

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de La
Recherche Scientifique



Université Abou Bakr Belkaid
Faculté de sciences
Département de physique



Mémoire pour l'Obtention de Magister en
Nanophysique et nanotechnologie

Thème

**Fonctionnalisation des nanoparticules hybrides
obtenues par la méthode citrate :
technique de quantification**

Présenté par
BENBEKHTI Fatiha

Devant le jury composé de :

Mme Ghellai. N	Présidente
Mme BENMOUNA. F	Examinatrice
Mme KARA SLIMANE. S	Examinatrice
Mr BENMANSOUR. K	Examineur
Mr CHABANE SARI S. M	Directeur de thèse

Didicace

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de nombreuses personnes qui par leur aides, leurs conseils, leurs support inconditionnel, leur amitié ou leur affection m'ont encouragé à aller jusqu'au bout de la démarche entreprise. Que toutes ces personnes trouvent ici l'exception de ma vive reconnaissance.

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents Mohammed et Fatima,

A mes deux frères Mohammed et Aziz,

A mes sœurs Aicha, Karima, Fatima, Malika, Amina et Khadidja

A mes beaux-frères Mohammed, Omar, Karim, Kamel et Djalal

A mes neveux Wail, Aness, Acyl, Mohammed, Iyad, Mahdi,

Nadjib, Nadir.

A mes nièces Amina, Asmae, Taymae, Lilia, Chifae, Israe,

Rahaf

A mes amis et tout qu'il me connaît

Remerciement

Avant tout, je tiens à exprimer mes remerciements et ma gratitude à mon directeur de thèse, Mr Chabane Sari Sidi Mohamed, Maître de Conférences à l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen pour son enthousiasme, son implication presque quotidienne et sa grande disponibilité. Ses connaissances scientifiques et sa capacité à les partager m'ont été très bénéfiques lors de la réalisation de ce travail.

Je suis très sensible à l'honneur que m'a fait Mme Ghellaï N. Professeur à l'université AbouBekrBelkaid Tlemcen, d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Je remercie vivement Mme BENMOUNA F. Professeur à l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Ma reconnaissance va également à Mme KARA SLIMANE S. et Mr BENMANSOUR K. Maîtres de Conférences à l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, pour avoir répondu à notre invitation afin de juger ce travail.

Mes vifs remerciements vont à l'ensemble des membres de l'URMER et en particulier Mr BENMNSOUR A. Responsable de la Division.

Enfin je saisi cette occasion pour remercier les enseignants du département de physique de l'université qui n'ont jamais failli à leur mission sacrée et qui m'ont initié à assurer ma future tâche.

Je voudrais remercier tous ceux qui de près ou de loin ont participé à ce travail.

Résumé

Fonctionnalisation des nanoparticules hybrides obtenues par la méthode citrate : technique de quantification

Dans les dernières décennies, les nanomatériaux hybrides organiques-inorganiques sont en plein essor. Ce sont des combinaisons de deux ou plusieurs composants qui génèrent de nouveaux matériaux aux propriétés nombreuses et variées. Les nanoparticules métalliques nobles les plus stables sont les nanoparticules d'or. Elles sont explorées, dans le domaine biomédical et pharmaceutique (imagerie médicale, thérapie, les agents de contraste, vectorisation ...), l'électronique (filtre UV, capteur...), l'informatique (stockage, Switch) et produits cosmétiques (savons, shampooings). L'or a été choisi pour sa faible toxicité et son excellente stabilité chimique et sa biocompatibilité. La synthèse de ces nanoparticules est simple. Toutes les approches pour préparer des colloïdes d'or stables impliquent la réduction d'un sel d'or en présence d'un agent réducteur (citrate, NaBH_4 , ...) et d'un stabilisant (citrate, amine, phosphine, thiol ...). La stabilité à long terme de la dispersion colloïdale est d'une grande importance dans de nombreuses industries, un système colloïdal stable est définie par des particules résistant à la floculation ou l'agrégation et montre des signes de longue vie. La fonctionnalisation de ces nanoparticules d'or nues par des molécules organiques à fonction thiol peut empêcher leur agrégation et donc accroît leur stabilité. Ces thiols améliorent la stabilité, la solubilité et la dispersion colloïde, et agissent comme un élément espaceur permettant une deuxième fonctionnalisation par une autre molécule (un fluorophore, un élément biologiquement actif, ...).

Mots-clés: nanoparticules d'or, thiol, la stabilité, les ligands, l'agrégation, le greffage, la taille, la fonctionnalisation.

