de l'huile de tournesol.

## 2.2. Paramètres du stress oxydative

Qui comprennent des paramètres enzymatiques et non enzymatiques

### 2.2.1. Biomarqueurs non enzymatiques

#### a. Dosage du MalondialdéhydeMDA

Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) méditées par les radicaux libres.

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode (**Esterbauer *et al.*, 1992**). Peut être détecté par une réaction colorimétrique à l'acide thiobarbiturique (TBA). La détection du MDA issue de la dégradation des acides gras polyinsaturés à 3 ou 4 double liaisons peroxydées, constitue une méthode très sensible pour déterminer une lipopéroxydation *in vitro*.

#### - Principe

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment (rose). La réaction entraîne la formation d'un complexe de couleur rose entre deux molécules d'acide thiobarbiturique. Ce chromogène peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 530 nm.

#### - Protocole

- Prélever 375 µl de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 150 µl de la solution TBS (tris 50mM, NaCl 150mM pH 7.4).
- Ajouter 375 µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%).
- Vortexer et centrifuger à 1000 tour/min pendant 10 min.
- Prélever 400 µl du surnageant.
- Ajouter 80 µl du HCL 0.6 M.
- Ajouter 320 µl de la solution tris-TBA (tris 26mM, TBA 120mM).
- Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80°C pendant 10 minutes.

La concentration de MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert ( $DO = E.C.L$ ):

$$[C](\text{nmol/mg protéine}) = \frac{DO \cdot 10^6}{\epsilon \cdot L \cdot X \cdot Fd}$$

**C**: Concentration en nmol/mg de protéines; **DO**: Densité optique lue à 530nm.

**E**: Coefficient d'extinction molaire du MDA =  $1.5610^5 M^{-1} cm^{-1}$ .

**L**: Longueur du trajet optique = 0.779 cm.

**X**: Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml).

**Fd:** Facteur de dilution :  $Fd = 0.2083$ .

### b. Dosage du glutathion (GSH)

Le taux du (GSH) est quantifié selon la méthode de **(Weckbeker et Cory., 1988)**.

Le principe de ce dosage repose sur la mesure colorimétrique de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique résulte de la réduction de l'acide 5, 5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (réactif d'Elleman DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois l'homogénat doit subir une déprotéinisation (par l'acide sulfosalicylique 0.25%) afin de protéger les groupements-SH du glutathion mesuré a une longueur d'onde de 412 nm.

La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante:

- Ont posé 200 mg de tissu sont mis individuellement en présence de 8 ml de solution d'EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique) à 0.2M.
- Le mélange mis dans des glaçons est broyé à l'aide d'un pilon en porcelaine.
- Une fois préparé, l' homogénat est déprotéinisé, Prélever 0.8 ml de ce dernier auquel on ajoute 0.2ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) à 0.25%.
- Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.
- Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.
- Prélever 0.5 ml du surnageant.
- Ajouter 1 ml de tampon tris-HCL+EDTA (0.02 M), PH 9.6.
- Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) a 0.01M dissous dans le méthanol absolu.
- Laisser pendant 5 min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm.

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante:

$$\text{GSH (nmol GSH/ mg protéine)} = \frac{\text{DO} \times 1 \times 1.525}{13100 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg}}$$

- **DO:** Densité optique
- **1:** Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation (0.8ml homogénat +0.2 ml de l'acide salicylique).
- **1.525:** Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0.5 ml surnageant+1 ml Tris + 0.025 ml DTNB).
- **13100:** Coefficient d'absorbance du groupement -SH à 412 nm.

- **0.8:** Volume de l'homogénat après déprotéinisation trouvé dans 1 ml.
- **0.5:** Volume du surnageant trouvé dans un 1.525 ml.

La concentration de GSH est mesurée par rapport à 1mg de protéine. C'est pour cela ce dosage doit être accompagné par le dosage des protéines.

### 2.2.2. Biomarqueurs enzymatiques

#### a. Dosage de glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la GPx est mesurée par la méthode de **(Flohe et Gunzler, 1984)**. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) comme substrat en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GSH-Px.

#### ✓ Préparation des solutions

- Solution du GSH (0.1mM): Dissoudre 3.073 mg GSH dans 100 ml d'eau distillée.
- Solution TCA (1%): Dissoudre 1g TCA dans 100 ml d'eau distillée.
- Solution DTNB (1.0mM): Dissoudre 100 mg DTNB dans 250 ml de méthanol absolu.

#### ✓ Mode opératoire

- Homogénéisation par le tampon phosphate pH 7.8 (Pour L'extraction de l'enzyme).
- Centrifugation 10 min à 3000t/min.
- Récupération de surnageant (extrait enzymatique).
- 0.2 ml de surnageant +0.4 ml de GSH (glutathion forme réduite) à 0.1 mM (réaction enzymatique) + 0.2 ml TP à 0.067M (tampon d'extraction pH7.8).
- Préparer un blanc avec 0.4 ml de GSH +0.2 de TP (réaction non enzymatique).
- Incubation au bain marie à 25°C pendant 05 min.
- 0.2 ml d' $H_2O_2$  (1.3mM) pour initier la réaction.
- Laisser agir 10 min.
- Arrêter la réaction par addition de 1 ml de TCA 1% (acide trichloro-acétique).
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 min.
- Centrifuger durant 10 min à 3000 t/min.
- Prélever 0.48 ml de surnageant et place dans une cuve + 2.2 ml de  $Na_2HPO_4$  (0.32M) +0.32 ml de DNTB (1mM).
- Mélanger et formation d'un composé colore et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.



## ✓ Calcule l'activité GPx

- La détermination (calcul) de l'activité de la GPx se fait de la façon suivant:
- Activité de GSH consommée/min/gr de protéine.
- Blanc=0.04 micro mole de GSH réduit → DO<sub>b</sub>.
- Extrait=0.04 micro mole de GSH réduit → DO<sub>e</sub>.

Donc la concentration de GSH réduit qui sera oxydée (disparue)= DO<sub>e</sub>-DO<sub>b</sub>

$X = (DO_e - DO_b) \times 0.04 / DO_b$  = quantité de GSH réduit disparue (oxydée) dans 0.2 extrait dans 1ml.

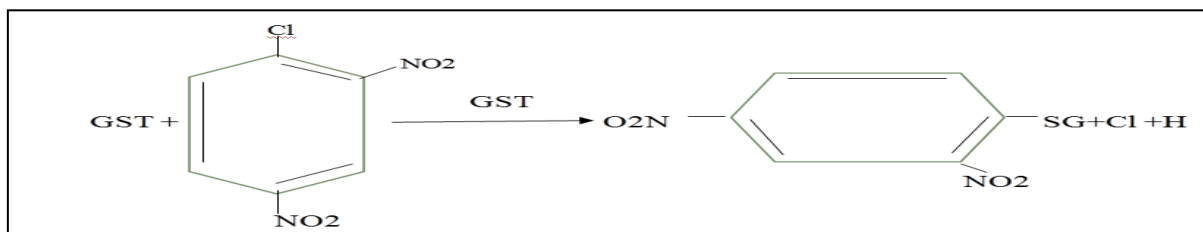
L'activité de la GPx = la quantité de GSH réduit oxydée disparue  $X \frac{5}{[Protéine]}$ .

## b. Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST)

Les glutathionS-transférases appartiennent à une famille d'enzyme multifonctionnelle essentiellement cytosolique, impliqués dans le transport et la biosynthèse intracellulaire, elles catalysent des réactions de conjugaison entre un peptide endogène, le glutathion, et des molécules réactives comportant des sites électrophiles.

