



Université Mohamed Khider de Biskra

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Science biologique

Référence 2023/ 2024

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :
Manaa Madiha **Meziti Imen**

Le: 11 Juin 2024

Synthèse : Etude biologique d'une nanoparticule : Oxyde de fer Fe_3O_4

Jury :

| | | | |
|---------------------|-----|----------------------|------------|
| Dehmane Abdeldjalil | MAB | université de biskra | président |
| Toualbia Nadjiba | MAB | | Rapporteur |
| Titaouine Mohammed | PA | université de biskra | Examineur |

Année universitaire : 2023-2024

Remerciements

Nous s'adresse en premier lieu ma reconnaissance à notre Dieu tout puissant, de nous donné le courage, la force, la santé, la persistance, et de nous permis de faire cette recherche, car sans lui rien n'est possible.

Un merci particulier à Madame **TOUALBIA**, qui a été là pour nous encadrer, qui nous a fait l'honneur de réaliser ce travail sous sa direction, pour sa grande patience, pour sa disponibilité et ses conseils judicieux.

Nous remercie par ailleurs l'ensemble des **membres du jury** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Une grande partie du plaisir que nous avons pris à nos études vient de tous ces extraordinaires enseignants que nous ailons eu la chance d'apprendre et de gagnés le bagage scientifique l'important que ce soit quelques mois ou quelques années. Nous avons appris quelque chose de chacun d'entre vous

Dédicace

je remercie dieu de tout puissant pour m avoir aider à achever ce travail et me permettre ici d'exprimer ma gratitude la plus sincère à tous ceux qui ont ménagé leurs efforts pour m'apporter une aide fructueuse pour réaliser ce mémoire

Puis je dédié ce travail aux personnes les plus chères

Mon grand-père Ibrahim Ce travail est le résultat des sacrifices que j'ai consentis pour mon éducation et mon enseignement.

Et elle n'a jamais cessé de croire en moi. Ce mémoire n'a jamais eu son époque.

« Mon père et ma mère »

« A mon cher mari Mahdi »

« Mon cher fils Siradj eddine arbi »

« A mes chers frère et sœurs »

<<Meziti Imane>>

Dédicace

A la rose de l'âme, ma maman

*À ma famille, Mon fiancé, mes amis et tous ceux qui m'ont
soutenue*

À mon professeur et superviseur « Toualbia Nadjiba »

À tous ceux qui liront ce travail

Je le dédie à vous tous

<<Madiha Manaa>>

Sommaire

| | |
|---|-----|
| Remerciements | |
| Dédicace | |
| Liste des tableaux..... | VII |
| Liste des figures..... | V |
| Liste des abréviations..... | VI |
| Introduction..... | 1 |
| Partie 1 Synthèse bibliographique | |
| Chapitre I Nanoparticules | |
| I.1. Définition des nanoparticule..... | 5 |
| I.2. Origine des nanoparticules..... | 5 |
| I.2.1 Origine humaine | 5 |
| I.2.2. Origine naturelle..... | 6 |
| I.3. Propriétés des nanoparticules..... | 6 |
| I.3.1. Propriétés optiques | 6 |
| I.3.2. Propriétés électriques | 7 |
| I.3.3. Propriétés mécaniques..... | 7 |
| I.3.4. Propriétés de transfert thermique..... | 7 |
| I.3.5. Inflammabilité..... | 7 |
| I.3.6. Propriétés magnétiques | 7 |
| I.3.7. Propriétés catalytiques | 7 |
| I.4. Classification des nanoparticules | 8 |
| I.4.1. Nanoparticules à base de carbone | 8 |
| I.4.2. Nanoparticules céramiques..... | 8 |
| I.4.3. Nanoparticules métalliques..... | 8 |
| I.4.4. Nanoparticules semi-conductrices..... | 9 |

| | |
|---|-----------|
| I.4.5. Nanoparticules à base de lipides..... | 9 |
| I.5. Applications des nanoparticules..... | 10 |
| I.6. Effets des nanoparticules sur la santé humaine | 11 |
| Chapitre II .Oxyde de Fer NPs | |
| II.1. Définition..... | 13 |
| II.2. Types de Nps d'oxyde de fer | 14 |
| II.3. Utilisation des nanoparticules d'oxyde de Fer..... | 14 |
| II.4. La toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer | 15 |
| II.4.6. Sur le sang..... | 16 |
| Partie 2 : Synthèse et analyse des articles scientifiques | |
| Chapitre III Méthodologie | |
| III.1.Synthèse sur la méthodologie suivie dans les travaux choisis..... | 19 |
| III.2.1 Mesure des paramètres biochimiques..... | 31 |
| III.2.2. Mesure des paramètres liés au stress oxydant | 33 |
| III.2.3. Mesure des paramètres hématologique..... | 34 |
| III.2.4 Analyse Histopathologique..... | 35 |
| Chapitre IV : Analyse et discussion | |
| IV.1. Influence d'oxyde de fer NPs sur les paramètres biochimiques..... | 42 |
| IV.2. Influence d'oxyde de fer sur les paramètres hématologiques..... | 43 |
| IV.3. Influence d'oxyde de fer NPs sur les paramètres de stress oxydant..... | 45 |
| IV.4.Influenc de NPs d' oxyde de fer sur hitopathologiques | 48 |
| Conclusion..... | 51 |
| RéférencesBibliographiuques..... | 53 |
| Résumés..... | 63 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 01 : Propriétés et utilisations de certains nanomatériaux..... | 8 |
| Tableau 2. les articles analysée concernant l'activité biologique d'oxyde de fer sur la sang.. | 20 |
| Tableau 3. les articles analysée concernant l'activité biologique d'oxyde de fer sur le foie.. | 22 |
| Tableau 4. voies d'administration orale d'oxyde fer et méthodes du dosage... | 23 |
| Tableau 5 voies d'administration parentérale d'oxyde de fer et methode de dosage..... | 30 |
| Tableau 6. voies d'administration par inhalation d'oxyde de fer et methode de dosage..... | 33 |
| Tableau 7. Tests statistiques utilisés pour les paramètres biochimiques | 35 |
| Tableau 8. Tests statistiques utilisés pour les paramètres de stress oxydant | 37 |
| Tableau 9. Testes statistiques utilisés pour les paramètres hématologiques..... | 38 |
| Tableau 10. Résultats des paramètres biochimiques..... | 42 |
| Tableau 11. Résultats des paramètres hématologiques..... | 43 |
| Tableau 12. Résultats des paramètres de stress oxydant..... | 46 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1. Gamme de tailles des nanoparticules comparée à celles des principales structures chimiques et biologiques..... | 5 |
| Figure 2. Principaux effets des nanoparticules sur la santé humaine | 11 |
| Figure 3 . Cristaux de magnétite, forme cristalline de l'oxyde de fer (II, III). | 13 |
| Figure 4 . Poudre de l'oxyde de fer. | 14 |
| Figure 5 . différents domaines d'application des Nps d'oxydes de Fer | 15 |

Liste des abréviations

- **ADN** acide désoxyribonucléique
- **Ag** L'argent
- **ALB** Albumine
- **Al₂O₃** oxyde d'aluminium
- **ALP** Phosphatase alcaline
- **ALT** alanine aminotransférase
- **AST** Aspartate aminotransférase
- **CAT** Catalase
- **CK** créatine kinase
- **CO** Monoxyde de carbone
- **Cu** cuivre
- **Cy C** cytochrome c
- **Fe²⁺** Ion ferreux
- **Fe³⁺** Les Ion ferrique
- **FeO·Fe₂O₃** L'oxyde de fer (II, III)
- **Fe₃O₄** L'oxyde de fer (II, III)
- **Fer (II, III)** Tétroxyde de trifer
- **GB** Globules Blancs
- **GLB** Globulin
- **GPx** Glutathions peroxydases
- **GR** Globules rouges
- **GSH** Glutathion réduit
- **GST** Glutathions-S- transférase
- **HCT** Hématocrite
- **HGB** Hémoglobine
- **LDH** Lactate déshydrogénase
- **MDA** Malondialdehyde
- **NPs** Les nanoparticules
- **ROS** Espèces réactives de l'oxygène
- **SPION** Super Paramagnetic Iron Oxides Nanoparticles

- **SOD** Super oxydes dismutases
- **TBARS** acide Thiobarbiturique
- **TCMH** Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
- **TiO₂** Le dioxyde de titane
- **TP** Protéine Totale
- **USPION** Ultrasmall Super Paramagnetic Iron Oxides Nanoparticles
- **VGM** Volume globulaire moyen
- **IV** Les éléments chimiques du groupe 14 dans le tableau périodique
- **II** Les éléments chimiques du groupe 2 dans le tableau périodique
- **VI** Les éléments chimiques du groupe 16 dans le tableau périodique
- **III** Les éléments chimiques du groupe 3 dans le tableau périodique

Introduction

Introduction

La nanoscience et la nanotechnologie ont été stimulées à la fois par un intérêt fondamental pour l'exploration scientifique et par une volonté technologique de développer de nouveaux matériaux « miraculeux » pour une large gamme d'applications. (1) Certains considèrent même qu'elles seront au cœur de la prochaine révolution industrielle (2).

En effet, la capacité à concevoir et à manipuler les matériaux au niveau atomique proche a ouvert des voies passionnantes pour la conception et la synthèse de matériaux aux propriétés physiques et chimiques uniques, constituant ainsi la base d'une multitude d'applications potentielles(1).

Les particules qualifiées de particules ultrafines dont au moins une dimension est comprise entre 1 et 100 nanomètres encore appelé nanoparticules (NPs). Leurs propriétés physiques, chimiques, voire biologiques découlent spécifiquement de cette taille nanométrique(3).

Il est utilisé dans une grande variété d'applications étant étendue à la biotechnologie, l'électronique (4).

Les nanoparticules, définies comme des particules ultrafines dont au moins une dimension se situe entre 1 et 100 nanomètres, offrent des propriétés particulières découlant de leur taille nanométrique. Leur utilisation s'étend à un large éventail de domaines, de la biotechnologie à l'électronique, et bien d'autres encore.

Plus récemment, la nanotechnologie est également appliquée au domaine nanomédecine nanoparticules, permettre d'améliorer la détection précoce de nombreuses pathologies (cancers, maladies infectieuses,) permettant ainsi d'augmenter l'efficacité de leur traitement (2).

Les nanoparticules (NPs) métalliques sont très répandues à cause de la simplicité de leurs méthodes de synthèse et de la diversité de leurs applications. (5) comme Les nanoparticules (NPs) d'oxyde de fer superparamagnétiques désignées par le terme possèdent des propriétés magnétiques uniques qui font d'elles des matériaux avancés candidats pour la biomédecine diagnostic et traitement (6).

Aujourd'hui, une majorité d'études a montré que les nanoparticules ont des effets cytotoxiques sur les organismes vivants Malgré plusieurs avantages, l'utilisation de nanoparticules comme vecteurs de médicaments est également associée à de nombreux

problèmes, notamment l'instabilité du sang au cours de la circulation, une bio distribution indésirable et une toxicité (5).

L'objectif général de cette étude est d'analyser 15 articles scientifiques sur les effets toxiques des nanoparticules d'oxyde de fer sur le foie et le sang des mammifères, afin de mieux comprendre les risques liés à leur utilisation croissante dans divers domaines.

Cet objectif général englobe plusieurs aspects clés :

1. Étudier l'accumulation et la distribution des nanoparticules d'oxyde de fer dans le foie des mammifères après exposition.
2. Évaluer les altérations structurelles et fonctionnelles du foie induites par ces nanoparticules, en analysant les changements histologiques, les paramètres biochimiques et les marqueurs du stress oxydatif.
3. Examiner les effets des nanoparticules d'oxyde de fer sur les paramètres hématologiques, tels que le nombre de globules rouges, de plaquettes et l'hémoglobine, pour déterminer leur impact sur le sang.

Le document comprend.

Une introduction générale exposant le sujet et les objectifs, suivis d'une revue bibliographique en deux parties :

- Le premier portant sur les nanoparticules en général.
- La seconde sur les nanoparticules d'oxyde de fer.

Ensuite, deux chapitres résument les études antérieures sur les effets de ces nanoparticules sur le foie et le sang, avec une section détaillant les matériaux et les méthodes utilisés, ainsi qu'une analyse des résultats et des discussions. Enfin, le document se clôt sur une conclusion générale.