Abstract

Functionalization of hybrid gold nanoparticles obtained by the method citrate: technique of quantification

In recent decades, organic-inorganic hybrid nanomaterials are booming. These are combinations of two or more components that generate new materials with many and varied properties. The most stable noble metal nanoparticles are gold nanoparticles. They are explored in the biomedical and pharmaceutical (medical imaging, therapy, contrast agents, vectorization ...), electronics (UV filter, sensor), computer (storage, Switch) and cosmetics (soaps, shampoos). Gold was chosen for its low toxicity and excellent chemical stability and biocompatibility. The synthesis of these nanoparticles is simple. All approaches to prepare stable gold colloids involve reducing a gold salt in the presence of a reducing agent (citrate, NaBH_4 ...) and a stabilizer (citrate, amine, phosphine, thiol ...). The long-term stability of the colloidal dispersion is of great importance in many industries, a stable colloidal system is defined by resistant particles flocculation or aggregation and shows signs of long life. The functionalization of these gold nanoparticles bare by organic molecules with thiol can prevent aggregation and therefore increases their stability. These thiols enhance the stability, solubility and dispersion colloid, and act as a spacer to a second functionalization by another molecule (fluorophore, biologically active component ...).

Keywords: gold nanoparticles, thiol, stability, ligands, aggregation, grafting, size, functionalization.

ملخص

توظيف المواد النانوية المختلفة محصلة بطريقة السترات الطريقة و التقييم

في العقود الأخيرة، ازدهرت المواد النانوية المختلفة العضوية / اللاعضوية التي هي عبارة عن مزيج من مكونين أو اثنين أو أكثر يولد مواد جديدة كثيرة و متنوعة المعادن النبيلة النانوية الأكثر استقرارا هي جزيئات الذهب و التي تستخدم في الطب الحيوي و المستحضرات الصيدلانية (التصوير الطبي، و العلاج، و وكلاء ال تمييز، و التوجيه...)، الإلكترونيات (المرشح الفوق بنفسجي ، و أجهزة الاستشعار...)، والكمبيوتر (التخزين، و سويتش...) و مستحضرات التجميل (الصابون و الشامبو...) و قد تم اختيار الذهب ل تسميته منخفض و استقراره الكيميائي الممتاز و توافقه الحيوي تركيب هذه الجسيمات النانوية بسيط جميع النهج لإعداد محلول الذهب مستقر تستلزم ارجاع ملح الذهب في وجود عامل مرجح (سترات، برومو...) و عامل للإستقرار (سترات، أمين، الفوسفين، ثيول...) الإستقرار طويل الأجل للمحلول ذو أهمية كبيرة في العديد من الصناعات، و يعرف نظام على أنه مستقر من مقاومة جزيئاته للتجميع أو للتصاق و يظهر علامات على الحياة طويلة إعطاء وظيفة لجزيئات الذهب النانوية العارية بللجزيئات العضوية التي تحوي ثيول يمكن أن يمنع التجميع و بالتالي يزيد من استقرارها هذا ثيول يعزز الإستقرار، و الذوبان و التشتت، و يمهّد لوظيفة ثانية بإضافة جزيء آخر (مضيق، العنصر بيولوجي نشط...).

كلمات البحث: جزيئات الذهب، ثيول، الإستقرار وبروابط، التجميع، التطعيم، الحجم، الوظيفة.

Table des matières

Dédicace	
Remerciement	
Résumé	
Table des matières	
Tables des illustrations	
Liste des notations	
Introduction générale.....	11

Chapitre I

I. Introduction.....	14
II. Les propriétés des nanoparticules d'or.....	15
II.1. Les propriétés optiques.....	15
II.1.1. Définition.....	15
II.1.2. Principe.....	17
II.2. Les propriétés biologiques.....	17
II.3. Les propriétés chimiques.....	18
III. La synthèse des nanoparticules d'or.....	18
III.1. Introduction.....	18
III.2. La synthèse chimique.....	19
III.1.1. La synthèse par la voie NaBH_4	20
III.1.2. La synthèse par la voie citrate.....	22
III.1.3. La synthèse par la voie citrate en présence de l'acide tannique.....	23
III.3. La biosynthèse des nanoparticules d'or.....	26
IV. La fonctionnalisation des nanoparticules d'or.....	27
IV.1. La monofonctionnalisation.....	28
IV.2. La multifonctionnalisation.....	28
V. La stabilisation.....	29
VI. Les applications des nanoparticules d'or.....	29
VI.1. Les biocapteurs.....	29
VI.2. L'immobilisation des enzymes.....	30
VI.3. Les filtres ultraviolets.....	30

VI.4. La catalyse.....	31
VI.5. La détection des métaux toxiques	31
VI.6. L'immobilisation des nanoparticules d'or.....	32
VI.7. La thérapie.....	32
VI.7.1. La vectorisation des médicaments.....	32
VI.7.2. La livraison des médicaments et des biomolécules.....	33
VI.7.3. Les agents de destruction (la radiothérapie)	35
VI.7.4. Les agents d'interruption vasculaire.....	36
VI.7.5. Les capteurs de fluorescence.....	37
VI.7.6. Les agents de contraste.....	37
VI.7.7. La cytotoxicité des nanoparticules d'or.....	38
VII. Les revus bibliographiques.....	39
VIII. Conclusion.....	63