La mesure de l'activité de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode (Habig et al., 1974) elle mesure la cinétique de formation entre un substrat modèle, le chlorodinitrobenzène (C-DNB) et le glutathion; Elle est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, le CDNB (1-Chloro2, 4 di nitrobenzène) en présence d'un cofacteur le glutathion (GST), la conjugaison entraîne la formation d'une molécule nouvelle

1-S-Glutathionyle 2-4Di nitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST selon la réaction suivante:



La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST.

Pour cela, nous avons procédé aux étapes suivantes:

- Homogénéisation par 1 ml de tampon phosphate (0.1 M, pH 06).
- L'homogénat est centrifugé à 14000 t/min pendant 30 min et le surnageant récupéré servira comme source d'enzymes.
- Le dosage consiste à faire réagir 200µl du surnageant avec 1.2 ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26 mg CDNB, 153.65mg GSH, 1 ml éthanol, 100 ml tampon phosphate (0.1 M, pH 06)].
- La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15 secondes à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant. La lecture de l'absorbance se fait à 340 nm après 30 s en intervalle de 3 min.

La concentration de la GST est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GST (nmol GST/min/mg protéine)} = \frac{(\text{DO échant/min} - \text{DO blanc/min})}{9,6 \times \text{mg de protéine}}$$

- $\Delta \text{DO}_{\text{échantillon}} - \Delta \text{DO}_{\text{blanc}}$ : moyenne des DO des échantillons par minute – moyenne des DO des Blancs par minute.

- $\epsilon$ : Coefficient d'extinction moléculaire du C-DNB,  $\epsilon_{\text{C-DNB}} = 9.6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$
- **L**: Trajet optique de la cuve = 1cm.

### c. Dosage de l'activité enzymatique de la Catalase (CAT)

Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus. Ce sont des enzymes tétramériques, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH. Ces enzymes interviennent dans la défense de la cellule contre le stress oxydant en éliminant les espèces réactives et en accélérant la réaction spontanée de l'hydrolyse du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) toxique pour la cellule en eau et en oxygène.

Le dosage spectrophotométrique de l'activité catalase (CAT) est réalisé selon la méthode de (Cakmak et Horst., 1991) la décroissance de l'absorbance est enregistrée pendant trois minutes par un spectrophotomètre pour une longueur d'onde de 240nm et un coefficient d'extinction linéique molaire  $\epsilon = 39400 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{L}$  pour un volume final de 3ml, le mélange réactionnel contient: 100 $\mu\text{l}$  de l'extrait enzymatique brut, 50 $\mu\text{l}$  de peroxyde d'hydrogène  $\text{H}_2\text{O}_2$  à 0,3 % et 2850  $\mu\text{l}$  de tampon phosphate (50mM, pH7,2). L'étalonnage de l'appareil se fait en l'absence de l'extrait enzymatique (Jenway 6300), la réaction est déclenchée par l'addition d'eau oxygénée.

L'activité de catalase est calculée selon la loi suivant:

$$\text{Act} = \frac{\Delta A \cdot V_t}{\epsilon \cdot \Delta t \cdot L \cdot V_e \cdot p}$$

**Act:** Activité enzymatique en  $\mu\text{mole}/\text{min}/\text{mg}$  de Protéines.

**$\epsilon$ :** Coefficient d'extinction linéique molaire en  $\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

**$\Delta A$ :** Pente de la droite de régression (variation de la densité optique en fonction du temps).

**$V_t$ :** Volume total du mélange réactionnel en ml.

**$V_e$ :** Volume de l'extrait enzymatique en ml.

**L:** Largeur de la cuve de mesure en cm.

**P:** Teneur en protéines en mg.

**T:** Temps de lecture en min.

est due à la longueur d'onde 520 nm.

## RESULTATS

### 1. Effet du Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et diféruoyl méthane sur les paramètres biochimiques rénaux chez les rats :

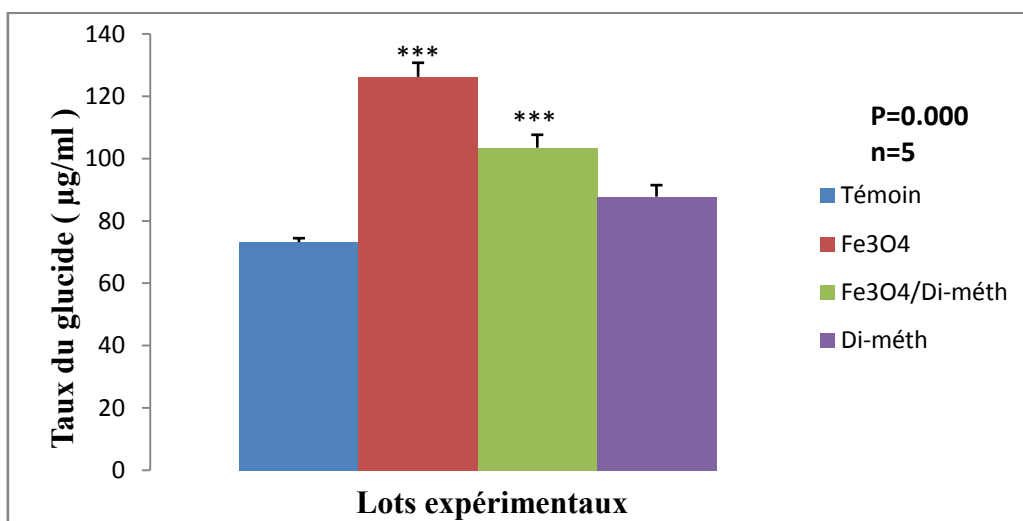
#### 1.1. Effet sur le taux des glucides

Les variations du taux des glucides rénaux chez les rats témoins et traités sont représentées dans la figure 12 et le tableau 03.

Nous constatons que le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane augmentent le taux des Glucides chez les rats traités d'une façon très hautement Significative (p= 0.00012).

**Tableau 03:** Variation du taux des Glucides rénaux des rats dans les différents lots expérimentaux.

Lots expérimental	Témoin	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Di-méth	Di-méth
Glucides (µg/ml)	73,16 ± 1,28	*** 126,21 ± 4,53	*** 103,09 ± 4,13	87,78 ± 3,70



**Figure 12:** Variation du taux des Glucide (µg) chez les rats témoins et traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (7Ppb/j) et le diféruoyl-méthane (20Ppm/j)

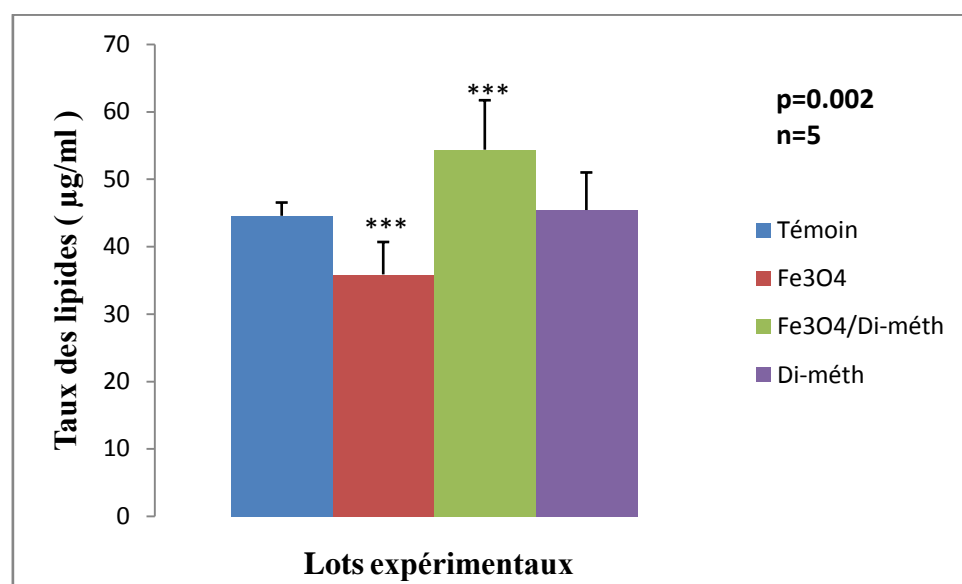
### 1.2. Effet sur le taux des lipides

La figure 13 et le tableau 04 ci-dessous représentent les variations du taux des Lipides rénaux chez les rats témoins et traités.