Partie 1

Synthèse bibliographique

Chapitre I

Nanoparticules

I.1. Définition des nanoparticules

Une nanoparticule est constituée de quelques centaines à quelques milliers d'atomes qui se regroupent. Ainsi, cette définition exclut les objets dont la dimension la plus petite se situe entre 100 et 1000 nm. Pour comparer avec les structures organiques naturelles, les nanoparticules se trouvent principalement dans la plage de taille correspondant aux protéines. La majorité des nanoparticules se composent d'agrégats de molécules ou d'atomes de petite taille. (Figure 1)

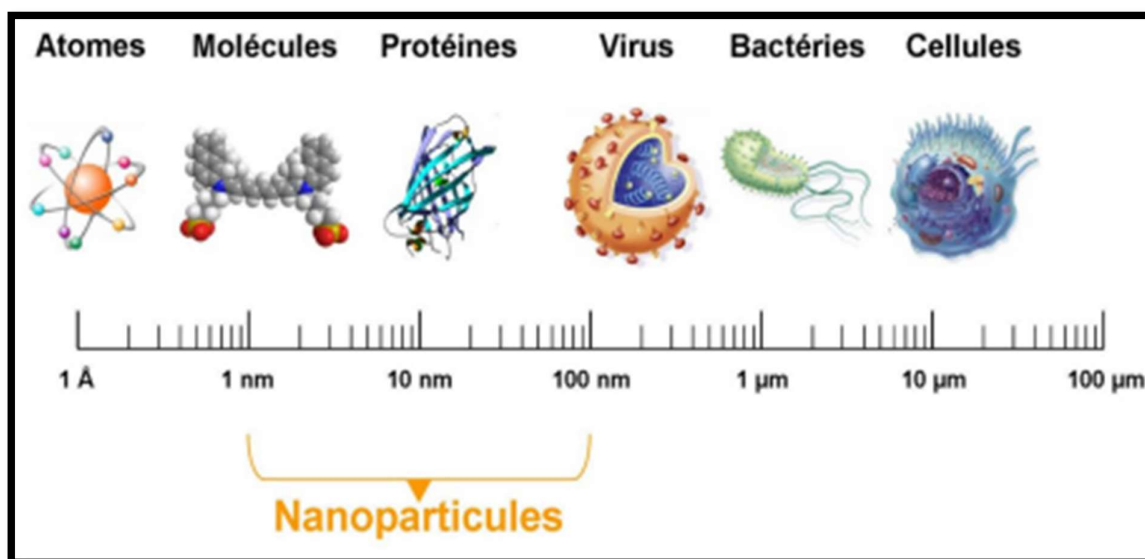


Figure 1 . Gamme de tailles des nanoparticules comparée à celles des principales structures chimiques et biologiques. (105)

I.2. Origine de nanoparticule

I.2.1 Origine Industriel

Les nanoparticules manufacturées, sont des nanomatériaux conçus dans le but d'être utilisés dans le domaine technologique. Tels que les particules d'oxyde de titane ultrafines et les métaux ultrafins, les pigments de peinture, et ainsi de suite. Les nanoparticules volumineuses telles que le carbone noir, la silice, l'huile, le smog et les particules diesel... etc. (10).

I.2.2. Origine naturelle

- **Biologique** .
- **Minérale ou environnementale** (la fraction fine du sable de désert, les fumées originaires d'activité volcanique ou de feux de forêt et certaines poussières atmosphériques) (10).

I.3. Propriétés des nanoparticules

Lorsque les particules sont réduites à moins de 100 nm, elles commencent à exhiber des caractéristiques inhabituelles en raison des principes de la mécanique quantique. À cette échelle, les propriétés de surface et les phénomènes quantiques deviennent essentiels pour distinguer les propriétés des matériaux en vrac de celles des nanoparticules (12).

Il y a deux types d'effets :

- **Effets de taille**

Les caractéristiques telles que la solubilité, la transparence, la couleur, l'absorption ou la longueur d'onde d'émission, la conductivité, le point de fusion et le comportement catalytique peuvent être modifiées en ajustant la taille des particules, selon le matériau utilisé pour produire des nanoparticules.

- **Effets de surface**

Les caractéristiques telles que la insensibilité, la conductivité, le comportement catalytique et les propriétés optiques sont influencées par les diverses propriétés de surface des particules. Si ces propriétés de surface ne sont pas soigneusement contrôlées, les nanoparticules sont susceptibles de s'agglomérer, entraînant ainsi une augmentation de leur taille. En conséquence, la plupart des effets dépendants de la taille sont perdus. (13).

I.3.1. Propriétés optiques

Les nanomatériaux offrent un large éventail d'applications basées sur leurs propriétés optiques. Celles-ci incluent les détecteurs optiques, les lasers, les capteurs, l'imagerie, les cellules solaires, la photo catalyse, et la biomédecine, entre autres. Les nanoparticules (NPs) peuvent améliorer la transparence des matériaux en raison de leurs dimensions : lorsque la taille des nanoparticules est inférieure aux longueurs d'onde de la lumière visible, elles ont tendance à avoir un impact minimal sur la diffusion de la lumière, contribuant ainsi à une meilleure transparence du matériau dans lequel elles sont incorporées (14).

I.3.2. Propriétés électriques

L'ajout de nanoparticules (NPs) ou de nanotubes peut changer la conductivité électrique des matériaux. Les NPs métalliques agissent comme des conducteurs, tandis que les nanotubes de carbone renforcent la conductivité. Cela permet de contrôler et d'améliorer les propriétés électriques des matériaux pour diverses applications. (14).

I.3.3. Propriétés mécaniques

Pour déterminer la nature mécanique exacte des nanoparticules (NPs), divers paramètres mécaniques sont étudiés, notamment le module élastique, la contrainte, la déformation, l'adhérence, la dureté et le frottement. (15).

La structure nanométrique améliore la résistivité mécanique (14).

I.3.4. Propriétés de transfert thermique

La présence de nanoparticules peut améliorer la conductivité thermique des matériaux. Les nanoparticules métalliques ou à base de carbone agissent comme des conducteurs thermiques, facilitant le transfert de chaleur à travers le matériau. (14).

I.3.5. Inflammabilité

L'incorporation de lamelles d'argile de taille nanométrique dans une matrice polymère a pour effet de retarder sa dégradation. De plus, cela favorise la formation d'une couche superficielle carbonisée qui ne se fracture pas mais qui se transforme en une nanostructure multicouche de silicate. Cette nanostructure améliore les propriétés de barrière et de résistance du matériau, jouant ainsi le rôle d'un isolant efficace. De plus, cette configuration réduit les émissions de produits volatils issus de la combustion. (14).

I.3.6. Propriétés magnétiques

Les nanoparticules, cristallines à l'échelle nanométrique, exercent un impact significatif sur le comportement magnétique des matériaux, présentant souvent des propriétés magnétiques uniques qui diffèrent de celles des matériaux macroscopiques (14).

I.3.7. Propriétés catalytiques

Certaines nanoparticules, comme les nanoparticules d'or, peuvent agir en tant que catalyseurs pour des réactions spécifiques, comme l'oxydation du monoxyde de carbone (CO), comme démontré par Haruta en 1987 (14).

I.4. Classification des nanoparticules

Les NPs peuvent être classées en différents types en fonction de la taille, de la morphologie, des propriétés physiques et chimiques parmi les quels. (16)

I.4.1. Nanoparticules à base de carbone

Les fullerènes, les nanotubes de carbone, le graphène et ses dérivés, l'oxyde de graphène, les nano diamants et les points quantiques à base de carbone sont parmi les nanomatériaux à base de carbone. En raison de leurs caractéristiques structurales exceptionnelles et de leurs propriétés mécaniques, électriques, thermiques, optiques et chimiques remarquables, ces matériaux ont suscité un vif intérêt dans différents domaines, notamment dans les domaines biomédicaux, notamment dans l'imagerie des cellules et des tissus, ainsi que dans la production de molécules thérapeutiques pour le traitement des maladies et la réparation des tissus. Grâce à leur compatibilité biologique et à leur facilité de fonctionnalisation, ils sont devenus des agents d'imagerie de haute qualité pour le diagnostic des tumeurs. (17, 18, 19, 20).

I.4.2. Nanoparticules céramiques

L'essentiel des NPs céramiques est composé d'oxydes, de carbures, de phosphates, de carbonates de métaux et de métalloïdes tels que le calcium, le titane, le silicium, et ainsi de suite. Elles sont utilisées dans de nombreuses applications en raison de plusieurs propriétés bénéfiques (une grande résistance thermique, une réponse corporelle efficace et une faible ou inexistante biodégradabilité). Le domaine biomédical est le plus étudié parmi tous les domaines de leur application, où elles sont perçues comme des vecteurs performants pour les médicaments, les gènes, les protéines, les agents d'imagerie, etc. Les systèmes d'administration de médicaments ont été largement utilisés pour traiter diverses maladies, comme les infections bactériennes, le glaucome, etc., et plus largement, contre le cancer (18, 19, 20, 21).

I.4.3. Nanoparticules métalliques

Les métaux de taille nanométrique sont appelés NPs métalliques. En ce moment, il est possible de préparer et de modifier ces nanomatériaux en utilisant différents groupes chimiques fonctionnels qui leur permettent de se connecter à des anticorps, des ligands et des médicaments. Elles proposent de nombreuses applications dans le domaine de la thérapie et de la biotechnologie, notamment en tant que vecteurs pour l'administration de gènes et de médicaments. Des avancées récentes ont permis de les utiliser pour cibler spécifiquement les récepteurs cellulaires et fournir des médicaments (22, 23).

I.4.4. Nanoparticules semi-conductrices

Les NPs semi-conductrices sont fabriquées à partir d'une variété de composés différents. Ils sont appelés nano cristaux semi-conducteurs (IV, II-VI, III) sur la base des groupes de tableaux périodiques dans lesquels ces éléments sont formés (24, 25).

I.4.5. Nanoparticules à base de lipides

Les NPs à base de lipides sont des particules réelles d'environ 100 nm de taille, composées de différentes lipides et d'autres composants chimiques. Ces particules agissent en collaboration pour surmonter les obstacles biologiques et s'accumuler dans ou autour des cellules cibles de la maladie, afin de fournir des agents thérapeutiques pour le traitement ou des agents d'imagerie pour le diagnostic. Grâce à l'échelle nanométrique, ils ont une grande capacité pour satisfaire une variété d'exigences fonctionnelles. Les maladies cancéreuses sont perçues comme des éléments pertinents pour proposer une approche intégrée et personnalisée à l'avenir pour le diagnostic et le traitement (26, 27).

I.5. Applications des nanoparticules

Les principales applications de quelques NPs, les plus fréquemment rencontrées sur le marché sont (**Tableau 1**)

Tableau 1 : Propriétés et utilisations de certains nanomatériaux (28).

| Nanomatériaux | Propriétés | Applications dans les produits de consommation |
|---|--|---|
| Nanoparticules de carbone noir. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ·Meilleure résistance d'abrasion et de rugosité. ➤ ·Résistance chimique élevée. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ · Articles de sport. ➤ ·Textile. ➤ ·Cosmétique. ➤ ·Pigment. |
| Nanoparticules d'argile. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ·Résistance électrique, thermique et chimique. ➤ ·Blocage de la lumière UV. ·Ignifuge. ➤ ·Anticorrosion. ➤ ·Propriétés d'absorbance. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ·Matériaux composites. ➤ · Écrans solaires. ➤ · Textiles. |
| Nanoparticules métalliques (Ag, Au, Cu). | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ·Antimicrobien. ➤ · Anti odeur. ➤ · Auto-stérilisation. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ·Textiles. ➤ ·Revêtement de surface (poignées, surfaces de casseroles, etc.). ➤ ·Cosmétique. ➤ ·Compléments alimentaires. ·Thérapeutique. |
| Nanoparticules d'oxydes métalliques (TiO ₂ , Al ₂ O ₃ , ...) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ ·Absorption UV. ➤ · Capacité photocatalytique. ·Photo-oxydant contre les espèces chimiques et biologiques. ➤ · Antimicrobien. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Écrans solaires. ➤ Cosmétique. ➤ Textile. ➤ Articles de sport. ➤ Produits de nettoyage. ➤ Revêtement autonettoyant (peinture, etc.). ➤ Huiles moteur. ➤ Catalyseur diesel. |

I.6. Effets des nanoparticules sur la santé humaine

À l'heure actuelle, la majorité des composants des diverses nanotechnologies évoluent sans être soumis à des règles ou des réglementations spécifiques. Cela pourrait provoquer des modifications néfastes dans corps (**Figure 2**) (29)

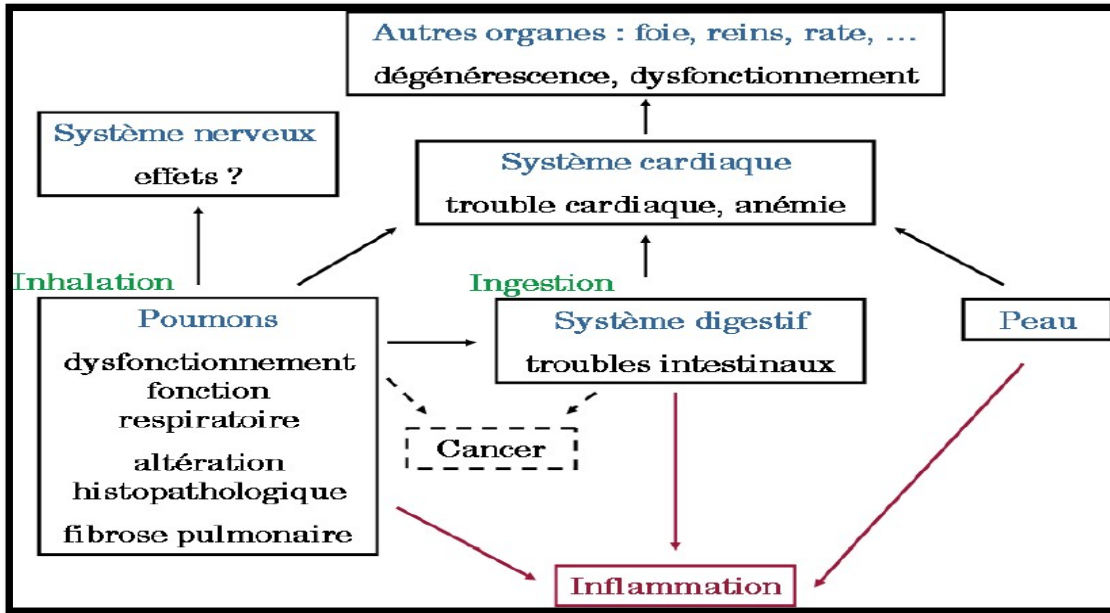


Figure 2: Principaux effets des nanoparticules sur la santé humaine (29).