Chapitre II

I. Introduction.....	64
II. Les matériels et les techniques utilisés.....	64
II.1. Les matériels.....	64
II.2. Les techniques de caractérisation.....	64
II.2.1. La microscopie électronique à transmission.....	64
II.2.2. La spectroscopie de corrélation de photons.....	64
II.2.3. La granulométrie Laser.....	64
II.2.4. La spectroscopie UV-visible.....	65
III. La préparation des solutions.....	65
III.1. L'acide tétrachloroaurique.....	65
III.2. L'acide thiomaléique.....	65
III.3. Le 2-Mercaptoéthane Sulfonate.....	65
III.4. Mercaptophénol.....	65
IV. La synthèse des nanoparticules par la voie citrate/acide Tannique.....	66
V. Le greffage des dérivées thiolés.....	67
V.1. Le greffage par l'acide thiomaléique.....	68

V.2. Le greffage par Mercaptoéthane sulfonate.....	69
V.3. Le greffage par Mercaptophénol	70
VI. Conclusion.....	71

Chapitre III

I. Introduction.....	73
II. Contrôle de la taille.....	73
III. Contrôle de l'agrégation	74
IV. Fonctionnalisation des nanoparticules d'or par le mercaptophénol.....	75
V. La stabilisation des nanoparticules d'or par d'autres thiolés.....	79
V.1. Fonctionnalisation par l'acide 10-mercaptodécanoïque.....	81
V.2. Fonctionnalisation par l'acide thiomaléïque.....	83
V.3. Fonctionnalisation par mercaptoacétate de sodium.....	85
V.4. Fonctionnalisation par le 2-Mercaptoéthane sulfonate.....	87
VI. Conclusion.....	92
Conclusion générale.....	94
Annexes.....	98
Références bibliographiques.....	101

La table des illustrations

Les figures

Fig. I.1. Le spectre d'absorbance optique des AuNPs sphériques pour des différentes tailles ^[26]	16
Fig. I.2. Le spectre UV-vis de différentes tailles des AuNPs dans l'eau ^[25]	16
Fig. I.3. La résonance plasmonique des AuNPs ^[27]	17
Fig. I.4. La synthèse des AuNPs par la voie NaBH ₄ ^[39]	20
Fig. I.5. XPS pour les AuNPs, A avant et B après la purification ^[41]	21
Fig. I.6. Les AuNPs obtenues par la voie NaBH ₄ ^[39]	22
Fig. I.7. La synthèse d'AuNPs par la voie citrate ^[39]	22
Fig. I.8. Les AuNPs nues obtenues par la voie citrate ^[39]	23
Fig. I.9. Synthèse d'AuNPs par la voie citrate /acide tannique ^[39]	24
Fig. I.10. Schéma comparatif des méthodes «citrate» et «NaBH ₄ » ^[39]	25
Fig. I.11. Diverses applications des AuNPs dans la thérapie ^[29]	34
Fig. I.12. Formation des monocouches fonctionnelles ^[103]	34
Fig. I.13. La préparation des AuNPs chargées sur des vésicules géantes ^[47]	46
Fig. I.14. La variation du courant en fonction du temps ^[154]	48
Fig. II.1. La synthèse des AuNPs par la voie citrate/acide tannique	66
Fig. II.2. Greffage de l'AT sur les AuNPs	68
Fig. II.3. Greffage de 2-Mercaptoéthane Sulfonate sur les AuNPs	69
Fig. II.4. Greffage de Mercaptophénol sur les AuNPs	70
Fig. III.1. Spectres UV-vis de solutions d'or à différentes concentrations	74
Fig. III.2. Fonctionnalisation des AuNPs par MP ^[208]	75
Fig. III.3. Le spectre d'absorption des AuNPs greffées de le MP ^[213]	76
Fig. III.4. Spectres UV-vis des AuNPs fonctionnalisées, à différents taux, par MP ^[208]	76
Fig. III.5. Granulométrie Laser des AuNPs-citrate en présence d'acide tannique ^[211]	78
Fig. III.6. Distribution de taille des AuNPs-citrate déterminée par PCS ^[209]	80
Fig. III.7. Solution colloïdale d'or obtenue par la méthode citrate ^[210]	81
Fig. III.8. Greffage de l'acide 10-mercaptopdécanoïque sur l'AuNP-MP ^[208]	82
Fig. III.9. Distribution de taille déterminée par PCS ^[209]	82
Fig. III.10. Le spectre UV-vis des AuNPs-MP greffées par 10-mercaptopdécanoïque ^[213]	83
Fig. III.11. Greffage d'AT sur l'AuNP ^[212]	84
Fig. III.12. Distribution de taille déterminée par PCS ^[209]	84
Fig. III.13. Le spectre UV-vis des AuNP-MP greffées par AT ^[208]	85
Fig. III.14. Greffage de mercaptoacétate de sodium sur les AuNPs ^[208]	85
Fig. III.15. Distribution de taille déterminée par PCS ^[209]	86
Fig. III.16. L'absorbance des AuNPs greffées par mercaptoacétate de sodium ^[213]	86
Fig. III.17. Greffage de Mercaptoéthane sulfonate sur les AuNPs-MP ^[208]	87
Fig. III.18. Distribution de taille déterminée par PCS ^[209]	87
Fig. III.19. Le spectre UV-vis des AuNPs-MP greffées par MS ^[213]	88
Fig. III.20. Thiols hydrophiles utilisés ^[208]	90
Fig. III.21. Granulométrie laser des AuNPs ^[211]	91
Fig. III.22. Intensité des AuNPs par granulométrie laser ^[211]	91
Fig. III.23. Fonctionnalisation de l'AuNP par les trois thiols 10/10/20 ^[208]	92