Nous remarquons que le taux des lipides dans les lots traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a diminué d'une façon très hautement significative (p = 0.0023) par rapport aux lots témoins.

**Tableau 04:** Variation du taux des Lipides rénaux chez les rats dans les différents lots expérimentaux.

Lots expérimental	Témoin	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Di-méth	Di-méth
lipides (µg/ml)	44,54 ± 1,96	*** 35,84 ± 4,81	*** 54,35 ± 7,33	45,35 ± 7,33



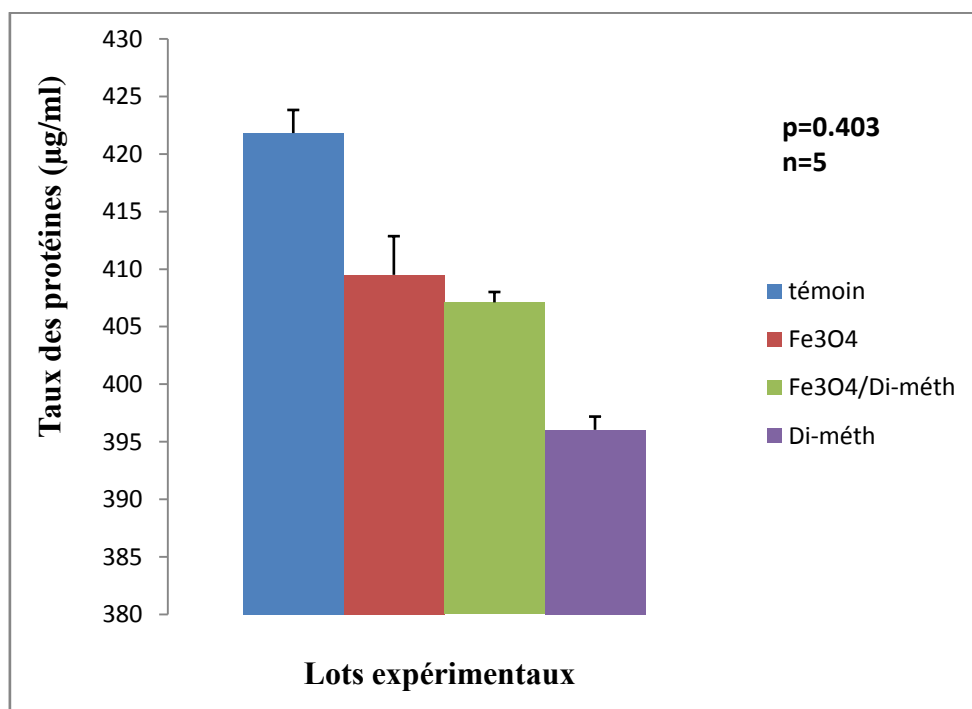
**Figure 13 :** Variation du taux des lipides (µg) chez les rats témoins et traités

**1. 3. Effet sur le taux des protéines**

Les résultats présentés dans la figure 14 et le tableau 05 montrent que le taux des protéines rénales des lots traités avec le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane a diminué par rapport au lot témoin.

**Tableau 05 :** Variation du taux des Protéines rénales chez des rats dans les différents lots expérimentaux.

Lots expérimental	Témoin	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Di-méth	Di-méth
protéines (µg/ml)	421,82 ± 2,003	409,50 ± 3,36	407,10 ± 0,90	396 ± 1,15



**Figure 14:** Variation de la teneur rénale en Protéines en (µg) chez les rats témoins et traités.

**2. Effet du Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl sur les paramètres du stress oxydatif chez les rats**

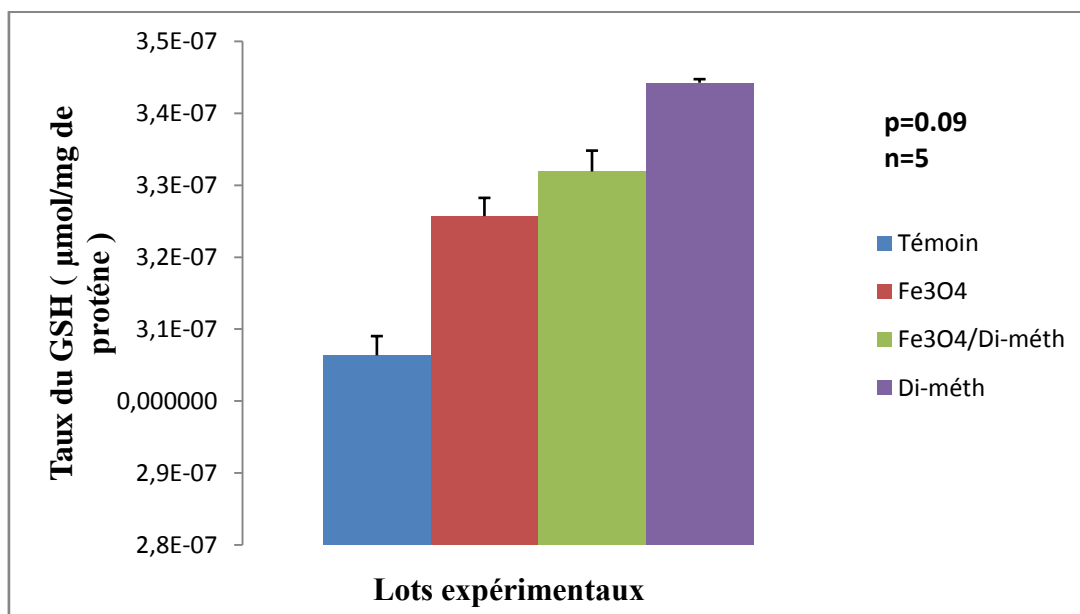
**2.1. Effet sur le taux de GSH**

La présente étude montre les variations du taux de GSH observées chez les rats traités et témoins.

Les résultats obtenus présentent une augmentation du taux de GSH au niveau des lots traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane.