Chapitre II

Nanoparticule d'oxyde de

Fer

II.1. Définition

La formule du tétr oxyde de trifer, également connu sous le nom d'oxyde de fer (II, III), est Fe_3O_4 . Il s'agit d'un oxyde de fer qui se trouve naturellement sous la forme de magnétite, un minéral noir cristallisé ; en laboratoire, il est généralement présent sous la forme de magnétite. D'une substance noire. Il renferme des cations ferreux Fe^{2+} et ferriques Fe^{3+} , et il est parfois représenté par la formule Fe_3O_4 ou $FeO \cdot Fe_2O_3$. Il possède un magnétisme ininterrompu, de nature ferromagnétique (et non pas ferromagnétique comme cela peut parfois être écrit) (30).

Il est principalement utilisé comme pigment noir, fabriqué de manière industrielle plutôt qu'extrait du minerai, car la taille et la forme des particules peuvent être régulée par la méthode de production (31).

Depuis plusieurs décennies, de nombreuses recherches ont été menées sur les poudres d'oxydes magnétiques qui ont trouvé de nombreuses applications, notamment dans le domaine de l'enregistrement magnétique. Les propriétés magnétiques ont été modifiées grâce à la diminution de la taille des particules, ce qui a ouvert de nouvelles perspectives dans les domaines de l'électronique de spin (ou spintronique), de la catalyse et surtout dans les domaines de la biologie et du biomédical (**Figure 3**) (32).

Les nanoparticules magnétiques d'oxyde de fer notamment la maghémite et la magnétite (**Figure 4**) (33).



Figure 3 : Cristaux de magnétite, forme cristalline de l'oxyde de fer (II, III) (34).



Figure 4 : Déterminer le type d'oxyde de fer rouge (34).

II.2. Types des Nps d'oxyde de fer

Les nanoparticules d'oxyde de fer sont classées en deux catégories :

- **SPION** (Super Paramagnetic Iron Oxides Nanoparticles) si les particules individuelles ont un diamètre supérieur à 50 nm.
- **USPION** (Ultrasmall Super Paramagnetic Iron Oxides Nanoparticles) pour des tailles inférieures à 50 nm (35).

II.3. Utilisation des nanoparticules d'oxyde de fer NPs

Les oxydes de fer sont d'un grand intérêt pour de multiples domaines scientifiques et industriels, englobant les applications environnementales, la prévention de la corrosion, les études en science du sol et leur pertinence dans le domaine de la biologie (**Figure 5**). (36).

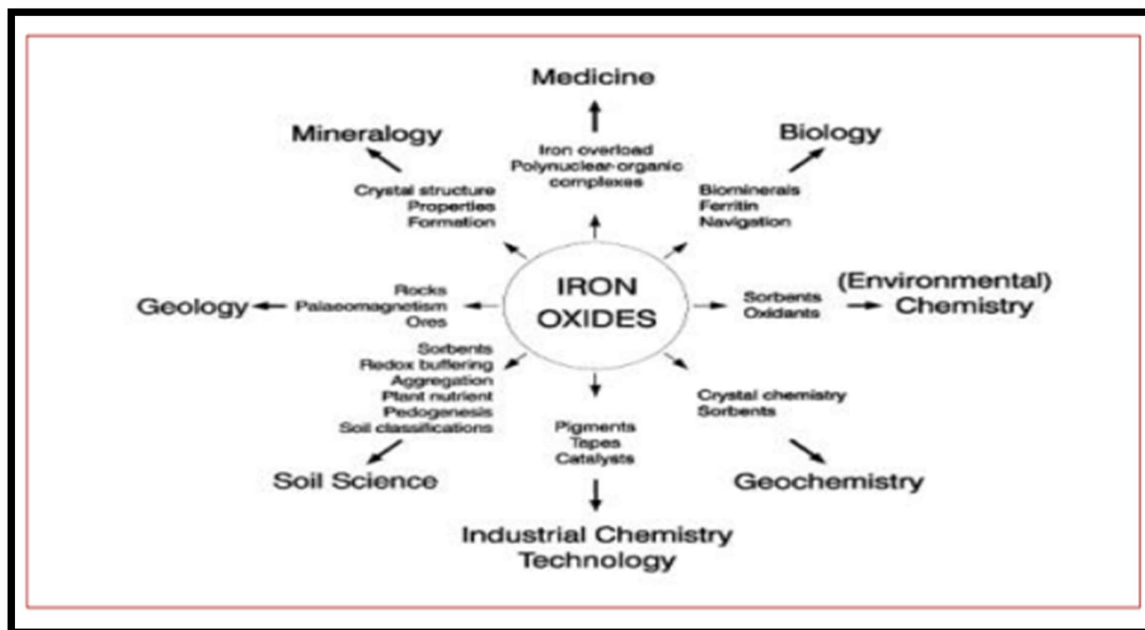


Figure 5 : Les différents domaines d'application des oxydes de Fer NPs (36).

II.4. Toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer

Malgré les multiples modifications de surface entreprises jusqu'à présent pour rendre les nanoparticules (NPs) plus biocompatibles, leur potentiel toxique demeure un sujet préoccupant. Des recherches ont démontré que la toxicité des NPs peut être attribuée à divers facteurs tels que leur taille, leur forme, leurs propriétés électroniques, optiques et magnétiques, ainsi que leur implication dans des réactions catalytiques et oxydatives (37).

II.4.1. Sur la cellule cytotoxicité, hépatotoxicité

L'exposition aux nanoparticules d'oxyde fer peut entraîner des effets secondaires néfastes, notamment la fuite de lactate déshydrogénase à travers la membrane, une altération de la fonction mitochondriale, une inflammation, la formation de corps apoptotiques, la condensation des chromosomes, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et des altérations de l'ADN (38).

II.4.2. Sur le foie

- Pathologies du foie Stéatose Cirrhose (40) Hépatite Cancer du foie (41).
- Une dégénérescence graisseuse autour de la veine centrale et une nécrose des hépatocytes
- Une dilatation de la veine centrale des zones focales de nécrose (formations nécrotiques)

II.4.6. Sur le sang

- Une augmentation significative du nombre de globules rouges.
- Une diminution significative de la concentration en hémoglobine.
- Une diminution significative concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire.
- Une augmentation du nombre de leucocytes.
- Une augmentation de la concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire (51).

Partie 2

Synthèse des travaux scientifiques choisis

Chapitre III

Méthodologie

III.1. Matériel bibliographique

L'étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer sur animaux du laboratoire (modèles biologiques). Ces modèles offrent des informations précieuses sur les réactions physiologiques et les effets indésirables possibles des nanoparticules d'oxyde de fer. Les rats, avec leur similitude anatomique et physiologique avec les humains, sont particulièrement utiles pour évaluer les risques et guider les réglementations. Les souris permettent également d'explorer les mécanismes moléculaires sous-jacents. Ces études permettent d'identifier les voies de toxicité, d'évaluer les effets de la dose et de repérer le bio marqueur de dommages potentiels pour la santé (48).

La présente étude consiste à rechercher dans la littérature scientifique et recueillir des publications traitant de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer NPS (Fe_3O_4) sur des modèles biologiques tels que les rats et les souris

Nous nous concentrons particulièrement sur les effets de ces nanoparticules d'oxyde de fer sur le sang et le foie. et les changements négatifs observés dans le corps, qui pourraient conduire à des pathologies. Pour cela, nous nous appuyons sur des bases de données scientifiques en ligne telles que Pub Med, Science Direct et Google Scholar. En examinant ces études, nous visons à mieux comprendre les risques potentiels associés à l'exposition aux NPS Fe_3O_4 , en identifiant les voies de toxicité, les organes les plus sensibles, ainsi que les manifestations cliniques et les mécanismes sous-jacents de ces effets néfastes.

Parmi les 26 publications obtenues, nous avons sélectionné 15 articles de recherche comprenant 9 articles (1.3.4.6.7.8. 9. 10.13) (**Tableau 2**) ayant un effet négatif sur le sang et 6 articles ayant un effet toxique sur le foie (2.5. 11.12.14.15). (**Tableau 3**)

Dans le présent travail, nous avons fixé 3 critères, pouvant mesurer l'effet de NPs d'oxyde de fer sur les paramètres suivants (l'analyse biochimique, l'analyse hématologique, l'analyse histologique)

Tableau 2: les articles analysés au niveau du sang

| 11 | Titre d'article | Références | Modèles biologiques (l'espace et la race) | Echantillons prélevés | Oxyde de fer dosées |
|----|---|--|---|-----------------------|--------------------------------|
| 1 | Evaluation of Iron Oxide Nanoparticles Toxicity on Liver Cells of <i>BALB/c</i> Rats | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) (49) | (Souris <i>BALB/C</i>) | Sang | Fe ₃ O ₄ |
| 3 | Iron Oxide Nanoparticles Induced Oxidative Damage in Peripheral Blood Cells of Rat | (Gaharwar et Paulraj, 2015) (51) | Rats Wistar | Sang | Fe ₂ O ₃ |
| 4 | Hematite Sub-acute Toxicity Assessment of Green Synthesized Nanoparticles (α -Fe ₂ O ₃ NPs) using Wistar Rat | (Smital <i>et al.</i> , 2020) (52) | Rats Wistar Albino | Sang | Fe ₂ O ₃ |
| 6 | Nanoparticles in foods? A multiscale physiopathological investigation of iron oxide nanoparticle effects on rats after an acute oral exposure: Trace element biodistribution and cognitive capacities | (Askri, D., <i>et al.</i> , 2019) (54) | Rats Wistar | Sang | Fe ₂ O ₃ |
| 7 | Biochemical alterations induced by acute oral doses of iron oxide nanoparticles in Wistar rats | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) (55) | Rats Wistar | Sang | Fe ₂ O ₃ |

| | | | | | |
|-----------|---|---------------------------------------|-----------------------------|------|--------------------------------|
| 8 | Acute Toxicity of Ferric Oxide and Zinc Oxide Nanoparticles in Rats | (Wang, L, et <i>al.</i> , 2010) | Les Rats Wistar Male | Foie | Fe ₂ O ₃ |
| 9 | Cellular apoptosis, mitochondrial swelling, permeability and Cytochrome-c level after (Fe ₃ O ₄)-NPs nanoparticles exposure and protective role of diferuloylmethane in Rats liver | (Bouteraa et <i>al.</i> , 2020) (57) | Rats Wistar | Sang | Fe ₃ O ₄ |
| 10 | Oxidative stress and inflammatory responses of rat following acute inhalation exposure to iron oxide nanoparticles | Srinivas, A, et <i>al.</i> , 2012 | Rats Wistar | Sang | Fe ₃ O ₄ |
| 13 | Evaluating the hepatotoxic versus the nephrotoxic role of iron oxide nanoparticles: One step forward into the dose-dependent oxidative effects | (Aboulhoda et <i>al.</i> , 2023) (61) | Rats Albinos Sprague-Dawley | Sang | Fe ₂ O ₃ |

Tableau 3: les articles analysés au niveau du foie

| N° | Titre d'article | Références | Modèles biologiques (l'espace et la race) | Echantillons prélevés | Oxyde de fer doses |
|----|--|-------------------------------------|---|-----------------------|--------------------------------|
| 2 | Toxic effects of the Fe ₂ O ₃ nanoparticles on the liver and lung tissue | (Sadeghi <i>et al.</i> , 2015) (50) | Rats Wistar | Foie | Fe ₂ O ₃ |
| 5 | Repeated Oral Dose Toxicity of Iron Oxide Nanoparticles: Biochemical and Histopathological Alterations in Different Tissues of Rats | (Kumari <i>et al.</i> , 2012) (53) | Rats Wistar | Foie | Fe ₂ O ₃ |
| 11 | Biomarkers of oxidative stress for in vivo assessment of toxicological effects of iron oxide Nanoparticles | Reddy <i>et al.</i> , (2017)(59) | Rats | Foie | Fe ₂ O ₃ |
| 12 | Age Modulates Fe ₃ O ₄ Nanoparticles Liver Toxicity: Dose-Dependent Decrease in Mitochondrial Respiratory Chain Complexes Activities and Coupling in Middle-Aged as Compared to Young Rats | (Baratli <i>et al.</i> , 2014) (60) | Rats Wistar | Foie | Fe ₃ O ₄ |

| | | | | | |
|----|---|----------------------------------|-----------------|------|--------------------------------|
| 14 | Intraperitoneal injection of magnetic Fe ₃ O ₄ -nanoparticle induces hepatic and renal tissue injury via oxidative stress in mice | (Ma <i>et al.</i> , 2012) (62) | Souris Kunming | Foie | Fe ₂ O ₄ |
| 15 | Evaluating the toxic oral doses of iron oxide nanoparticles in mice | Abawy <i>et al.</i> , 2023) (63) | Souris Blanches | Foie | Fe ₂ O ₃ |

III.2. Méthodes

L'analyse de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer nécessite l'utilisation de méthodes analytiques précises et avancées, par différentes voies d'administration et des doses différentes pour comprendre leur impact sur la santé, notamment sur le foie et le sang.