Fig. IV.1. La multifonctionnalisation des AuNPs..... 96

Les tableaux

Tableau I.1. Les méthodes de synthèse et les agents d'encapsulation pour des AuNPs de taille du cœur variable ^[29] 19

Tableau. I.2. Les différences liées aux deux méthodes^[39]25

Tableau III.1. Etat de dispersion de solution d'AuNPs en fonction de la quantité de MP ajoutée. 79

Tableau III.2. Molécules thiolées greffées 79

Tableau III.3. Les caractéristiques des AuNPs greffées par les différents thiols 89

La liste des notations

AuNPs : les nanoparticules d'or.

AuNP : la nanoparticule d'or.

NP : la nanoparticule.

HAuCl₄: L'acide tétrachloroaurique.

BrTOA : Bromure de TétraoctylAmmonium.

AT : L'Acide Thiomaléique.

MS : le 2-Mercaptoéthane Sulfonate.

PEG : poly éthylène glycol.

Cyt c : Cytochrome c

MET : la Microscopie Electronique à Transmission.

METHR : la Microscopie Electronique à Transmission à Haute Résolution.

MEB : la Microscopie Electronique à Balayage.

AFM : la microscopie à force atomique.

UV-vis : la spectroscopie Ultra Violet-visible.

SIE : la spectroscopie d'impédance électrochimique.

XPS : la spectroscopie de rayons X des photoélectrons.

SED : spectroscopie d'énergie dispersive de rayons X.

FTIR : Infra-Rouge à Transformée de Fourier (Fourier Transformation Infra-rouge).

Zéta : l'analyse par le potentiel Zéta.

VC : voltamétrie cyclique.

DRX : la diffraction des rayons X.

DDL : la diffraction dynamique de la lumière.

AGT : l'analyse gravimétrique thermique.

SRMN : spectroscopie RMN.

TOC : tomographie optique de cohérence.

TPA : La tomographie photoacoustique.

MOF : la microscopie optique de fluorescence.

RPLS : résonance plasmonique localisée de surface.

RPS : résonance plasmonique de surface.

MTX : le méthotrexate.

HAP : Les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

LLC : leucémie lymphoïde chronique.

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène.

DEX : la dispersion d'énergie des rayons X.

Introduction
générale

Introduction Générale

Dans l'approche "micro", microchirurgie, micromécanique, micro-capteurs ou de microélectronique, les principes de fonctionnement des dispositifs restent identiques, seule l'échelle de grandeur passe du centimètre au micron ce qui permet déjà des avancées considérables. Plus récemment l'approche "nano" a vu le jour. Il s'agit alors de réduire encore plus la dimension des dispositifs à une échelle telle que leur fonctionnement est profondément modifié^[1]. Le problème alors n'est plus seulement d'ordre technologique, consistant à perfectionner des outils de fabrication à petite échelle, mais il associe le développement de tout un nouveau champ de connaissances, combinant plusieurs disciplines, dont le but est de comprendre les propriétés à l'échelle nanométrique. Cette démarche associant une technologie de pointe et une science des comportements à l'échelle de la maille atomique est communément désignée sous le terme de nanoscience^[2].

Ces comportements qui sont par ailleurs connus à l'échelle macroscopique, touchent aussi bien les domaines de nanoélectronique, nanomécanique, nanobiologie (ADN, protéines), nanochimie ou la chimie supramoléculaire (moléculaire), nanomédecine (médicament, une quantité biologique)^[3].

La conception, la synthèse, la caractérisation et l'application des nanomatériaux biologiquement synthétisés sont devenus une branche importante de la nanotechnologie. Les AuNPs ont trouvé l'utilisation dans des applications des sciences biomédicales, y compris et la livraison de médicaments, le diagnostic, l'imagerie tissus/tumeur, la thérapie photothermique et l'identification des agents pathogènes. Par conséquent, il ya un besoin croissant de développer des procédés respectueux de l'environnement pour la synthèse d'AuNPs sans utiliser de produits chimiques toxiques^[4].