**Tableau 06:** Variation du taux de GSH chez les rats dans les différents lots expérimentaux.

Lots expérimental	Témoin	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Di-méth	Di-méth
<b>GSH</b> ( $\mu\text{mol} / \text{min} / \text{mg}$ de protéine)	3,06E-07 $\pm$ 4,68E-09	3,25E-07 $\pm$ 4,54E-09	3,31E-07 $\pm$ 1,29E-08	3,44E-07 $\pm$ 3,75E-08



**Figure 15:** Taux de GSH ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$  protéine) chez les rats témoins et traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane



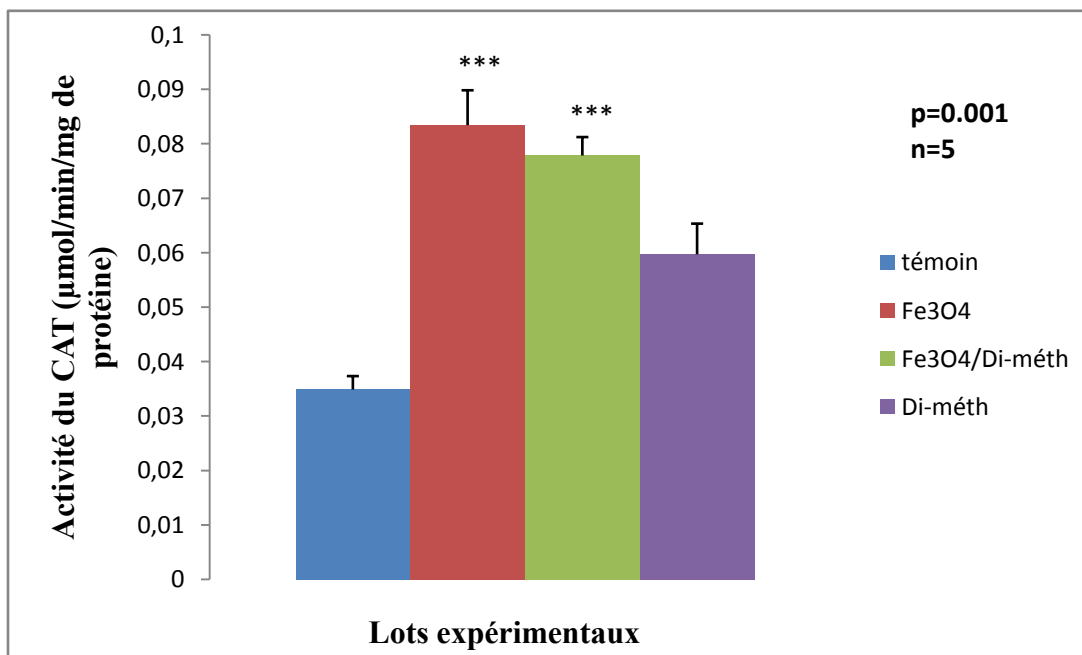
**2.2. Effet sur les variations de l'activité catalase**

Le suivi de l'activité catalase rénale chez les rats traités et témoins est représenté dans la figure 16, tableau 07.

Nos résultats révèlent que l'activité catalase a augmenté d'une façon très hautement significative au niveau des lots traité par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le lot combiné (diféruoyl-méthane+Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

**Tableau 07:** Variation de l'activité enzymatique de la catalase chez les rats dans les différents lots expérimentaux

Lots expérimental	Témoin	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Di-méth	Di-méth
<b>Catalase</b> ( $\mu\text{mol} / \text{min} / \text{mg}$ de protéine)	0,034 $\pm$ 0,002	*** 0,08 $\pm$ 0,006	*** 0,07 $\pm$ 0,002	0,05 $\pm$ 0,005



**Figure 16:** Variation de l'activité enzymatique de la catalase rénale des rats témoins et traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane.

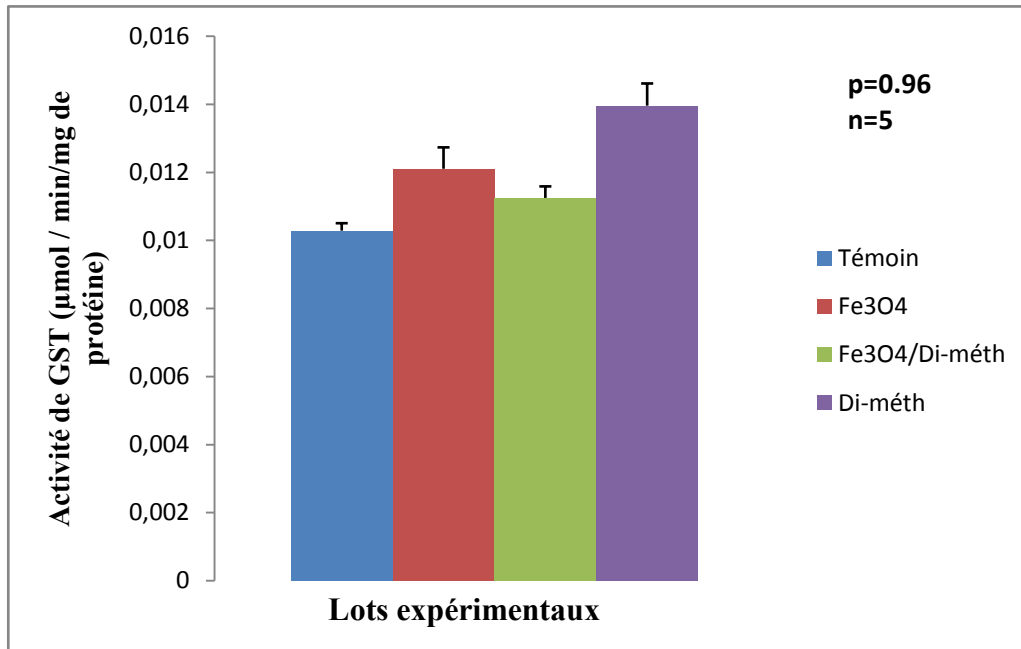
**2.3. Effet sur les variations de l'activité GST**

La figure 17 montre l'effet de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane sur le taux d'activité de Glutathion –S-transférase.

Nous constatons que les rats traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane présentent une augmentation de l'activité GST par rapport aux témoins.

**Tableau 08:** Activités de GST chez des rats dans les différents lots expérimentaux.

Lots expérimental	Témoin	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Di-méth	Di-méth
<b>GST</b> ( $\mu\text{mol} / \text{min} / \text{mg}$ de protéine)	0,01 $\pm$ 0,0002	0,012 $\pm$ 0,0006	0,011 $\pm$ 0,0003	0,013 $\pm$ 0,0006



**Figure 17:** Variation de l'activité de GST rénale chez les rats témoins et traités.

2.4. Effet sur les variation de l'activité GPx

D'après les résultats présentés par la figure 18 et le tableau 09 suivants nous estimons que le diféruoyl-méthane a corrigé la diminution de l'activité GPx provoqué par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Tableau 09: Variation de GPx rénale chez les rats dans les différents lots expérimentaux

Lots expérimental	Témoin	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /Di-méth	Di-méth
GP <sub>x</sub> (μmol /min /mg de protéine)	0,0007 ± 6,9E-05	0,0004 ± 4,73E-05	0,0006 ± 3,09E-05	0,0006 ± 8,96E-05