Tableau 4 : la voie d'administration orale, les doses de NPs d'oxyde fer et les méthodes de dosage

| N° | Titre d'article | Référence | Voie d'administration | Doses administrées | Durée du traitement | Méthode de dosage |
|----|---|--------------------------------|-----------------------|--|---------------------|---|
| 1 | Evaluation of Iron Oxide Nanoparticles Toxicity on Liver Cells of BALB/c Rats | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) | Orale | -D1 25 µg/gr -D2 50 µg/gr -D3 75 µg/gr -D4 150 µg/gr -D5 300 µg/gr | 03 J | dosage de la concentration des enzymes hépatiques (ALT.AST.ALP) dans le sang ils sont déterminé à l'aide de kits de réactifs commercialisés et d'un système d'analyse automatique |

| | | | | | | |
|---|--|------------------------------------|-------|---|------|--|
| 4 | Sub-acute Toxicity Assessment of Green Synthesized Hematite Nanoparticles (α -Fe ₂ O ₃ NPs) using Wistar Rat | (Smital <i>et al.</i> , 2020) (52) | Orale | -D1 1 mg/kg/ - D2 : 10mg/kg -D3: 100 mg/kg | 28 J | déterminés des Paramètres hématologique (GR,GB,Hématocrite,Hémoglobine MCH.MCMH.MCV) par un analyseur d'hématologie automatisé (Sysmex KX-21) |
| 5 | Repeated Oral Dose Toxicity of Iron Oxide Nanoparticles: Biochemical and Histopathologi | (Kumar <i>et al.</i> , 2012) (53) | Orale | -D1 30 mg/kg - D2 300 mg/kg - D3 1000 mg/kg | 28 J | L'analyse histopathologique consiste à étudier et à analyser les tissus hépatiques sous microscope afin d'évaluer les changements tissulaires, les anomalies et les maladies potentielles. Le microscope utilisé dans cette description est le microscope Nikon Eclipse E 800. |

| | cal Alterati ons in Differe nt Tissues of Rats | | | | | |
|---|---|---|-------|--------------------------------|------|--|
| 6 | Nanopa rticles in foods? A multisc ale physiop atholog ical investig ation of iron oxide nanopa rticle effects on rats after an acute oral exposur e: Trace element biodistr | (Askri, D., <i>et</i> <i>al.</i> , 2019) (54) | Orale | -D1 100 mg/kg -D2 200 mg/kg | 20 J | Dosage des Paramètres hématologique (GR,GB,Hématocrite,Hé moglo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyse Chemical Analysis): Examen Histopathologique Évaluation des changements histologiques dans les tissus |

| | | | | | | |
|----|--|--------------------------------------|-------|--|------|---|
| | hibition and cognitive capacities | | | | | |
| 7 | Biochemical alterations induced by acute oral doses of iron oxide nanoparticles in Wistar rats | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) (55) | Orale | -D1 5 mg/kg -D2 50 mg/kg - D3 300 mg/kg - D4 2000 mg/kg | 14 J | analyse biochimique des enzymes hépatiques pour déterminer les taux d'AST (aspartate aminotransférase) et d'ALT (alanine aminotransférase) en suivant la méthode de Yatzidis (70) , ainsi que les taux de LDH (lactate déshydrogénase) selon la méthode de McQueen (71) |
| 09 | Cellular apoptosis, mitochondrial swelling, permeability | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) (57) | Orale | -D1 10 mg/kg - D2 20mg/kg | 28 J | analyses biochimiques Détermination du niveau de cytochrome c: - Méthode: Utilisation du kit de test du cytochrome c (CYTOCOXI), qui repose sur un test colorimétrique optimisé basé sur l'observation de la diminution de |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|---|
| | <p>and Cytochrome-c level after (Fe₃O₄)-NPs nanoparticles exposure and protective role of diferuloylmethane in Rats liver</p> | | | | | <p>l'absorbance du ferro cytochrome c glutathion (GSH): - Méthode: La détermination du glutathion a été réalisée en utilisant la méthode proposée par(Weckbker & Cory, 1988) (73) lipidique MDA: - Méthode: La peroxydation lipidique a été déterminée par la réaction de l'acide thiobarbiturique avec MDA et mesurée selon la méthode (d'Esterbauer et <i>al.</i> ,1992) (74) CAT (Catalase): - Méthode: Un test spectrophotométrique de l'activité de la catalase (CAT) a été réalisé selon la méthode de(Cakmak, et Horst, 1991) (75)où la diminution de l'absorbance est enregistrée GST (Glutathion S- transférase): - Méthode: L'activité de la glutathion S- transférase (GST) a été</p> |
|--|---|--|--|--|--|---|

| | | | | | | |
|----|--|----------------------|-------|---|------|--|
| | | | | | | déterminée selon la méthode de (Habig et al., 1974) (76) GPx (Glutathion peroxydase): - Méthode: L'activité enzymatique de la GPx a été mesurée selon la méthode de (Flohe & Gunzler, 1984) (77) |
| 11 | Biomarkers of oxidative stress for in vivo assessment of toxicological effects of iron oxide nanoparticles | Reddy et al., (2017) | Orale | D1 : 30 mg/kg de D2 : 300 mg/kg D3 : 1000 mg/kg D3: 30 mg/kg D4: 300 mg/kg D5: 1000 mg/kg | 07 J | analyses biochimiques et hématologiques Les mesures de la peroxydation lipidique (LPO) telles que la méthode de dosage du thiobarbiturique selon (Wills ,1969) (78) peuvent être utilisées. . glutathion : Des telles que la méthode de (Jollow et al., 1974) (79) peuvent être utilisées. . superoxyde dismutase : telles que la méthode de (Marklund et Marklund 1974)(80) peuvent être utilisées. . catalase : telles que la méthode d'Aebi, 1984) 81 . . glutathion peroxydase : telles que la méthode de(|

| | | | | | | |
|----|---|-------------------------------------|-------|---|-----|---|
| | | | | | | <p>Paglia, et Valentine (1967) (82)</p> <p>. glutathion réductase : telles que la méthode de(Carlberg, et Mannervik 1985) (83)</p> <p>glutathion S-transférase : telles que la méthode de(Habig <i>et al.</i>,1974)(84)</p> <p>. des protéines : telles que la méthode de(Lowry et al., 1951)(85)peuvent être utilisées.</p> <p>Pour l'analyse de la teneur en fer dans les tissus, on peut utiliser un spectromètre</p> <p>Analyse histologique pour étudier les changements histologiques dans les tissus(changement cellulaire).</p> |
| 12 | Nanoparticles Liver Toxicity: Dose-Dependent Decrease | (Baratli <i>et al.</i> , 2014) (60) | Orale | -D1 250 mg/kg - D2 300 mg/kg - D3 350 mg/kg | 30J | <p>L'étude a été réalisée en utilisant des tissus hépatiques. complexes de la chaîne respiratoire ont été mesurées ainsi que l'impact sur le flux d'électrons.</p> <p>Etude analyse histologique sur la</p> |

| | | | | | | |
|----|---|--|-------|--|------|--|
| | se in Mitoch ondrial Respira tory Chain Comple xes Activiti es and Coupli ng in Middle -Aged as Compa red to Young Rats | | | | | cellule hépatique. |
| 13 | Evaluat ing the hepatot oxic versus the nephrot oxic role of iron oxide nanopa rticles: One | (Aboul hod <i>et</i> <i>al.</i> , 2023) (61) | Orale | -D1 30mg/kg - D2 300 mg/kg - D3 1000 mg/kg | 28 J | L'analyse chimique: Les échantillons de sérum ont été utilisés pour estimer les niveaux des enzymes telles que l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la phosphatase alcaline (ALP), ainsi que pour mesurer les niveaux d'urée, de créatinine et de fer à l'aide d'une méthode |

| | | | | | | |
|----|--|--|-------|---|-----|---|
| | step forward into the dose-dependent oxidative effects | | | | | de coloration classique, mesure des indices L'activité des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée dans des homogénats de tissus hépatiques, et le niveau de malondialdéhyde (MDA) a été mesuré comme indicateur de l'oxydation des lipides dans d'oxydation/antioxydation les tissue. Analyse morphométrique Une étude quantitative a été réalisée en utilisant des méthodes spécifiques pour analyser les changements dans les structures tissulaires des tissus étudiés |
| 15 | Evaluating the toxic oral doses of iron oxide nanop | Abawy, <i>a</i> <i>l.</i> , 2023) (63) | Orale | -D1 10 mg/kg -D2 75 mg/kg -D3 150 mg/kg - D3 300 mg/kg | 28J | L'analyse histologique comprend l'étude des changements dans les tissus suivie de la coupe des tissus et de leur coloration avec l'hématoxyline et l'éosine. Ensuite, sont |

| | | | | | |
|------------------|--|--|--|--|----------------------------------|
| articles mice | | | | | examinées sous le microscope. |
|------------------|--|--|--|--|----------------------------------|

Tableau 5 : la voie d'administration injectable, les doses de NPs d'oxyde fer et les méthodes de dosage

| N° | Titre d'article | Références | Voie d'administration | Doses Administrées | Durée du traitement | Méthode de dosage |
|----|--|------------------------------|-----------------------|--|---------------------|---|
| 3 | Iron Oxide Nanoparticles Induced Oxidative Damage in Peripheral Blood Cells of Rat | (Gaharwar et Paulraj., 2015) | Injection | -D1 7.5mg/kg -D2 15mg /kg -D3 30 mg/kg | 07 J | Le sang a été traité par hémocytocentrifuge selon la méthode de (Dodge <i>et al.</i> , 1963) (64) Une partie a été utilisée pour analyser les paramètres hématologiques et immunologiques du sang, tels que les globules blancs les neutrophiles, les monocytes, les globules rouges l'hémoglobine (Hb), la moyenne de l'hémoglobine corpusculaire (MHC) et la concentration moyenne en hémoglobine corpusculaire (CMHC).L'autre partie a été utilisée pour les analyses des dosages d'antioxydants, y compris l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) selon la méthode de (Kakkar <i>et al.</i> ,)(65), le glutathion (GSH) selon la méthode de |

| | | | | | | |
|---|--|---------------------------------|-----------|----------|------|---|
| | | | | | | Ellman(66), et modifié par Jollow <i>et al</i> (67) et l'activité de la catalase (CAT) selon la méthode de Aebi (68)et mesures des substances réactives à l'acide thiobarbiturique, selon la méthode de Varshney et Kale (69) |
| 8 | Acute Toxicity of Ferric Oxide and Zinc Nanoparticle in Rats | (Wang, L, <i>et al.</i> , 2010) | Injection | 0,8mg/mg | 15 J | <p>Analyse chimique : analyse des échantillons de sang et d'organes pour estimer les niveaux de fluorescence ou tout autre indicateur chimique.</p> <p>Analyse des enzymes sanguines : telles que les enzymes hépatiques (AST, ALT) et les enzymes rénales (créatinine, urée).</p> <p>Analyse automatisée des cellules sanguines : comme un analyseur de cellules sanguines pour estimer le nombre de globules rouges, de globules blancs</p> <p>Analyse des marqueurs d'inflammation et de dommages cellulaires : tels que les niveaux de cytokines et de facteurs inflammatoires, ainsi que des tests de dommages cellulaires comme</p> |

| | | | | | | |
|----|---|--------------------------------|-----------|---|------|---|
| | | | | | | les niveaux de LDH |
| 14 | Intraperitoneal injection of magnetic Fe ₃ O ₄ -nanoparticle induces hepatic and renal tissue injury via oxidative stress in mice | (Ma <i>et al.</i> , 2012) (62) | Injection | -D1 5 mg/kg -D2 10 mg/kg - D3 : 20 mg/kg - D4 40 mg/kg | 07 J | Analyse chimique a été utilisée. Détermination des niveaux de ROS en utilisant la réaction entre les ROS tels que les radicaux hydroxyles mesurée à l'aide d'un lecteur de fluorescence. Utilisation d'un test pour déterminer les niveaux de GSH en utilisant le DTNB, mesuré à l'aide d'un lecteur de microplaques. Détermination du MDA en utilisant la réaction entre le MDA et le TBA. en utilisant test ELISA La histologiques pour la préparation, la coloration et l'observation sous microscope. |