La nanotechnologie est une zone florissante avec plusieurs domaines interdisciplinaires, tels que la médecine, l'électronique et biomatériaux. L'objectif à long terme de la nanomédecine est de révolutionner le système de soins de santé par la lutte contre les maladies mortelles dans des moyens plus efficaces. Les nanoparticules d'or sont à l'étude pour des applications biologiques en raison de leur biocompatibilité^[5].

Nous souhaitons élaborer des nanoparticules constituées d'un cluster inorganique, composé de plusieurs centaines d'atomes d'or organisés en réseau cristallin. Ce cluster est recouvert de petites molécules organiques fonctionnelles pouvant avoir de différentes fonctionnalisations et complémentaires. Ainsi des molécules stabilisantes empêchant l'agrégation et des molécules solubles permettent une bonne dispersion des nanoparticules en milieu physiologique.

L'objectif principal de ce travail, portera sur la stabilisation des AuNPs préparées par la méthode citrate en présence d'acide tannique, par la fonctionnalisation à l'aide de petites molécules organiques comportant un groupement thiol. Ces molécules sont susceptibles d'accroître la stabilité, la solubilité et donc de maintenir la dispersion des colloïdes. Pour cela, le mémoire est organisé en quatre chapitres :

Le premier chapitre résume les principales propriétés des nanoparticules d'or, (chimiques, optiques et biologiques, ect), et plus particulièrement les propriétés biologiques. Leurs différentes synthèses, leurs fonctionnalisations et leurs applications dans différents domaines. Et en fin, un résumé sur les travaux publiés récemment concernant les nanoparticules d'or.

Par la suite, le deuxième chapitre introduit les matériels utilisés et les techniques de caractérisation manipulés au laboratoire, il décrit les procédures expérimentales de la synthèse et la fonctionnalisation des nanoparticules d'or.

Le troisième chapitre présente l'ensemble des résultats expérimentaux de cette étude, les molécules greffées sont ainsi discutées en fonction des paramètres expérimentaux utilisés pour l'élaboration des nanoparticules d'or multifonctionnelles.

Ce manuscrit se termine par une conclusion synthétique résumant les résultats majeurs obtenus au cours de cette thèse et les perspectives que ces travaux permettent d'envisager pour une meilleure efficacité et pour une continuité.

Chapitre I

I. Introduction

Les objets de taille nanométrique définissent un domaine intermédiaire entre la molécule et le matériau massif, dans lequel peut apparaître de nouvelles propriétés physiques ne découlent pas simplement d'une réduction de taille. Les nanoparticules, généralement considérées comme des particules ayant une taille inférieure à 100 nm, présentent des propriétés tout à fait nouveaux ou améliorées par rapport à des grosses particules du matériau massif original, basé sur les caractéristiques spécifiques telles que la taille, la distribution, et de la morphologie^[2].

Les nanoparticules métalliques ont attiré les attentions bien plus encore dans électroanalyse en raison de leurs propriétés optiques uniques, catalytiques, et électriques^[3,4]. Ces exceptionnelles propriétés physico-chimiques dépendent essentiellement de leur taille et leur forme^[6]. Les nanoparticules métalliques, particulièrement les nanoparticules de métaux nobles, tels que l'or, l'argent et le platine, sont largement appliquées dans les produits qui sont directement en contact avec le corps humain, tels que les shampoings, savons, détergents, chaussures, produits cosmétiques, et la pâte dentifrice, outre les applications médicales et pharmaceutiques^[7]. L'or a une longue histoire d'utilisation. Le colloïdal d'or rouge a été utilisé comme médicament pour la revitalisation de la Chine et l'Inde^[8].

Les nanoparticules métalliques nobles les plus stables sont les nanoparticules d'or, elles sont utilisées de plus en plus dans nombreuses applications électrochimiques, elles ont la capacité d'améliorer la conductivité des électrodes et de faciliter le transfert d'électrons, donc l'amélioration de la performance analytique^[9-12]. Les AuNPs possèdent d'autres aspects fascinants, tels que la facilité de la préparation, l'assemblage de plusieurs types impliquant la science des matériaux et des applications pour l'électrocatalyse et les biocapteurs^[13-15].

Les AuNPs sont des assemblages de quarante atomes à trente millions d'atomes d'or de taille typiquement comprise entre 1 et 100 nm. Plusieurs ouvrages décrivent les voies d'obtention, les propriétés et les applications de tels matériaux. A ce jour, le domaine de la recherche, du développement de nouveaux protocoles pour la préparation d'AuNPs fonctionnalisées et de les utiliser pour la biodétection, se développe et devient actuellement un domaine de recherche actif^[14].