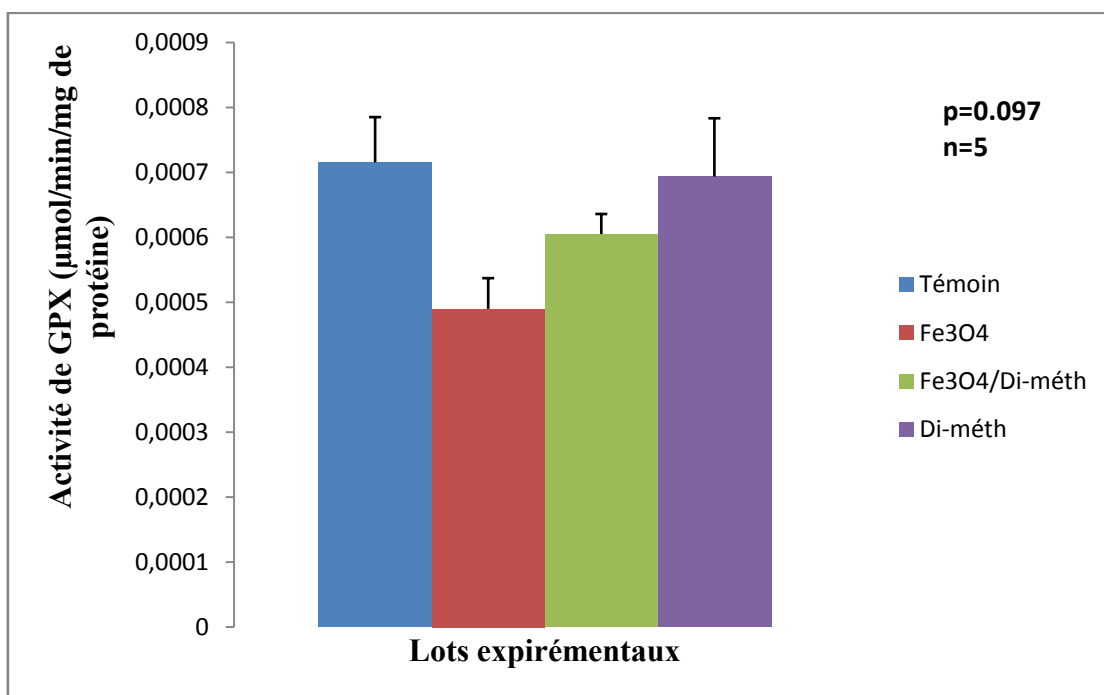


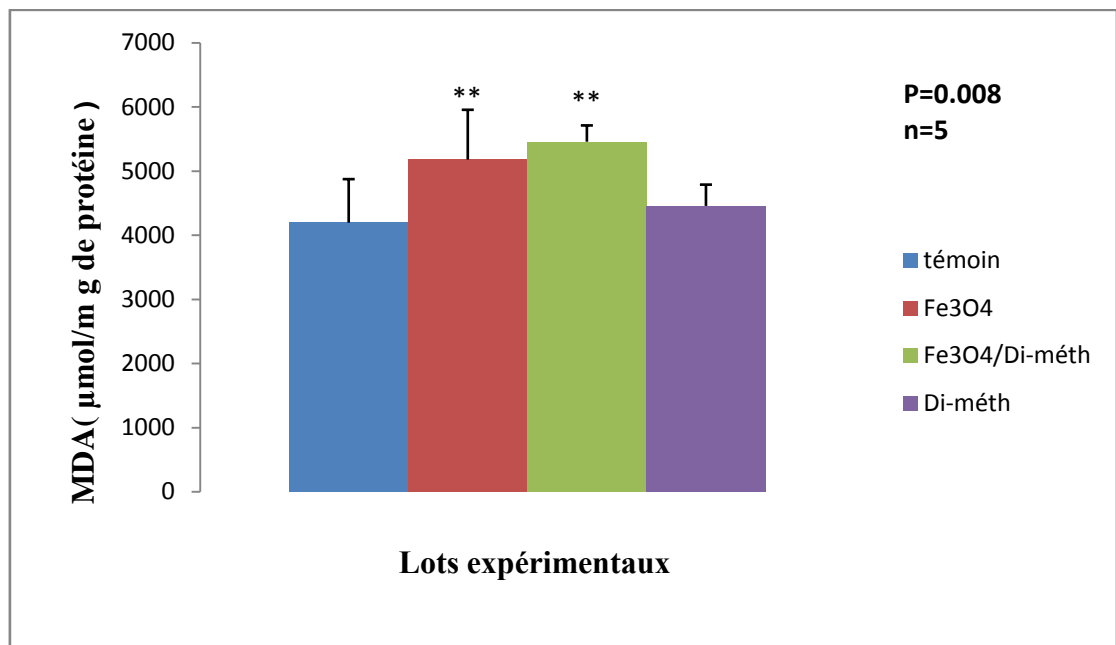
Figure 18: Variation de GPx rénale (μmol/min/mg de protéine) chez les rats témoins et traités par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diféruoyl-méthane.

**2.5. Effet sur le taux de malondialdéhyde (MDA)**

D'après les résultats nous pouvons dire que le  $Fe_3O_4$  a provoqué une augmentation hautement significative ( $P=0.008$ ) de l'activité MDA tandis que le diféruoyl-méthane a diminué cette dernière.

**Tableau 10:** Taux de MDA rénale chez des rats.

Lots expérimentals	Témoin	$Fe_3O_4$	$Fe_3O_4$ /Di-méth	Di-méth
<b>MDA</b> <b>(<math>\mu</math>mmol /mg de protéine)</b>	4195,39 $\pm$ 679,16	** 5178,83 $\pm$ 776,8019	** 5457,77 $\pm$ 254,08	4456,6 $\pm$ 332,26



**Figure 19:** Variation du taux de MDA rénale ( $\mu$ mol/mg de protéine) chez des rats témoins et traités par le  $Fe_3O_4$  et le diféruoyl-méthane.

## DISCUSSION

Les nanoparticules sont des molécules dont la taille varie entre 1 et 100 nanomètres, elles peuvent représenter un risque pour la santé, les NPs sont dangereuses pour l'organisme, car elles sont plus petites que nos cellules. Elles peuvent également avoir un impact négatif sur l'environnement, car à cause de leur taille, elles ne sont pas filtrées dans l'eau ou dans l'air et se répandent directement dans la nature (**novethic.fr**)

Le traitement par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a engendré une perturbation des paramètres métaboliques et du stress oxydant.

Une étude montre que la cytotoxicité des NPs d'oxyde de fer est due à une induction de stress oxydant et par conséquent à une apoptose (**Naqvi S et al., 2010**).

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses anti oxydantes de l'organisme, en faveur des premières (**J. Haleng et al., 2007**).

Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité, exercice physique intense), mais aussi nos mauvaises habitudes alimentaires, augmentent de façon anormale la production des EOA dans notre organisme (**Rev Med Liege 2007**).

Les résultats de notre étude ont montré que le traitement oral, des rats Wistar par les nanoparticules d'oxyde de fer Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> entraîne une néphrotoxicité.

Et pour diminuer l'effet du Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et échapper le stress oxydatif nous avons introduit le différoluloyl méthane comme antidote.

Il a été démontré que la curcumine est dix fois plus antioxydante que la vitamine E.

Tout d'abord, l'effet de la curcumine sur la peroxydation lipidique a été étudié par plusieurs auteurs et sur des modèles variés. La curcumine est un bon antioxydant et inhibe la peroxydation lipidique qui joue un rôle important dans l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et le cancer.

De plus, l'activité antioxydante de la curcumine est méditée par des enzymes antioxydantes telles que la super oxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. La curcumine est un accepteur dans la réaction de Michael, ce qui lui permet de réagir avec le glutathion et la thioredoxine. La réaction de la curcumine avec ces composés réduit le glutathion intracellulaire dans les cellules (**Aggarwal BB et al., 2006**).

### 1. Effet des nanoparticules d'oxyde de Fer sur les métabolites (lipides, glucides, protéines)

Nos résultats révèlent une augmentation très hautement significative dans le taux des glucides qui se coïncide avec les résultats de (Aounallah et auachria, 2015) qui ont trouvé une augmentation très hautement significative de taux des glucides hépatiques chez les lapins traités expliqué par l'effet inhibiteur de cadmium sur l'activité enzymatique.

On peut expliquer cette augmentation par l'inhibition enzymatique provoquée par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> qui se traduit par une préservation de l'énergie.

Pour le lot traité par le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> et le diffêruloyl –méthane nous avons remarqué que ce dernier a corrigé l'augmentation du taux des glucides provoqué par la nanoparticule

Ce qui concerne le taux lipides nous avons remarqué qu'il y'a une diminution très hautement significative, ce qui concorde avec les résultats de (Aourousseau., 2002), qui a expliqué que la diminution du taux des lipides est provoqué par les radicaux oxygénés libres qui mènent a la peroxydation lipidique confirmé par le taux élevé du MDA.