Tableau 6 : la voie d'administration inhalation, les doses de NPs d'oxyde fer et les méthodes de dosage

| N° | Titre d'article | Références | Voie d'administration | Doses administrées | Durée du traitement | Méthode de dosage |
|----|----------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------|--|
| 2 | Toxic effects of the | (Sadeghi <i>et al.</i> , 2015) | Inhalation | D1 20 mg/kg D2 40 mg/kg | 28 J | Des analyses chimiques ont été utilisées pour mesurer les niveaux de certains indicateurs biologiques dans |

| | | | | | | |
|----|--|--------------------------------------|----------------|------------------|------|---|
| | Fe2 O3 nanop article s on the liver and lung tissue | | | | | <p>les tissus.</p> <p>Mesure des espèces réactives de l'oxygène (ROS) par méthode de fluorescence.</p> <p>Mesure du glutathion total (GSH) par spectroscopie.</p> <p>Mesure des enzymes hépatiques (ALT, AST, ALP) par méthode de Reitman et Frankel.</p> <p>Études histologiques des tissus par méthode de préparation des tissus et coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.</p> |
| 10 | Oxida tive stress and inflam mator y respo nses of rat follow ing acute inhala tion expos ure to | Srinivas, A, <i>et al.</i> , 2012 | Inhalatio n | D1 : 640mg/3m | 14 J | Le protocole expérimental pour l'analyse sanguine comprend plusieurs étapes, des échantillons de sang ont été spécifiques analysés en utilisant différentes techniques pour évaluer les fonctions hématologiques et biochimiques. Les mesures hématologiques comprennent le comptage des cellules sanguines telles que les globules rouges selon la méthode d'analyse : Advia 120, Siemens, USA), tandis que les mesures biochimiques |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| iron oxide nanop article s | | | | | | impliquent l'analyse des niveaux de divers composés chimiques dans le sang tels que le glucose, l'urée, la créatinine (selon la méthode d'analyse : Dimension Xpand plus, Siemens, USA). |
|--|--|--|--|--|--|--|

III.2.1 Mesure des paramètres biochimiques

L'analyse biochimique : Les analyses biochimiques sont une série de tests sanguins réalisés sur des échantillons de sang pour mesurer une quantité spécifique de composés chimique, Pour évaluer la fonction de certains organes et tissus et Le diagnostic de nombreuses conditions et maladies telles que le diabète. Les maladies cardiaques et bien d'autres encore. (34)

L'analyse biochimique peut inclure la mesure de la glycémie, des protéines, des enzymes, (AST.ALT.ALP.LDH .Urée .Créatinine et Fer) et les paramètres de stress oxydant..

Tableau 7 : Testes statistiques utilisées pour les paramètres biochimiques

| Paramètre | Teste statistique | Références |
|-----------|--|----------------------------------|
| (ALT) | _Analyse des données à l'aide de la méthode Kruskal-Wallis | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) |
| | Analyse des données à l'aide de test ANOVA et test Tukey's post hoc | (Askri <i>et al.</i> , 2019) |
| | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) |
| | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |
| | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA | (Aboulhoda <i>et al.</i> , 2023) |
| (AST) | Analyse des données à l'aide de la méthode Kruskal-Wallis | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) |

| | | |
|--------------|---|----------------------------------|
| | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) |
| | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |
| | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA | (Aboulhoda <i>et al.</i> , 2023) |
| (ALP) | _Analyse des données à l'aide de la méthode Kruskal-Wallis | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) |
| | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |
| | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA | (Aboulhoda <i>et al.</i> , 2023) |
| (LDH) | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) |
| | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |
| (CK) | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |
| (ALB) | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |
| (TP) | Analyse des données à l'aide du test SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |
| (GLB) | Analyse des données à l'aide du SPSS suivie du test ANOVA suivie du test LDS | (Wang,L <i>et al.</i> , 2010) |

III.2.2. Mesure des paramètres liés au stress oxydant

Stress oxydant est un type d'agression des constituants de la cellule. Il apparait quand des espèces réactives oxygénées (ou radicaux libres) et/ou des espèces réactives oxygénées et azotées oxydant pénètrent la cellule ou s'y forment ; ces molécules sont instables et très cytotoxiques car elles « oxydent » d'autres molécules en leur soustrayant un électron ce qui les rend à leur tour instables. (34)

Tableau 8 : Testes statistiques utilisées pour les paramètres de stress oxydant

| Paramètres | Teste statistique | Références |
|----------------|--|---------------------------------|
| (ERO) | / | (Sadeghi <i>et al.</i> , 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Ma <i>et al.</i> , 2012) |
| (MDA) | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Ma <i>et al.</i> , 2012) |
| | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| (GSH) | / | (Sadeghi <i>et al.</i> , 2015) |
| | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar, et Paulraj, 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Ma <i>et al.</i> , 2012) |
| (CAT) | _Analyse des données à l'aide de la test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar, et Paulraj, 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| (GST) | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| (SOD) | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar ,et Paulraj, 2015) |
| (GPx) | Analyse des données à l'aide de Test de Student | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| (TBARS) | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar ,et Paulraj, 2015) |
| (Cyc C) | Analyse des données à l'aide de Test de | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |

| | | |
|--|---------|--|
| | Student | |
|--|---------|--|

III.2.3. Mesure des paramètres hématologique

Les paramètres hématologique études dans ce mémoire comme suivant : GB, GR, Plaquette, Hte, HGB, MCV, CCMH qui sont jouent un rôle essentiel pour évaluer l'effet claires de cette nanoparticule

Tableau 9 : Testes statistiques utilisées pour les paramètres hématologiques

| Paramètres | Teste statistique | Références |
|------------------------|---|-------------------------------|
| Globules rouges | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar, et Paulraj, 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Smital <i>et al.</i> , 2020) |
| | Analyse des données à l'aide de test ANOVA et test Tukey's post hoc | (Askri <i>et al.</i> , 2019) |
| Globules blancs | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar ,et Paulraj, 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Smital <i>et al.</i> , 2020) |
| | Analyse des données à l'aide de test ANOVA et test Tukey's post hoc | (Askri <i>et al.</i> , 2019) |
| HGB | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar, et Paulraj, 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Smital <i>et al.</i> , 2020) |
| | Analyse des données à l'aide de test ANOVA et test Tukey's post hoc | (Askri <i>et al.</i> , 2019) |
| L'hématocrite | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Smital <i>et al.</i> , 2020) |
| | Analyse des données à l'aide de test ANOVA et test Tukey's post hoc | (Askri <i>et al.</i> , 2019) |
| MCV | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Smital <i>et al.</i> , 2020) |

| | | |
|-------------|---|-------------------------------|
| MCHC | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar ,et Paulraj, 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Smital <i>et al.</i> , 2020) |
| MCH | _Analyse des données à l'aide de test (ANOVA) suivie du test Duncan Multiple Range et du test Dunnett | (Gaharwar ,et Paulraj, 2015) |
| | Analyse des données à l'aide de (SPSS) | (Smital <i>et al.</i> , 2020) |

III.2.4. Analyse Histopathologique

L'histologie est une discipline fondamentale dans les domaines de la biologie et du médecin étudie les tissus vivants dans les organismes vivants et contribue à la compréhension de la structure et la fonction cellulaire et de la formation des tissus (34)

Cette analyse révèle des détails précis sur la composition tissulaire selon les étapes d'histologie :

1. Collecte du foie: Une fois les souris ou les rats anesthésiés et l'opération chirurgicale effectuée, le foie est collecté ainsi que les tissus désirés pour l'analyse tissulaire.
2. Fixation du foie: Le foie est fixé dans une solution de formol tamponnée à 10 % pour préserver leur structure tissulaire.
3. Traitement du foie: Après la fixation, le foie est traité à l'aide d'un processeur d'infiltration sous vide pour éliminer les liquides et les impuretés.
4. Inclusion du foie dans la paraffine : Après le traitement, le foie est inclus dans la paraffine pour les rendre solides et faciles à couper.
5. Coupe du foie: Le foie inclus dans la paraffine est coupés en sections minces d'environ 5 mm d'épaisseur à l'aide d'un microtome.
6. Coloration des sections : Les sections tissulaires du foie sont colorées à l'aide de colorants histologiques pour distinguer les différentes structures tissulaires.
7. Observation microscopique : Les sections tissulaires colorées sont examinées sous microscope pour analyser la structure tissulaire et identifier les pathologies éventuelles.

8. Capture d'images : Des images des sections tissulaires sont capturées à l'aide d'un analyseur d'images pour documenter les résultats et faciliter l'analyse ultérieure.

Dans ce contexte, le but de l'histologie (ou anatomie microscopique) est d'analyser et d'étudier les différents tissus des organes collectés, tels que le foie. L'analyse histologique permet de comprendre les structures des tissus et des cellules ainsi que les changements qui peuvent survenir en raison de diverses influences, telles que l'exposition à des substances chimiques, les maladies ou les changements physiologiques. Voici les articles traités l'histologie de foie (2, 5, 11, 12, 14, 15).

Chapitre IV

Analyse et discussions

IV. Résultats et discussions

Selon les résultats rapportés par 15 publications sur la toxicité de l'oxyde de fer NPs sur des modèles biologiques, plusieurs changements ont été observés au niveau des paramètres hématologique, biochimique, enzymatique et histologique

IV.1. Influence d'oxyde de fer NPs sur les paramètres biochimique

Tableau 10 : Résultat des paramètres biochimiques

| Paramètre | Résultat | Références |
|-----------|--------------|---------------------------------|
| (ALT) | Augmentation | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) |
| | | (Askri <i>et al.</i> , 2019) |
| | | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) |
| | | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |
| | | (Abouhoda <i>et al.</i> , 2023) |
| (AST) | Augmentation | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) |
| | | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) |
| | | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |
| | | (Abouhoda <i>et al.</i> , 2023) |
| (ALP) | Augmentation | (Parivar <i>et al.</i> , 2016) |
| | | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |
| | | (Abouhoda <i>et al.</i> , 2023) |
| (LDH) | Diminution | (Kumari <i>et al.</i> , 2013) |
| | | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |
| (CK) | Diminution | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |
| (ALB) | Augmentation | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |
| (TP) | Augmentation | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |
| (GLB) | Augmentation | (Wang <i>et al.</i> , 2010) |

IV.2. Influence d'oxyde de fer NPs sur les paramètres hématologique

Tableau 11. Résultats des paramètres hématologiques

| Paramètre | Résultat | Références |
|--------------------------|--------------|------------------------------|
| Gobules rouges | Augmentation | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| | | (Smital et al., 2020) |
| | | (Askri et al., 2019) |
| Globules blancs | Augmentation | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| | | (Smital et al., 2020) |
| | | (Askri et al., 2019) |
| L'hémoglobine HGB | Diminution | (Gaharwar, et Paulraj, 2015) |
| | | (Smital et al., 2020) |
| | | (Askri et al., 2019) |
| L'hématocrite | Augmentation | (Smital et al., 2020) |
| | | (Askri et al., 2019) |
| MCV ou VGM | Augmentation | (Smital et al., 2020) |
| MCHC ou CCMH | Augmentation | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| | | (Smital et al., 2020) |
| MCH ou TCMH | Diminution | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| | | (Smital et al., 2020) |

L'administration de nanoparticules de Fe₃O₄ entraîne une augmentation des niveaux des enzymes hépatiques, notamment ALT, AST et ALP, dans le sang, indiquant des lésions hépatiques dues à la libération de ces enzymes par les cellules endommagées (Kumari *et al.*, 2013; Wang,L *et al.*, 2010; Parivar *et al.*, 2016) et plusieurs autres études ont rapporté des effets indésirables graves associés à exposition à ces NPs (Feng WY *et al.*,2016)(86) et (Noori A, Amiri G , 2011)(87). Par exemple (babadi VY, 2012)88 nous ont confirmé dans leur étude, selon laquelle exposition à 150 µg/kg de poids corporel de Fe₃O₄-NP entraîne une augmentation significative des niveaux AST, ALT et ALP.

Il existe des minéraux similaires qui peuvent affecter le corps. une étude similaire obtient le même résultat avec une augmentation des taux sériques AST et ALT (Chen *et al.*, 2009)89 . Et (Liu *et al.*, 2009)(90) a été observée chez des souris traitées avec TiO₂ NP et

une amélioration significative des taux sériques ALT a également été rapportée chez les souris traitées avec Zn NPs, indiquant une nécrose hépatique (Wang, L *et al.*, 2006)

Une enquête menée par (Unnithan *et al.*, 2011)(91) ont révélé que le TiO₂ (20 nm) NPs pourrait provoquer une toxicité hépatique et rénale chez les rats Wistar

L'exposition au Fe₂O₃ a entraîné une augmentation dose-dépendante du taux de LDH.