Une fois incorporées dans des matrices solides transparentes, les propriétés optiques non linéaires rendent les AuNPs attrayants pour les périphériques tels que le Switch optique ultra-rapide^[16]. D'autres applications potentielles de ces matériaux composites comportent des télécommunications optiques, stockage de données, l'informatique optique et de traitement de l'information^[17,18].

II. Les propriétés des nanoparticules d'or

Les AuNPs sont les plus largement étudiées en raison de leurs propriétés découvertes nouvellement ou mieux comprises, spécifiquement leurs propriétés optiques uniques accordables, qui peuvent être appliquées dans diverses applications telles que la détection et l'imagerie^[19]. En plus, les AuNPs sont des candidats intéressants pour la thérapie photothermique, le diagnostic et les applications de livraison des médicaments^[20-22].

II.1. Les propriétés optiques des nanoparticules d'or

III.1.1 Définition

Une caractéristique distincte des AuNPs est la couleur dynamique forte de la solution colloïdale qui est causée par l'absorption de surface de la résonance plasmonique^[23,24]. Ce pic plasmon dépend de la taille des particules, la forme, les propriétés diélectriques, la morphologie globale, la modification de surface, et l'indice de réfraction du milieu environnant^[25]. Pour les deux dernières décennies, de nombreuses recherches ont étudié les caractéristiques optiques des AuNPs de différentes tailles et formes, T.I. Abdullin et al. (2009)^[26], ont étudié les propriétés électrochimiques des AuNPs, ils ont mesuré le pic plasmon à différentes tailles 13, 35 et 78 nm (Fig.I.1).

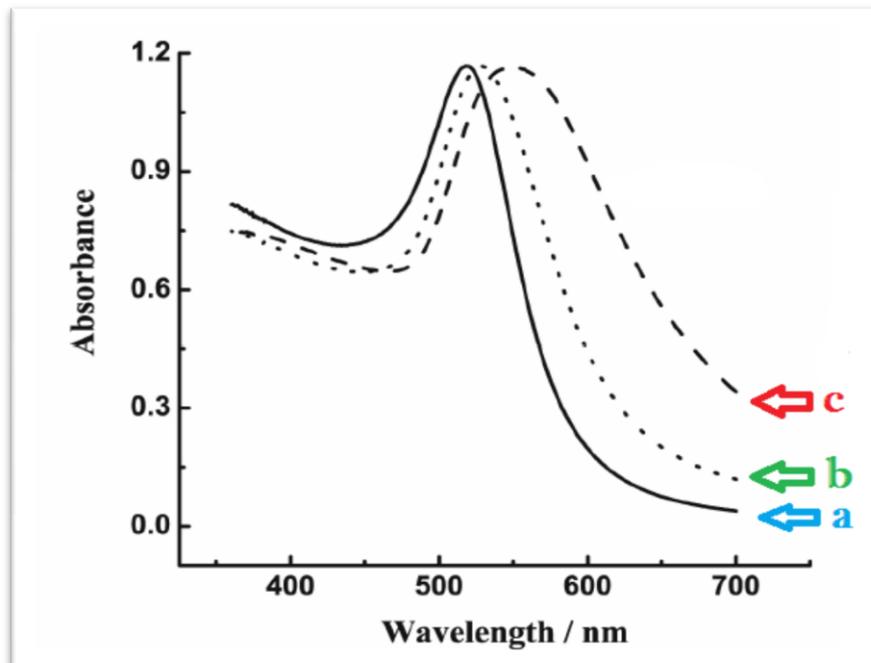


Fig. I.1. Le spectre d'absorbance optique des AuNPs sphériques pour des différentes tailles, a) 13 nm, b) 35 nm et 78 nm ^[26]

S. Zeng et al. (2011)^[25], ont pris différentes tailles 9, 22, 48, et 99 nm nanoparticules dans l'eau. Les pics plasmon sont 517, 521, 533 et 575 nm, respectivement (Fig.I.2).