L'addition de difêruloyl-méthane a provoqué une augmentation très hautement significative du taux des lipides qui peut être expliqué par une régénérescence cellulaire pour lutter contre le Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

-On a trouvé dans notre étude que le taux des protéines rénales a diminué dans les lots traités par rapport au témoin et cela est probablement dû à l'inhibition de l'activité enzymatique provoquée par l'introduction de la nanoparticule.

Nos résultats sont contradictoires à ceux de (Maresila et al., 2003) et (Aounallah et al, 2015) qui ont trouvé une augmentation du taux des protéines.

Même en ajoutant le diffêruloyl-méthane le taux des protéines a diminué

### 2. Effet des nanoparticules d'oxyde de Fer sur les paramètres du stress oxydant :

Le malondialdéhyde est un composé chimique de formule CH<sub>2</sub>(CHO)<sub>2</sub>, il est présent naturellement dans les tissus, où il est une manifestation du stress oxydant. Il est issu notamment de l'action des dérivés réactifs de l'oxygène sur les acides gras polyinsaturés.

La présente étude montre une augmentation hautement significative du taux de le MDA, cette dernière est en accord avec (Ma et al., 2012), l'élévation est causée suite à une peroxydation lipidique qui mène à une désintégration de la membrane cellulaire favorisant la mort cellulaire ce qui explique le phénomène de la néphrotoxicité .

D'après une étude réalisée par (**Maria bârsan et al., 2013**) sur les effets du dioxyde de silicium et de la curcumine sur le malondialdéhyde trouvé dans les tissus pulmonaires, le taux du MDA a diminué après un traitement avec le diféruoyl-méthane ce qui n'est pas le cas dans notre étude lorsqu'on a remarqué une légère augmentation.

la Catalase est une oxydoréductase hémique qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène, cette enzyme est formée de quatre chaînes polypeptidiques d'environ 500 acides aminés, comportant chacune un groupe hème.

Nous avons constaté que l'activité catalase a augmenté d'une façon hautement significative et cela peut être expliqué par le phénomène de neutralisation des radicaux libres générés après l'administration du  $Fe_3O_4$ , nos résultats vont avec ceux de (**Podda et al., 2001**) et (**Sardesai, 1995**), qui ont vu que le stress oxydant pourrait être visible par une activation des systèmes de régulation afin de contrôler la surproduction d'ERO ce qui se traduit par une augmentation des activités enzymatiques comme la SOD, la catalase (CAT) et celle de la peroxydation lipidique (MDA).

L'addition de diféruoyl-méthane a augmenté l'activité catalase et cela se coïncide avec (**Disilvestro et al 2012**) qui a montré une action antioxydante en élevant les activités plasmatiques de l'enzyme catalase des enzymes antioxydantes endogènes après un traitement réalisé sur des personnes âgées en bonne santé (40-60 ans) avec une faible dose de curcumine (80 mg / jour) sous une forme lipidique qui devrait avoir une bonne absorption.

Selon l'étude effectuée par (**Baratli.,2015**), le taux de la GSH a diminué après un traitement des rats wistar par le  $Fe_3O_4$ , par contre dans la nôtre nous avons enregistré une légère augmentation de la GSH et cela peut être expliqué par le fait que nos rats sont traités par le diféruoyl-méthane qui a accompagné le GSH.

La  $GP_x$  est une enzyme antioxydante clé qui régule le niveau des ROS (la  $GP_x$  est capable de nos seulement de réduire le peroxyde d'hydrogène en eau, mais aussi les hydroxydes résultant de l'oxydation de acides gras insaturés) et donc protégé les cellules contre les dégâts générés par l'oxyde de Fer (**Weber et al., 2002**) et d'après nos résultats on observe une diminution de l'activité  $GP_x$  chez les rats traités par l'oxydes de fer. Cette diminution s'accorde avec (**Olsson, 1986; Valko et al., 2006**) qui montrent une diminution claire de l'activité de cette enzyme dans le foie, le cerveau et les reins des rats exposés au cadmium en comparaison avec le lot témoin, cette diminution due par la surproduction de peroxyde d'hydrogène qui provoque une inhibition enzymatique de la  $GP_x$ .

Le traitement par le diféruoyl-méthane a corrigé l'activité  $GP_x$  en élevant cette dernière (induction enzymatique) ce qui concorde avec les résultats de (**John T Piper et al.,1998**) qui ont montré que l'activité  $GP_x$  a augmenté de manière saturable et dépendante de la dose en cherchant



l'effet de la curcumine sur les enzymes de désintoxication liées au glutathion chez le foie de rat

la glutathion S-transférase (GST), joue un rôle important dans la désintoxication des xénobiotiques et/ou dans la protection contre des métabolites nocifs.

Nous avons trouvé qu'il y'a une augmentation de l'activité GST a cause de l'induction enzymatique provoquée, des études similaires ont révélé une induction de la GST chez le rat (**Casalino et al., 2004**) L'induction de cette enzyme a été aussi rapportée chez Mollusques Bivalves tels que *Perna viridis* exposé à différentes doses du cadmium(**Kamel et al., 2012**)

L'activité GST a légèrement diminué après l'introduction de diféruyl-méthane ce qui s'oppose avec les résultats de (**John T Piper et al., 1998**) qui ont constaté une augmentation constante et dépendante de la dose.

En ce qui concerne le diféruyl méthane nous constatons qu'il a toujours un rôle régulateur des paramètres, nous estimons qu'il lutte contre l'oxydation

## Conclusion et perspectives

Les poudres d'oxydes magnétiques ont suscité beaucoup de travaux depuis plusieurs décennies et connu de très nombreuses applications en particulier pour l'enregistrement magnétique, elles sont aussi utilisées en catalyse et surtout dans les domaines de la biologie et du biomédical.

On estime que l'oxyde de fer provoque le stress oxydant en alternant les différents paramètres du métabolisme générale.

En revanche le diféruoyl-méthane est un puissant antioxydant et inflammatoire.

Pour confirmer les hypothèses précédentes nous nous sommes consacré a chercher l'effet de l'oxyde de fer  $Fe_3O_4$  et l'effet opposé du diféruoyl-méthane, et cela était organisé dans 4 groupes des reins conservés de rat Wistar (n=5).

Après avoir fait les dosages nécessaires nous avons trouvés qu'il y'a une perturbation au niveau des métabolites et les biomarqueurs du stress oxydatif par :

- On a trouvé une diminution du taux des lipides et protéines et une augmentation du taux des glucides qui ont été corrigé par le diféruoyl-méthane.
- une augmentation de l'activité GST et CAT, et une diminution de l'activité GPx.
- une augmentation du taux du GSH et MDA

On tient à signaler que le diféruoyl-méthane a toujours un effet correcteur sur les paramètres suscités

En perspective, il est nécessaire de faire des études histopathologiques et physiologiques, même comportementales pour bien élucider les effets de ce métal et aussi de voir les processus moléculaires de la correction par le diféruoyl-méthane.