Il est considéré comme un bio marqueur de cardio toxicité (Ammar *et al.*, 2011)(92). Une activité accrue de la LDH sanguine a été rapportée dans diverses maladies du foie et lésions tissulaires, telles qu'une crise cardiaque, et est considérée comme un signe de lésion tissulaire (Kaphlia *et al.*, 1992)(93). Par conséquent, la modification de l'activité de la LDH en tant que marqueur de lésions tissulaires peut constituer un bon outil de diagnostic en toxicologie.

L'augmentation des niveaux d'urée et de créatinine dans cette étude est due à l'état de stress oxydatif qui en résulte. Par des nanoparticules de fer magnétiques, qui provoquent une peroxydation lipidique dans l'organisme ce qui entraîne à son tour une modification du potentiel membranaire, à Perméabilité accrue, perte de l'intégrité fonctionnelle cellulaire et défaut du processus de filtration de l'urée et de la créatinine. Le résultat a été expliqué par l'auteur (Abawy *et al.*, 2023).

Lorsque les nanoparticules pénètrent dans la circulation sanguine, elles sont absorbées par différentes voies telles que l'hémolyse et la thrombo génicité. Ces voies incluent de nombreuses activités comme la réduction du nombre de cellules sanguines, des propriétés antimitotiques, et l'augmentation du nombre de cellules impliquées dans les processus immunitaires. Après avoir étudié les articles révèle que les nanoparticules d'oxyde de fer peuvent déclencher une réponse inflammatoire, modifier l'activité du système immunitaire et altérer les facteurs hématologiques, tels que des changements significatifs dans le nombre de cellules sanguines, une augmentation des cellules blanches (monocytes et neutrophiles) et une diminution du nombre de globules rouges après l'administration de différentes doses de nanoparticules d'oxyde de fer.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de (Rezaei, et Zarchi, 2011)(95), qui montrent que les nanoparticules de TiO₂ provoquent des changements significatifs dans les cellules sanguines, tels qu'une augmentation des globules blancs (lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles) et des changements dans les globules rouges ont été observés lorsqu'ils sont traités avec des particules nanométriques, notamment une diminution de la concentration d'hémoglobine et également une diminution de la concentration moyenne

d'hémoglobine corpusculaire à certaines doses (Gaharwar, et Paulraj, 2015) Les cellules rouges perdent leur noyau et entrent dans le système circulatoire. Ainsi, la variation dans les globules rouges peut être liée à un dysfonctionnement du système hématopoïétique. Une réduction des globules rouges est observée à des doses élevées dans certains groupes.

(Machiedo *et al.*, 1989) (96) ont démontré que les radicaux libres produits par les nanoparticules pourraient être la principale cause de la destruction des globules rouges. En outre, une augmentation du nombre de globules rouges a été observée après le traitement par les nanoparticules à des doses élevées, comme (Reddy,U.A *et al.*, 2017). L'augmentation des niveaux de fer après le traitement par les nanoparticules conduit à des changements au niveau de métabolisme grâce à la libération des ROS comme l'étude de (Reddy *et al.*, 2017).

IV.3.Influence d'oxyde de fer NPs sur les paramètres de stress oxydant

Tableau 12. Résultats des paramètres de stress oxydant

| Paramètre | Résultat | Références |
|----------------|--------------|------------------------------------|
| (ERO) | Augmentation | (Sadeghi <i>et al.</i> , 2015) |
| | | (Ma <i>et al.</i> , 2012) |
| (MDA) | Diminution | (Ma <i>et al.</i> , 2012) |
| | | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| | | (Reddy,U.A, <i>et al.</i> , (2017) |
| (GSH) | Diminution | (Sadeghi <i>et al.</i> , 2015) |
| | | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| | | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| | | (Ma <i>et al.</i> , 2012) |
| (CAT) | Augmentation | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| | | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| | | (Reddy <i>et al.</i> , (2017) |
| (GST) | Augmentation | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| | | (Reddy <i>et al.</i> , 2017) |
| (SOD) | Augmentation | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| | | (Reddy <i>et al.</i> , 2017) |
| (GPx) | Augmentation | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |
| (TBARS) | Augmentaion | (Gaharwar et Paulraj, 2015) |
| (Cyc C) | Augmentaion | (Bouteraa <i>et al.</i> , 2020) |

Les nanoparticules de Fe₂O₃ induisent le stress oxydatif en générant des radicaux libres, altérant ainsi le système antioxydant

fait référence sont oxydés. Une augmentation de l'activité du MDA peut indiquer une augmentation du stress oxydatif résultant de l'exposition aux nanoparticules., GSH (Glutathion) Une augmentation des niveaux de MDA indique la présence de réactions oxydatives excessives dans le corps et signale des dommages potentiels aux cellules et aux tissus. concordent avec d'autres études. (Rouabhi R *et al.*,2015) (97)

l'augmentation des niveaux urée et de créatinine dans l'étude actuelle est due à état de stress oxydatif provoqué par les nanoparticules de fer magnétiques, ce qui entraîne la peroxydation des lipides de la membrane biologique ,ce qui à son tour conduit à un changement du potentiel membranaire et , à une augmentation de la perméabilité, à une perte intégrité fonctionnelle cellulaire et à un dysfonctionnement du processus de filtration de urée et de la créatinine .Nos résultat a montré auteur (Abawy *et al.*,2023).

Le système antioxydant est un ensemble de mécanismes biologiques qui protègent les cellules contre les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène (ROS), également appelées radicaux libres. Ces ROS sont des molécules très réactives produites naturellement lors des processus métaboliques normaux de l'organisme, mais leur surproduction peut entraîner des dommages cellulaires, y compris le stress oxydatif.

Augmentation de la concentration de ROS (espèces réactives de l'oxygène) ; Production de radicaux libres : Les nanoparticules peuvent stimuler la production de radicaux libres (ROS) de différentes manières, y compris par interaction directe avec les molécules cellulaires ou en perturbant l'équilibre naturel des électrons dans la cellule

Augmentation de la concentration de ROS (espèces réactives de l'oxygène) ; Production de radicaux libres : Les nanoparticules peuvent stimuler la production de radicaux libres (ROS) de différentes manières, y compris par interaction directe avec les molécules cellulaires

Les études précédentes ont confirmé que les NPs peuvent traverser les membranes cellulaires (Mc Auliffe et Perry ,2012)(98), affectant ainsi divers organes, notamment le foie. (Yousefi Babadi *et al.* , 2013) (99)

L'augmentation du niveau de glutathion indique une réponse des cellules au stress oxydatif causé par l'exposition aux nanoparticules, où le glutathion joue un rôle crucial dans la protection des cellules contre les dommages causés par les nanoparticules résultant de

radicaux libres et du stress oxydatif. Cette conclusion a été confirmée par une étude menée par l'auteur Rouabhi *et al.*, 2015 (97)

L'étude indique une augmentation de l'activité de la catalase en raison de la dose administrée, ce qui a entraîné une augmentation de son activité. L'augmentation de l'activité de l'enzyme catalase due à la dose administrée a conduit à une réponse défensive contre l'augmentation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Cette réponse défensive est le résultat de l'augmentation des composés secondaires d'oxydation, comme confirmé par (Reddy *et al.*, 2015)(100) Comme observé dans cette étude, il y a eu une augmentation des niveaux des enzymes glutathion peroxydase (GPx), glutathion réductase (GR) et glutathion S-transférase suite à l'exposition aux particules nanométriques. Ces dernières ont affecté les niveaux d'oxydation et leur équilibre, ce qui a impacté l'enzyme glutathion, comme l'ont confirmé (Reddy *et al.*, 2015)(100)

Les résultats ont également montré une augmentation dose-dépendante de l'activité des enzymes antioxydants telles que SOD, CAT, GPx, GR, et GST; après le traitement par les nanoparticules (Chevion, 1988)(101) comme indiqué dans l'étude menée par (Reddy *et al.*, 2017). Les mécanismes de stress oxydatif et d'apoptose sont liés aux altérations comportementales par le biais de la production de radicaux libres. Ce stress oxydatif est induit par les nanoparticules selon l'étude suivants (Budni *et al.*, 2007)(102)

. Selon une autre étude, la diminution du niveau de GSH suite au traitement par des particules nanométriques a entraîné une augmentation du niveau de GPx, selon l'auteur (Bouteraa *et al.*, 2020) Cytochrome sont des protéines présent dans les cellule jouant un rôle clés des réaction d'oxydation

L'augmentation des niveaux de cytochrome c dans le foie peut affecter la fonction de la membrane cellulaire et entraîner des changements dans les activités cellulaires. Cette augmentation du cytochrome c résulte de réactions chimiques dues à l'exposition aux nanoparticules selon Selon l'étude de l'auteur (Bouteraa *et al.*, 2020) qui confirmé cette résultat

Autre étude a été indiqué que l'expression de la protéine cytochrome c a diminué considérablement après l'exposition aux particules de Fe₃O₄, ce qui a été confirmé par.(Barhoumi, et Dewez, 2013)(103) Cette diminution suggère un effet négatif sur cette protéine. Le cytochrome c est considéré comme une partie essentielle de la chaîne respiratoire cellulaire

dans le foie, où il joue un rôle dans le transport des électrons entre les composés de la chaîne et dans la production d'énergie. Une diminution significative de l'expression du cytochrome c en raison des doses pourrait donc avoir un impact négatif sur la fonction de la chaîne respiratoire.

Dans une autre étude, il a été confirmé que la toxicité des nanoparticules affecte le foie en fonction de la dose et de l'âge des rats, comme mentionné par (Bakala *et al.*, 2003) (104). De plus, l'accumulation de protéines oxydées et carboxyméthylées affecte la perte d'activité des protéines.

IV .4. Influence de NPs d'oxyde de fer sur l'histologique

L'impact des particules nanométriques sur les paramètres histologiques implique leur capacité à causer des dommages aux tissus et aux cellules en raison de leur toxicité, ainsi que leur interaction avec les composés chimiques à l'intérieur des tissus, entraînant des modifications de la structure cellulaire et de l'organisation tissulaire. Ces changements histologiques peuvent affecter la structure et la fonction des tissus, ainsi que perturber l'équilibre cellulaire et la réponse immunitaire.

Les études des tissus hépatiques chez le modèle exposé traités révèlent la présence d'une inflammation (présence de lymphocytes dans les tissus hépatiques), une congestion interstitielle, une dégénérescence graisseuse autour de la veine centrale, et une nécrose des hépatocytes. La nécrose des hépatocytes fait à la destruction et à la mort des cellules du foie (hépatocytes). Ce type de dommage peut survenir à la suite d'une blessure, d'une inflammation ou d'autres maladies qui affectent le foie, provoquant ainsi la dégradation et la mort des cellules hépatiques, ce qui altère la fonction hépatique dans son ensemble. Les résultats de l'étude indiquent une nécrose hépatique (Mc Auliffe et Perry , 2012)(98), (Yousefi *et al.*, 2013)(99). en présence de NPs Fe₂ O₃, accompagnée d'une augmentation de la concentration de ROS, dépendante de la dose et changement sur les cellules du foie et leur fonction conformément à l'étude de (Bakala *et al.*, 2003) (104). Les effets cellulaires incluent des dommages aux composants vitaux des cellules tels que les protéines, les lipides, et l'ADN, pouvant conduire à la mort cellulaire (nécrose ou apoptose). Des études antérieures ont confirmé que les NPs peuvent traverser les membranes cellulaires, affectant ainsi différents organes, notamment le foie. L'hypertrophie des cellules hépatiques et l'augmentation du nombre de cellules de Kupffer ((Abawy, *et al.*, 2023).(63)

Conclusion

Conclusion

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence les effets toxiques des nanoparticules d'oxyde de fer sur le foie et le sang des modèles biologiques. Les résultats obtenus soulèvent des questions importantes quant à l'innocuité de ces composés de plus en plus utilisés dans divers domaines.

Les 15 articles scientifiques menés sur des modèles animaux ont montré que les nanoparticules d'oxyde de fer peuvent s'accumuler dans le foie, entraînant des altérations structurelles et fonctionnelles de cet organe vital. Des changements histologiques, tels qu'une inflammation et une nécrose des tissus hépatiques, ont été observés. De plus, des perturbations des paramètres biochimiques tel que, Urée, Créatinine, Fer, notamment des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL) et des marqueurs du stress oxydatif (GST, MAD, GSH, CycC, GPx) ont été constatées, témoignant d'un dysfonctionnement du foie.

Au niveau sanguin, l'exposition aux nanoparticules d'oxyde de fer a également révélé des effets indésirables. Des modifications hématologiques, telles qu'une augmentation du nombre de globules rouges et de plaquettes, ainsi qu'une altération de l'hémoglobine, ont été rapportées. Ces changements pourraient avoir des répercussions sur l'oxygénation des tissus et la coagulation sanguine.

La génération de stress oxydatif, l'induction de l'apoptose des cellules hépatiques et la modulation de voies de signalisation intracellulaires pourraient jouer un rôle clé dans la toxicité de cette nanoparticule.