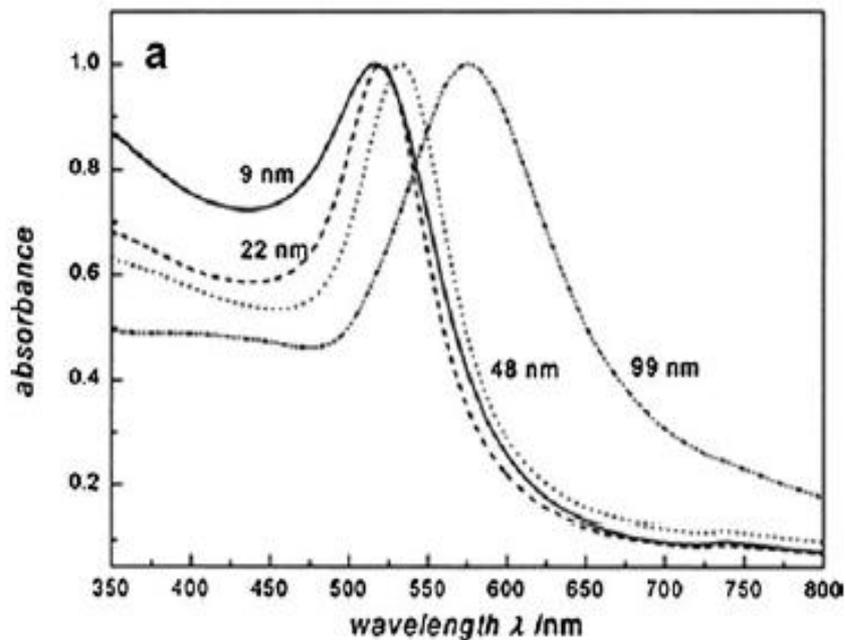


Fig. I.2. Le spectre UV-vis de différentes tailles des AuNPs dans l'eau ^[25].

II.1.2. Principe

L'origine de l'absorption de la lumière par des AuNPs est l'oscillation cohérente des électrons de la bande de conduction, les AuNPs soumises à un champ électromagnétique, elles rentrent en résonance, les électrons se mettent à osciller et à émettre de la chaleur. Cette résonance se fait à une fréquence du champ électromagnétique très spécifique; c'est le pic plasmon^[27].

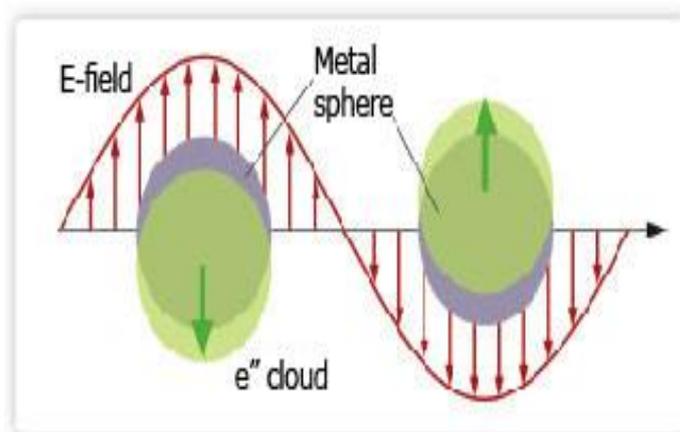


Fig. I.3. La résonance plasmonique des AuNPs^[27]

II.2. Les propriétés biologiques des nanoparticules d'Or

Dans les applications cliniques, les AuNPs peuvent avoir des avantages par rapport aux autres nanoparticules métalliques en termes de la biocompatibilité et non cytotoxicité^[28]. Elles fournissent des supports non toxiques pour la délivrance^[29], leur taille peut être facilement contrôlée pendant la synthèse et leurs surfaces peuvent être commodément fonctionnalisées avec différents types de molécules^[30,31] et peuvent spécifiquement interagir avec un système physiologique^[32,33]. Elles ont également été exploitées pour leur potentiel d'application dans l'hyperthermie des cellules cancéreuses^[34].

L'or est choisi pour les raisons suivantes^[35] :

- Il est stable dans un environnement physiologique,
- L'activité de sa résonance plasmonique de surface est bien connue,
- Il ne laisse aucune trace toxique,
- Il est biocompatible,
- Il n'a pas d'effet sur le système immunitaire,

- Il ne s'accumule pas dans les tissus sains.

II.3. Les propriétés chimiques des AuNPs

La réactivité chimique des AuNPs et leurs propriétés d'adsorption de molécules sont directement liées à la surface et en particulier aux différentes configurations possibles des atomes de surface d'une nanoparticule. L'or est très inerte chimiquement, il se corrode seulement dans l'eau régale ($\text{HNO}_3\text{-HCl}$) (ions nitrates fortement oxydants) pour former de l'acide chloro-aurique HAuCl_4 et il se dissout dans les cyanures.

En revanche, il interagit facilement avec les groupements thiols et amines de molécules. Les composés contenant du soufre, exemple Alcanethiol, dialcyle disulfure et dialcyle sulfures, ont une forte affinité à la surface de métal noble. La liaison du soufre sur la surface métallique est établie indépendamment de la matière et la taille des particules^[36]. Dans le cas d'alcanethiols, le mécanisme de liaison est considéré comme d'être une addition oxydante de la liaison S-H suivie par un atome d'hydrogène réductif éliminé, ce qui entraîne la formation d'une espèce thiolate^[37].

Lorsque la taille de la particule diminue, non seulement la proportion d'atomes de surface augmente par rapport aux atomes de volume, mais la proportion d'atomes de coin et d'arête augmente alors que celle d'atomes de plan diminue.