## Références bibliographies

## A

**Al-Abadleh, H.A., Grassian, V.H., 2003.** Oxide surfaces as environmental interfaces. *Surface Science Reports* 52, 63-161. In Yosra Baratli, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. pp: 12-16

**Anonyme02.** Institut national de recherche et de sécurité (INRS), Les nanomatériaux, Paris, juin 2008.In Wikipédia

**Anonyme01.** Nanoparticules: risques et mesures de preventions - page 5 .In Wikipédia

**Anonyme03.** Particules ultra-fines et santé au travail , sur le site de l'INRS. InWikipédia

**Anonyme04.** Toxicity and penetration of  $\text{TiO}_2$  nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure. *Toxicol Lett* 191, 1-8. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat

**Auffan, M., Decome, L., Rose, J., Orsiere, T., De Meo, M., Briois, V., Chaneac, C., Olivi, L., Berge-Lefranc, J.L., Botta, A., Wiesner, M.R., Bottero, J.Y., 2006.** In vitro interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: A physicochemical and cytogenotoxic study. *Environ Sci Technol* 40, 4367-4373. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant

**AurousseauB.2002.**Les radicaux libres dans l'organisme des animaux :Conséquences sur la reproduction et la physiologie et la qualité de leurs produits Badji Mokhtar,Annaba. *INRAProd.Anim.*15(1): 67-82.

## B

**Baratli, Y., Charles, A.L., Wolff, V., Ben Tahar, L., Smiri, L., Bouitbir, J., Zoll, J., Piquard, F., Tebourbi, O., Sakly, M., Abdelmelek, H., Geny, B., 2013.** Impact of iron oxide nanoparticles on brain, heart, lung, liver and kidneys mitochondrial respiratory chain complexes activities and coupling. *Toxicol In Vitro* 27, 2142-2148.

**Berry, C.C., Wells, S., Charles, S., Curtis, A.S., 2003.** Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles: influence on fibroblasts in vitro. *Biomaterials* 24, 4551-4557. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Bradford M. 1976.**A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilizing the principle of proteinbinding, *Anal.Biochem.* 72: 248–254.

## C

**Cakmak E.T., Horst Z. 1991.** Effects of aluminum on lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, and peroxidase activities in root tips of soybean (*Glycine max*). *Physiologia plantarum*. 83: 463-468..

**Casalino E., Sblano C., Landriscina V., Calzaretti G. 2004.** Landriscina: Rat glutathion hépatique S-activité de transférane après stimulation cadmium aiguë ou une intoxication au manganèse. *Toxicologie*. 200: 29-38.

**Cedervall, T., Lynch, I., Lindman, S., Berggard, T., Thulin, E., Nilsson, H., Dawson, K.A., Linse, S., 2007.** Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 2050-2055. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $Fe_3O_4$ ) chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

**Choe, S., Chang, Y.Y., Hwang, K.Y., Khim, J., 2000.** Kinetics of reductive denitrification by nanoscale zero-valent iron. *Chemosphere* 41, 1307-1311. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $Fe_3O_4$ ) chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

**Claude Ostiguy (IRSST), Brigitte Roberge (IRSST), Luc Ménard (CSST), Charles-Anica Endo (Nano-Québec) 2008 ;** Guide de bonnes pratiques favorisant la gestion des risques reliés aux nanoparticules de synthèse [archive], Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), Québec, Canada, 2008, ISBN 978-2-89631-317-4 (version imprimée) ; ISBN 978-2-89631-318-1 (PDF de 73 pages) . In Wikipédia

## D

**DiSilvestro et al 2012.;** licensee BioMed Central Ltd.

**Dubois M., Gilles K.A., Hamilton J.K., Rebers P.A. Smah F. 1956.** Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances. *Analytical Chemistry* 28, 350-356.

## E

**Elder, A.C., Gelein, R., Finkelstein, J.N., Cox, C., Oberdorster, G., 2000.** Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhal Toxicol* 12 Suppl 4, 227-246. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $Fe_3O_4$ ) chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Pp : 19-21

**Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. 1992.** The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad. Biol. Med.* 13: 341-349.

## F

**Flohe L., Gunzler W.A. 1984.** Analysis of glutathione peroxidase, *Methods Enzymol.* 105: 114-121.

**Friedrich Walz**, « The Verwey transition - a topical review », *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 14, no 12, 1er avril 2002, R285-340. In Wikipédia

## G

**G. Phys. Rev. B. 2003**, 214408. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Goldsworthy A.C., Mordue W. and Guthkelch J. 1972.**Studies on insect adipokinetic hormones *Gen.Comp.Endocrinol.* 18: 306-314.

**Grazyna Bystrzejewska-Piotrowska, Jerzy Golimowski, Pawel L. Urban, 2009.**Nanoparticles: Their potential toxicity, waste and environmental management (Review Article) ; *Waste Management*, Volume 29, Issue, Pages 2587-2595 ;.In Wikipédia

**Gupta, A.K., Curtis, A.S., 2004.** Lactoferrin and ceruloplasmin derivatized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeting cell surface receptors. *Biomaterials* 25, 3029-3040. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Pp :24-27

## H

**Habig W.H., Pabst M.J., Jacobi W.B. 1974.**The first enzymatic step in mercapturic acid formation.*J.Biol. Chem.* 249: 7130-7139.

**Hanini, A., Schmitt, A., Kacem, K., Chau, F., Ammar, S., Gavard, J., 2011.** Evaluation of iron oxide nanoparticle biocompatibility. *Int J Nanomedicine* 6, 787-794.

**Harrison, R., 2002.** Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med* 33, 774-797. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Hillyer, J.F., Albrecht, R.M., 2001.** Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci* 90, 1927-1936 . In Baratli Yi, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Hong, J.H., Kim, M.J., Park, M.R., Kwag, O.G., Lee, I.S., Byun, B.H., Lee, S.C., Lee, K.B., Hussain, S.M., Hess, K.L., Gearhart, J.M., Geiss, K.T., Schlager, J.J., 2005.** In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol. In Vitro* 19, 975–983. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

## I

**ISO, 2004.** Occupational ultrafine aerosol exposure characterization and assessment. Draft technical report number 6. ISO/TC146/SC2?WG1 Particle size selective sampling and analysis (workplace air quality) .I n Wikipédia

**Ito, A.; Shinkai, M.; Honda, H.; Kobayashi, T. J. Biosci. Bioeng. 2005,** 100, 1, 1. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

## J

**J. Haleng (1), J. Pincemail (2), J.O. Defraigne (3), C. Charlier (4), J.P. Chapelle (5)** Le stress oxydant[pdf

**Jani, P., Halbert, G.W., Langridge, J., Florence, A.T., 1990.** Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol* 42, 821-826. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Jani, P., Mc Carthy, D., Florence, A. T., 1994.** Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. *International journal of pharmaceutics* 105, 157-168. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Jankowska and Lukaszewska, 2013; Wu et al., 2014.** In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat . Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Jayakumar, O.D., Ganguly, R., Tyagi, A.K., Chandrasekharan, D.K., Nair, C.K., 2009.** Water dispersible  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles carrying doxorubicin for cancer therapy. *J Nanosci Nanotechnol* 9, 6344-6348. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**John T Piper, Sharad S Singhal, Mohammad S Salameh, Robert T Torman, Yogesh C Awasthi, Sanjay Awasthi 1998** Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver

### K

**Kamel N., Jebali J., Banni M., Ben Khedher S., Chouba L. & Boussetta H., 2012.** Biochemical responses and metals levels in *Ruditapes decussates* after exposure to treated municipal effluents. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 82: 40-46.

**Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schultz H et al. 2002.** Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lungs epithelium to extrapulmonary organs in size dependent but very low. *J Tox Environ Health* 65 (20) : 1513-1530. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $Fe_3O_4$ ) chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat

### L

**Lin, B., Xi, Z., Zhang, Y., Zhang, H., 2008.** [Primary study on the hepatotoxicity and nephrotoxicity of rats induced by three kinds of nanomaterials]. *Wei Sheng Yan Jiu* 37, 651- 653. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $Fe_3O_4$ ) chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale. Université de Strasbourg et Université de Carthage.