Cette étude ouvre la voie à de nouvelles investigations pour approfondir nos connaissances sur la nano toxicité et développer des nanoparticules plus sûres et biocompatibles. Une collaboration étroite entre chercheurs, industriels et autorités réglementaires est essentielle pour relever ces défis et garantir une utilisation responsable et bénéfique des nanotechnologies dans le domaine biomédical.

Références bibliographiques

Bibliographie

- (1) - Gnach, A., Lipinski, T., Bednarkiewicz A., Rybka, J., & Capobianco J. A. (2015). Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. *Chemical Society Reviews*, 44(6).1561-1584.
- (2) - Delaveau A., Ibin, M. (1987). Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris. pp130-136.
- (3) - Alloun, K. (2011). Etude de la cytotoxicité des nanoparticules d'oxydes de fer. *Mémoire toxicologie*. Paris. Liab. p22.
- (4) -Sandrine, Q. (2013). Comportement des nanoparticules de silice en milieu biologique : des cellules aux biomatériaux. *These doctorat de l'unevesité pierrz et marie curie*, Paris.p1.
- (5) - Alalaiwe, A. (2019). The clinical pharmacokinetics impact of medical nanometals on drug delivery system. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 17.47-61.
- (6) - Alexiou, C., Arnold, W., Klein, R. J., Parak, F.G., Hulin, P.,*et al.*(2000).Lubbe, locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer research*, 60(23).6641-6648.
- (7) - Bulte, J. W., Hoekstra, Y., Kamman, R. L., Magin R. L., Webb, A. G.,*et al.* (1992). The, Specific MR imaging of human lymphocytes by monoclonal antibody-guided dextran-magnetite particles. *Magnetic resonance in medicine*, 25(1).148-157.
- (8) - Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K., & Dobson, J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of physics d: applied physics*, 36(13) .167.
- (9) -Belfennache, D.E. (2012). Élaboration et étude de nanoparticules Au/TiO₂ et Ag/TiO₂. Thèse de doctorat. Université Mentouri-Constantine, Algérie. P 94
- (10) - Kohan, A. F., Ceder, G., Morgan, D., & Van de Walle, C. G. (2000). First-principles study of native point defects in ZnO. *Physical review b* ,61(22).15019.
- (11) - François, P. F., Lesage X., Deschamps F. (2008). Nanoparticules : structures, utilisations et effets sur la santé. *La presse medicale*, 1237(10).1357-1528.
- (12) - Roduner, E. (2006). Size matters: why nanomaterials are different. *Chemical society reviews*, 35(7).583-592.

- (13) - Borm, P.J. , Robbins D., Haubold, S. , *et al.* (2006). The potential risks of nanomaterials: *a review carried out for ECETOC Particle and fibre toxicology* 3.1-35.
- (14) -Hassan, P. A., Kulshreshtha S. K. (2006). Modification to the cumulant analysis of polydispersity in quasielastic light scattering data. *Journal of colloid and interface science*, 300(2) .744-748.
- (15) -Feynman, R. P. (1992). There's plenty of room at the bottom. *Journal of microelectromechanical systems*, 1(1). 60-66.
- (16) -Ealia, S. A. M., Saravanakumar, M. P. (2017). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *Materials science and engineering*, 263(3). 19
- (17) -Patel, K. K., Surekha, D. B., Tripathi, M., Anjum, M. M., Muthu, M. S., *et al.* (2019). Antibiofilm potential of silver sulfadiazine-loaded nanoparticle formulations: a study on the effect of DNase-I on microbial biofilm and wound healing activity. *Molecular Pharmaceutics*, 16(9).3916-3925.
- (18) -Patel, K. D., Singh, R. K., Kim, H. W. (2019). Carbon-based nanomaterials as an emerging platform for theranostics. *Materials Horizon,s* 6(3).434-469.
- (19) -Maiti, D., Tong X., Mou X., Yang K. (2019). Carbon-based nanomaterials for biomedical applications: A recent study. *Frontiers in pharmacology*, 9.1-16.
- (20) -Singh D., Singh S., Sahu J., Srivastava S., Singh M.R. (2014). Ceramic nanoparticles: Recompense, cellular uptake and toxicity concerns. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(1).401-409.
- (21) - Thomas, C. S., Kumar, M. P., Talegaonkar S. (2015). Ceramic nanoparticles: fabrication methods and applications in drug delivery. *Current pharmaceutical design*, 21(42):6165-6188.
- (22) -Harish K. K., Nagasamy V., Himangshu B., Anuttam K. (2018). Metallic nanoparticle: a review. *Biomed. J. Sci. Tech. Res* ,4(2), 3765-3775.
- (23) - Mody, V., Siwale R., Singh A., Mody H. (2010). Introduction to metallic nanoparticles. *J. Pharm. Bioallied Sci*, 2(4).1-9.

- (24) -Suresh S. (2013). Semiconductor nanomaterials, methods and applications. *A review. Nanosci. Nanotechnol*, 3:62-74.
- (25) -Sahu, M.K. (2019). Semiconductor nanoparticles theory and applications. *Int. J. Appl. Eng. Res*, 14(2).491-494.
- (26) - Obeid, M.A., Tate R.J., Mullen, A.B., Ferro, V.A. (2018). Lipid-based nanoparticles for cancer treatment. *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting*,1.313-359.
- (27) -Miller, A. D. (2013). Lipid-based nanoparticles in cancer diagnosis and therapy. *J. DrugDeliv*, 2013.1-9.
- (28) -Poland, C.A., Read, SAK., Varet J., Carse, G., Christensen, F.M., *et al.* (2013). Dermal absorption of nanomaterials. The Danish Environmental Protection Agency. *Environmental Project No.1504*, Denmark, 19.
- (29) - Baratli, Y. (2015). étude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe₃O₄) chez le rat analyses mitochondriales et du stress oxydant. *Thèse de doctorat*, Université de Strasbourg, Université de Carthage, Tunisie, 23.
- (30) -Greenwood, N. N., Earnshaw A. (1997). Chemistry of the Elements. *2e édition*, Butterworth-Heinemann, Oxford. 1082
- (31) -Cornell, R. M., & Schwertmann, U. (2003). The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences, and uses Vol. 664. *Weinheim: Wiley-vch*.225
- (32) -Morrall, P., Schedin, F., Case G. S., Thomas, M. F., Dudzik, E., *et al.* (2003). Stoichiometry of Fe₃O₄ ultrathin films on Pt *Physical Review B*, 67(21).214-408.
- (33) - Auffan M., Pedoutour M., Rose J., *et al.* (2010). Structural degradation at the surface of a TiO₂-based nanomaterial used in cosmetics. *Environmental Science & Technology*, 44.2689–2694.
- (34) -Chevallier, R. (1951). Propriétés magnétiques de l'oxyde ferrique rhomboédrique (Fe₂O₃α). *J.phys. radium*, 12(3).172-188.
- (35) -Irena, M., Milosevic, M. (2009).Emulsions structurées et nanoparticules magnétiques dans un hydrogel: Université d'Orléans,. Français. 50

- (36) -Cornell, R. M., schwertmann, U. (2003). The iron oxides, properties, reactions, occurrences and uses. vol 664. *Willey-VCH VerlagGmbH & Co.KGaa*, Weinheim.1 -10
- (37) -Naqvi, S., Samim, M., Abdin, M. Z., Ahmad, F. J., Maitra, A. N., et al. (2022). Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress [Retraction]. *International Journal of Nanomedicine*, 17.1459-1460.
- (38) -Yang, F., Li Y., Chen, Z., Zhang Y., Wu, J. , *et al.* (2009). Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded encapsulated microbubbles as dual contrast agents of magnetic resonance and ultrasound imaging. *Biomaterials*, 30(23-24).3882-3890.
- (39) -Moon, T. W., Walsh, P. J., Mommsen, T. P. (1985). Fish hepatocytes: a model metabolic system. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 42(11).1772-1782.
- (40) -Herbert, L. Bonkovsky. (1991). Iron and the Liver. *The American Journal of the Medical Sciences*, 301(1). 32-34
- (41) -Shehzad A., Lee Y. S. (2013). Molecular mechanisms of curcumin action: signal transduction. *Biofactors*, 39(1).27-36.
- (42) -Chen, H., YuC ., Ueng, T., Chen, S., Chen, B.,*et al.* (1998). Acute and subacute toxicity study of water-soluble polyalkylsulfonated C60 in rats. *Toxicol Pathol*, 26(1).143-51.
- (43) Herve-Bazin, B. (2007). Les nanoparticules. Un enjeu majeur pour la santé au travail ? Avis d'experts. *Paris: EPD Sciences*. 412-420.
- (44) - Pekkanen, J., Peters, A., Hoek, G., Tiittanen, P., Brunekreef, B. (2002). Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease: the Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study. *Circulation*, 106(8).933-938.
- (45) -Frampton, M., Stewart, J., Oberdörster, G., Morrow, P., Chalupa, D.,*et al.* . (2006). Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans. *Environ Health Prespect*, 114(1).51-64.
- (46) -Braydich-Stolle, L. K., Lucas, B., Schrand, A., Murdock, R. C., Lee, T (2010). Silver nanoparticles disrupt GDNF/Fyn kinase signaling in spermatogonial stem cells. *Toxicological sciences*, 116(2) .577-589.

- (47) - Hsieh, M. S., Shiao, N. H., Chan, W. H. (2009). Cytotoxic effects of CdSe quantum dots on maturation of mouse oocytes, fertilization, and fetal development. *International journal of molecular sciences*, 10(5).2122-2135.
- (48) -Hardin-Pouzet, H., Morosan, S. (2019). Mice, rats and men: how rodent models are still required to produce knowledge. *Medecine sciences: M/S*, 35(5):479-482.
- (49) -Parivar, K., Fard, F. M., Bayat, M., Alavian, S. M., Motavaf, M. (2016). Evaluation of iron oxide nanoparticles toxicity on liver cells of BALB/c rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*.18.
- (50) - Sadeghi, L., Espanani, H. R., *et al.* (2015). Toxic effects of the Fe₂O₃ nanoparticles on the liver and lung tissue. *Bratislavske lekarske listy*, 116(6).373-378
- (51) -Gaharwar, U., Paulraj, R. (2015). Iron Oxide Nanoparticles Induced Oxidative Damage in Peripheral Blood Cells of Rat. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 8(04).274-286
- (52) -Smital, K., Niharika, S., Mansee, T. (2020). Sub-acute toxicity assessment of green synthesized hematite nanoparticles (α -Fe₂O₃ NPs) using Wistar Rat. *Res J Biotechnol*.15.
- (53) -Kumari, M., Rajak S., Singh, S. P., Kumari, S. I., Kumar, P. U., *et al.* (2012). Repeated oral dose toxicity of iron oxide nanoparticles: biochemical and histopathological alterations in different tissues of rats. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 12(3).2149-2159
- (54) -Askri, D., Ouni, S., Galai S., Chovelon B., Arnaud J., *et al.* (2019). Nanoparticles in foods? A multiscale physiopathological investigation of iron oxide nanoparticle effects on rats after an acute oral exposure: Trace element biodistribution and cognitive capacities. *Food and chemical toxicology*, 127.173-181
- (55) -Kumari, M., Rajak, S., Singh, S. P., Murty, U. S., Mahboob, M., *et al.* (2013). Biochemical alterations induced by acute oral doses of iron oxide nanoparticles in Wistar rats. *Drug and chemical toxicology*, 36(3). 296-305
- (56) -Wang, L., Wang, L., Ding, W., Zhang, F. (2010). Acute toxicity of ferric oxide and zinc oxide nanoparticles in rats. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 10(12).8617-8624.
- (57) -Bouterraa, Z., Rouabhi, R., Menaceur, F., & Gasmi, S. (2020). Cellular Apoptosis, Mitochondrial Swelling, Permeability and Cytochrome-C Level After (Feo)-Nps

Nanoparticles Exposure and Protective Role of Diferuloylmethane in Rats Liver. *Acta Scientifica Naturalis*, 7(1) .140-154.

(58) -Srinivas, A., Rao, P. J., Selvam, G., Goparaju, A., Murthy, B. P., *et al.* (201). Oxidative stress and inflammatory responses of rat following acute inhalation exposure to iron oxide nanoparticles. *Human & experimental toxicology*, 31(11).1113-1131.

(59) -Reddy, U. A., Prabhakar, P. V., Mahboob ,M. (2017). Biomarkers of oxidative stress for in vivo assessment of toxicological effects of iron oxide nanoparticles. *Saudi journal of biological sciences*, 24(6).1172-1180.

(60) -Baratli, Y., Charles, A. L., Wolff, V., Tahar, L. B., Smiri, L., *et al.* (2014). Age modulates Fe₃O₄ nanoparticles liver toxicity: dose-dependent decrease in mitochondrial respiratory chain complexes activities and coupling in middle-aged as compared to young rats. *BioMed research international*.228

(61) - Aboulhoda, B. E., Othman, D. A., Rashed, L. A., Alghamdi, M. A., & Esawy A. E. W. E. (2023). Evaluating the hepatotoxic versus the nephrotoxic role of iron oxide nanoparticles: One step forward into the dose-dependent oxidative effects. *Heliyon*.9

(62) -Ma, P., Luo, Q., Chen, J., Gan, Y., Du, J., *et al.* (2012). Intraperitoneal injection of magnetic Fe₃O₄-nanoparticle induces hepatic and renal tissue injury via oxidative stress in mice. *International journal of nanomedicine*. 4809-4818.

(63) -Abawy, N. A., ALzubaidy, M. H. (2023). Evaluating the toxic oral doses of iron oxide nanoparticles in mice. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 37(4).80-81.

(64) -Dodge, J.T., Mitchell, C., Hananan, D.J. (1963). The Preparation and Chemical Characteristics of Hemoglobin Free Ghosts of Human Erythrocytes. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, 100(1).119-130

(65) -KakkarP., Das B., Viswanathan P. N. (1984). A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase. 21.130-132

(66) -Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82(1):70-77.

- (67) -Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Zampaglione, N. and Gillette, J.R. (1974). Bromobenzene Induced Liver Necrosis. Protective Role of Glutathione and Evidence for 3,4-bromobenzene Oxide as the Hepatotoxic Metabolites. *Pharmacology*, 11(3).151-169.
- (68) -Aebi, H. (1984). Catalase *in Vitro*. Methods in Enzymology. *Spring revues*. V105.121-126.
- (69) -Varshney, R., Kale, R.K. (1990). Effect of Calmodulin Antagonist on Radiation-Induced Lipid Peroxidation in Microsomes. *International Journal of Radiation Biology*, 58.733-743
- (70) -yatzidis, S. H. (1960). Measurement of transaminases in serum. *Nature*, (186).79–80.
- (71) -McQueen, M. J. (1972). Optimal assay of LDH and α -HBD at 37°C. *Ann Clin Biochem*, (9).21 25
- (72) - Kristal, B. S., Park, B. K., Byung, P. Y. (1996). 4-Hydroxyhexenal Is a Potent Inducer of the Mitochondrial Permeability Transition. *Journal of Biological Chemistry*, 271(11).6033-6038.
- (73) -Weckbker, G., Cory, J.G. (1988). Ribonucleotide reductase activity and growth of Glutathoine depleted mouse leukemia L1210 cells *in vitro*. *Cancer Lett*, 40(3).257-264.
- (74) -Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl H., Jürgens, G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology and Medicine*, 13(4).341-390.
- (75) -Cakmak, I., Horst, W. J. (1991). Effect of aluminium on lipid peroxidation, superoxide dismutase, catalase, and peroxidase activities in root tips of soybean (*Glycine max*). *Physiologia plantarum*, 83(3).463-468.
- (76) -Habig, W. H., Pabst, M. J., Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of biological Chemistry*, 249(22).7130-7139.
- (77) -Flohé, L., Günzler, W. A. (1984). Assays of glutathione peroxidase. In Methods in enzymology .*Academic Press*, 105 .114-120

- (78) -Wills, E. D. (1969). Lipid peroxide formation in microsomes. Relationship of hydroxylation to lipid peroxide formation. *Biochemical journal*, 113(2).333-341.
- (79) -Jollo, D. J., Mitchell, J. R., Zampaglione, N. A., Gillette, J. R. (1974). Bromobenzene-induced liver necrosis. Protective role of glutathione and evidence for 3, 4-bromobenzene oxide as the hepatotoxic metabolite. *Pharmacology*, 11(3).151-169.
- (80) -Marklund, S., Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European journal of biochemistry*, 47(3).469-474.
- (81) -Aebi, H. (1984). Catalase *in vitro*. In *Methods in enzymology*. *Academic press*, 105.121-126
- (82) -Paglia, D. E., Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 70(1) 158-169..
- (83) -Carlberg, I., & Mannervik, B. (1985). [59] Glutathione reductase. In *Methods in enzymology* .*Academic press*, 113.484-490
- (84) -Habig, W. H., Pabst, M. J., Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of biological Chemistry*, 249(22).7130-7139.
- (85) -Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J biol Chem*, 193(1).265-275.
- (86) - Zhu, M. T., Feng, W. Y., Wang, B., Wang, T. C., Gu, Y. Q., *et al.* (2008). Comparative study of pulmonary responses to nano-and submicron-sized ferric oxide in rats. *Toxicology*, 247(2-3).102-111.
- (87) -Noori, A., Amiri G. (2011). Effect of magnetic iron oxide nanoparticle on pregnancy and testicular development of mice. *Clinical Biochemistry*.13(44).
- (88) - Babadi, V. Y., Najafi L., Najafi, A., Gholami H., Zarji M. E. B., *et al.* (2012). Evaluation of iron oxide nanoparticles effects on tissue and enzymes of liver in rats. *J Pharm Biomed Sci*, 23(23).1-4.

- (89) -Chen, J., Dong X., Zhao, J., Tang G. (2009). *In vivo* acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection. *Journal of applied toxicology*, 29(4).330-337.
- (90) -Liu, H., Ma, L., Zhao, J., Liu J., Yan, J., *et al.* (2009). Biochemical toxicity of nano-anatase TiO₂ particles in mice. *Biol Trace Elem Res*, 129:170–180
- (91) - Unnithan, J., Rehman, M. U., Ahmad, F. J., Samim, M. (2011). Concentration dependent toxicity of 20nm anatase titanium dioxide nanoparticles—an *in vivo* study on Wistar rats. *JBiomed Nanotechnol*, 7.207–208
- (92) - Ammar, E. S., Said S. A., Suddek, G. M., El-Damarawy, S. L. (2011). Amelioration of doxorubicin-induced cardiotoxicity by deferiprone in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 89:269–276.
- (93) - Kaplia, A. A., Morozova, V. S. (2010). Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity in polarized cells. *Ukr Biokhim Zh*, 82.5–20
- (94) - Abawy, N. A., & ALzubaidy, M. H. (2023). Evaluating the toxic oral doses of iron oxide nanoparticles in mice. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 37(4).801-811.
- (95) -Rezaei, Z. R. (2011). Effect of Titanium Dioxide Nanoparticles on the Amount of Blood Cells and Liver Enzymes in Wistar Rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 19.618-626
- (96) -Machiedo, G.W., Powell, R.J., Rush, Jr., B.F., Swislocki, N.I., *et al.* (1989). The Incidence of Decreased Red Blood Cell Deformability in Sepsis and the Association with oxygen free radical damage and multiple-system organ failure. , 124(12).1386-1389.
- (97) -Rouabhi, R., Gasmi, S., Boussekine S., Kebieche M. (2015). Hepatic oxidative stress induced by zinc and opposite effect of selenium in *Oryctolagus cuniculus*. *J. Environ. Anal. Toxicol*, 5(289) 10.4172.
- (98) -McAuliffe, M. E., & Perry, M. J. (2007). Are nanoparticles potential male reproductive toxicants? A literature review. *Nanotoxicology*, 1(3).204-210.
- (99) -Yousefi, B. V., Amraeai, E., Salehh, H., Sadeghi L., Najafi, L., *et al.* (2013). Evaluation of iron oxide nanoparticles effects on tissue and enzymes of thyroid in rats. *Int Res J Biological Sci*, 2(7).67-69.

- (100)** -Reddy, U. A., Prabhakar, P. V., Mahboob, M. (2017). Biomarkers of oxidative stress for in vivo assessment of toxicological effects of iron oxide nanoparticles. *Saudi journal of biological sciences*, 24(6).1172-1180
- (101)** -Reddy, U. A., Prabhakar, P. V., Rao, G. S., Rao, P. R., Sandeep, K. (2015). Biomarkers of oxidative stress in rat for assessing toxicological effects of heavy metal pollution in river water. *Environmental science and pollution research*, 22.13453-13463.
- (102)** . Budni, P., Lima, M. N. M., Polydoro, M., Moreira, J. C. F., Schroder N., Dal-Pizzol F. (2007). Antioxidant effects of selegiline in oxidative stress induced by iron neonatal treatment in rats. *Neurochemical research*, 32965-972.
- (103)** -Barhoumi, L., Dewez, D. (2013). Toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on green alga *Chlorella vulgaris*. *BioMed Research International*.1225
- (104)** -Bakala, H., Delaval, E., Hamelin, M., et al. (2003) Changes in rat liver mitochondria with aging: lon protease-like activity and Nε- carboxymethyllysine accumulation in the-matrix. *European Journal of Biochemistry*, 270(10).2295–2302.

المخلص

تُعد جسيمات أكسيد الحديد النانوية من المكونات الموزعة على نطاق واسع في الطبيعة. ويجعلها صغر حجمها وتفاعليتها متعددة الاستخدامات ومبتكرة في مجموعة متنوعة من المجالات، بما في ذلك الطب، حيث تعمل على تحسين التصوير بالرنين المغناطيسي وعلاج السرطان. لتقييم التأثير السام لأكسيد الحديد NPS على الصحة، وبشكل أكثر تحديداً على الكبد والدم. اخترنا 15 مقالا علميا يتناول تأثير التعرض لأكسيد الحديد (NPs) على الفئران والجرذان، مع طرق مختلفة للإعطاء جرعات متعددة. وقد وجد أن هناك تأثيراً ساماً على مستوى الدم يتمثل في تغير كبير في مؤشرات الكيمياء الحيوية **ALT.AST. ALP. MDA. LDH. Cytochrome c** (جلوكوز. البورينا. كرياتين كيناز. البروتين الكلي. الجلوبيولين. الزلال) ومكونات الدم (كريات الدم البيضاء. كريات الدم الحمراء. الهيموغلوبين. هيماتوكريت). يسبب تغيراً ملحوظاً في العوامل المرتبطة بالإجهاد التأكسدي (GPX.GSH.SOD.CAT.TBARS).

تغيرات في بنية الخلايا والتهاب الكبد (وجود خلايا لمفاوية في أنسجة الكبد) واحتقان خلالي، ونخر في خلايا الكبد، وتغيرات غير مرغوب فيها مثل الالتهاب الحاد أو التضخم، وخاصةً التتسكس النووي لخلايا الكبد والازدواج النووي وكذلك زيادة احتقان الأوعية الدموية وتغيرات في وظائف الكبد.

الكلمات المفتاحية: الجسيمات النانوية، أكسيد الحديد، الإجهاد التأكسدي، السمية، مقال علمي.

Résumés

Les nanoparticules d'oxyde de fer sont un composant largement répandu dans la nature. Leur petite taille et leur réactivité les rendent polyvalents et innovants dans divers domaines, notamment en médecine, où ils améliorent l'IRM et le traitement du cancer. Afin d'évaluer l'effet toxique d'oxyde de fer NPS sur la santé, plus précisément sur le foie et le sang. Nous avons sélectionné 15 articles scientifiques qui traitent de l'effet de l'exposition de l'oxyde de fer (NPs) sur le rat souris, avec différentes voies d'administration et doses multiples. Il a été constaté qu'il existe un effet toxique au niveau de sang représenté par un changement significatif des paramètres biochimiques (ALT.AST ALP MDA LDH Cytochrome c glucose. L'urée.créatine kinase. protéine totale. Globulin. Albumine) et du paramètre hématologique (GB. GR. HGB. Hématocrite). Il provoque une modification significative des facteurs associés au stress oxydatif (GPX.GSH.SOD. CAT. TBARS)

Modifications de la structure cellulaire et une inflammation du foie (présence de lymphocytes dans les tissus hépatiques), une congestion interstitielle, nécrose des hépatocytes, changements indésirables tels que des inflammations aiguës ou des hypertrophies .notamment la dégénérescence nucléaire des hépatocytes et la duplication nucléaire, ainsi qu'une augmentation de la congestion vasculaire et changements dans la fonction hépatique.

Les mots clé: les nanoparticules. Oxyde de fer .stress oxydative. Toxicité. Article scientifique.

Abstract

Iron oxide nanoparticles are a widely found component in nature. Their small size and reactivity make them versatile and innovative in various fields, particularly in medicine, where they enhance MRI and cancer treatment. To evaluate the toxic effect of iron oxide nanoparticles (NPs) on health, specifically on the liver and blood, we selected 15 scientific articles that address the effect of iron oxide (NPs) exposure on mice and rats, using various administration routes and multiple doses. It was found that there is a toxic effect on blood represented by significant changes in biochemical parameters (ALT, AST, ALP, MDA, LDH, Cytochrome c, glucose, urea, creatine kinase, total protein, globulin, albumin) and hematological parameter (WBC, RBC, HGB, hematocrit).

It causes significant modification in factors associated with oxidative stress (GPX, GSH, SOD, CAT, TBARS), cellular structure alterations, and liver inflammation (presence of lymphocytes in hepatic tissues), interstitial congestion, hepatocyte necrosis, undesirable changes such as acute inflammations or hypertrophies, including nuclear degeneration of hepatocytes and nuclear duplication, as well as increased vascular congestion and changes in liver function.

Keywords: nanoparticles, iron oxide, oxidative stress, toxicity, scientific article.