### M

**Ma, P., Luo, Q., Chen, J., Gan, Y., Du, J., Ding, S., Xi, Z., Yang, X., 2012.** Intraperitoneal injection of magnetic  $Fe(3)O(4)$ -nanoparticle induces hepatic and renal tissue injury via oxidative stress in mice. *Int J Nanomedicine* 7, 4809-4818.

**Mahmoudi, M., Laurent, S., Shokrgozar, M.A., Hosseinkhani, M., 2011a.** Toxicity evaluations of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: cell "vision" versus physicochemical properties of nanoparticles. *ACS Nano* 5, 7263-7276. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $Fe_3O_4$ ) chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale. Université de Strasbourg et Université de Carthage.

**Maria bârsan , Marilena oargă , Cezar cristian login , Nicoleta decea, 2013** the effects of silicon dioxide and curcumin on malondialdehyde found in lung tissue

**Marisela Méndez-Armenta A., Juana Villeda-Hernández B., V Rosario Barroso Moguel C., Concepción Nava-Ruiz A., Maria E., Jiménez-Capdeville D., et al., 2003.** Brain regional lipid peroxidation and metallothionein levels of developing rats exposed to cadmium and dexamethasone. *Toxicology Letters*. (144): 151-157.

**Mayo, J.T., Yavuz, C., Yean, S., Cong, L., Shipley, H., Yu, W., Falkner, J., Kan, A., Tomson, M., Colvin, V.L., 2007.** The effect of nanocrystalline magnetite size on arsenic removal. *Science and Technology of Advanced Materials* 8, 71-75. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des



nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant

**Moore, A., Weissleder, R., Bogdanov, A., Jr., 1997.** Uptake of dextran-coated monocrystalline iron oxides in tumor cells and macrophages. *J Magn Reson Imaging* 7, 1140- 1145. In Baratli Y, 2015 .  
 ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat. Physiologie animale.Université de Strasbourg et Université de Carthage.

## N

**Nandiyanto; S.-G Kim; F. Iskandar; and K. Okuyama 2009.** 447–453.In Wikipédia

**Nemmar, A., Hoet, P.H., Vanquickenborne, B., Dinsdale, D., Thomeer, M., Hoylaerts, M.F., Vanbilloen, H., Mortelmans, L., Nemery, B., 2002a.** Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105, 411-414. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat

**Ngomsik, A. F., Bee, A., Draye, M., Cote, G., Cabuil, V., 2005.** Magnetic nano- andmicroparticles for metal removal and environmental applications: a review. *Comptes Rendus Chimie* 8, 963-970. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

**Norman N. Greenwood, Alan. Earnshaw, , Oxford, 1997.** « Chemistry of the Elements » 2e édition, Butterworth-Heinemann (ISBN 0080379419). In Wikipédia

**Nowack, , 2009.**The behavior and effects of nanoparticles in the environment ; *Environmental Pollution*, Volume 157, Issue 4, pp : 1063-1064 .In Wikipédia

## O

**Oberdörster G, Ferin J & Lehnert BE. 1994.** Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury . *Environmental health perspectives*, 102(Suppl 5), 173.In Wikipédia

**Oberdorster, G., Oberdorster, E., Oberdorster, J., 2005.** Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113, 823-839. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

**Olsson U.1986.** Carence en sélénium et les fonctions de détoxification chez le rat. Les effets à court terme de cadmium *médicamentsNutrInstruct* 4: 309-319.

**Ostiguy, C., Soucy, B., Lapointe, G., Woods, C., Ménard, L., 2008.** Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules. Technical report, IRSST – Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat

analyses mitochondriales et du stress oxydant. Pp: 21

### P

**Podda, M., Grundmann-Kollmann, M., 2001.** Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clin Exp Dermatol* 26, 578-582.

### R

**Rhee, S.J., 2004.** Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta* 340, 107-115. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat et du stress oxydant .

**Riu, J., Maroto, A., Rius, F.X., 2006.** Nanosensors in environmental analysis. *Talanta* 69, 288-301. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. pp: 12-16

**Rochelle M. Cornell, Udo Schwertmann.** The Iron Oxides: Structure, Properties. I n Wikipédia.

**Ryman-Rasmussen, J.P., Riviere, J.E., Monteiro-Riviere, N.A., 2006.** Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicol Sci* 91, 159-165. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

### S

**Sardesai, V.M., 1995.** Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract* 10, 19-25.

### T

**Tanimoto, A., Kuribayashi, S., 2006.** Application of superparamagnetic iron oxide to imaging of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 58, 200-216. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Pp: 07

**Tronc, E.; Belleville, P.; Jolivet, J.P.; Livage, J. Langmuir. 1992, 8, 313.** In Toufic Jean DAOU ,2007. Synthèse et fonctionnalisation de nanoparticules d'oxydes de fer magnétiques. pp :23

### V

**Valko M., Rhodes C. J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. 2006.**Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.*Chemicobiological interactions* 160:1-40.

### W

**Wang, J.J., Sanderson, B.J., Wang, H., 2007.** Cyto- and genotoxicity of ultrafine  $\text{TiO}_2$  particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutat Res* 628, 99-106. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Pp :24-27

**Wang, Y.F., Tsai, P.J., Chen, C.W., Chen, D.R., Hsu, D.J., 2010b.** Using a modified electrical aerosol detector to predict nanoparticle exposures to different regions of the respiratory tract for workers in a carbon black manufacturing industry. *Environ Sci Technol* 44, 6767-6774. In Baratli Y,

2015. ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

**Weber S., Dorman D.C., Lash L.H., Erikson K., Vrana K.E., and Aschner M. 2002.** Effects of Manganese on the Developing Rat Brain: oxidative-stress related endpoints, *Neurotoxicology*.23(2): 169-175.

**Weckbeker G., Cory J.G. 1988.**Ribonucleotidoreductase activity and growth of Glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer letters*. 40: 257-264.

**Weissleder, R., Cheng, H.C., Bogdanova, A., Bogdanov, A., Jr., 1997.** Magnetically labeled cells can be detected by MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 7, 258-263. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

## Y

**Yamago, S., Tokuyama, H., Nakamura, E., Kikuchi, K., Kananishi, S., Sueki, K., Nakahara, H., Enomoto, S., Ambe, F., 1995.** In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene:  $^{14}\text{C}$  labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. *Chem Biol* 2, 385-389. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. Pp: 17

**Yana Manolova, Vera Deneva, Liudmil Antonov et al., 2014** « The effect of the water on the curcumin tautomerism : A quantitative approach », *Spectrochimica Acta*, vol. 132A, no 1., p. 815–820. (DOI 10.1016/j.saa.2014.05.096). In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

**Yean, S., Cong, L., Yavuz, C.T., Mayo, J.T., Yu, W.W., Kan, A.T., Colvin, V.L., Tomson, M.B., 2005.** Effect of magnetic particle size on adsorption and desorption of arsenite and arsenate. *Journal of Material Research* 20, 3255-3264. In Baratli Y, 2015 . ,étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant.

## Webographie

- [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma_ps)
- <http://maviedemaman.over-blog.net/article-curcuma-famille-zingiberacees-espece-curcuma-longan-nom-local-yu-chin-besar-45987955.html>
- <http://www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/curcuma-proprietes-anti-age.asp>
- [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma_ps)
- <http://www.mr-plantes.com/2016/02/curcuma>
- <http://www.novethic.fr/lexique/detail/nanoparticules>