III. La synthèse des nanoparticules d'or

III.1. Introduction

L'adaptation de la morphologie de nanoparticules métalliques est très exigeante pour contrôler leurs propriétés et améliorer leur performance dans diverses applications, un certain nombre de méthodes de synthèse a été mis au point pour la préparation des nanoparticules avec une variété de formes, y compris les tiges, des prismes, des fils, et des disques^[38].

Des efforts importants ont été consacrés au cours des quarante dernières années à la fabrication des AuNPs avec des tailles monodisperses et contrôlées. Des AuNPs avec des différentes tailles de cœur sont préparées par la réduction du sel d'or en présence d'un agent stabilisant approprié qui empêchent l'agrégation des particules. Certaines méthodes communes de synthèse des AuNPs sont résumées dans le tableau (Tab I.1)^[29].

Tableau I.1. Les méthodes de synthèse et les agents d'encapsulation pour des AuNPs de taille du cœur variable ^[29]

La taille du cœur	Méthode de synthèse	Agent d'encapsulation
1 - 2 nm	La réduction d'AuCl (PPh ₃) avec le diborane ou borohydrure de sodium	Phosphine
1.5 - 5 nm	La réduction biphasique de HAuCl ₄ par le sodium borohydrure en présence d'un thiol	Alcanethiol
10 – 150 nm	Réduction nm de HAuCl ₄ avec du citrate de sodium dans l'eau	Citrate

III.2. La synthèse chimique

L'élaboration d'AuNPs peut être réalisée par diverses méthodes chimiques, physiques ou biologiques. La première synthèse décrite d'AuNPs fût reportée par Andreas Cassius en 1665 ^[38]. L'or métallique est dissout par l'eau régale (pour former des sels d'or (III)), puis la solution obtenue est réduite en présence d'étain, le dioxyde d'étain servant ici de stabilisant. La solution formée est d'ailleurs appelée le Pourpre de Cassius.

Depuis lors les synthèses publiées procèdent toutes suivant le même schéma général. Un précurseur d'or, au degré d'oxydation III le plus souvent, tel que HAuCl₄, est placé en milieu aqueux ou biphasique en présence d'un réducteur (citrate, NaBH₄, Sn dans le cas de Cassius, P dans le cas de Faraday...) et d'un agent qui servira à stabiliser les particules (citrate, amine, phosphine, thiol...). Donc toutes les approches pour préparer les colloïdes d'or stables impliquent la réduction d'un sel d'or en présence d'un stabilisant ^[39].

Parmi les méthodes chimiques de synthèse, deux méthodes sont apparues clairement comme les plus intéressantes et les plus répandues, la première est appelée "Brust", (la synthèse par la voie NaBH₄) et l'autre est dite "Turkevich" (synthèse par la voie citrate), par

le nom de leur concepteur. Ces deux méthodes menant à des nanoparticules aux caractéristiques différentes, la taille des nanoparticules est définie par les interactions entre les ligands d'une part et le métal d'autre part. Il nous a donc fallu choisir en fonction des applications visées. Dans notre étude, nous avons choisi la voie citrate pour la synthèse des nanoparticules d'or. Nous exposons donc ces deux méthodes et justifions les raisons de notre choix.

III.2.1. La synthèse par la voie NaBH₄

- Définition

Brust et al. (1994)^[40], ont découvert la synthèse des AuNPs par la voie NaBH₄ en deux phases, une technique simple pour la production de nanoparticules monodisperses stables, non pas en milieu aqueux mais en milieu organique, dans ou en dehors de solution. Son problème majeur est la présence possible de BrTOA comme une impureté dans les échantillons d'AuNPs^[41].

Il est possible de synthétiser en une étape des AuNPs greffées par un type de dérivé thiolé selon les réactions suivantes:^[42]

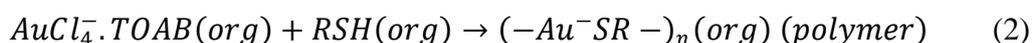
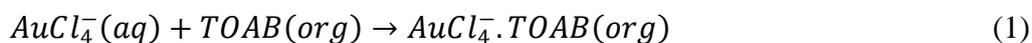


Fig. I.4. La synthèse des AuNPs par la voie NaBH₄^[39].

- Monocouche organique

La monocouche, protégeant les AuNPs synthétisées par la voie NaBH_4 , contient une importante quantité de bromure de tétraoctylammonium (BrTOA) qui peut considérablement affecter leurs propriétés, le sel d'ammonium quaternaire utilisé comme réactif de transfert de phase, pour intégrer l'ion métallique en une phase organique avant la réduction, est retenu comme une impureté persistante^[41].

Deux méthodes sont utilisées pour la séparation des tailles, la précipitation et chromatographie sont attendues pour une purification. Selon Murray et al. (2000)^[43], même après la précipitation répétée de thiol alcane entouré les nanoparticules, BrTOA a été retenu avec ténacité. C.A. Waters et al. (2003)^[41], ont décrit un protocole de purification simple et efficace. Les AuNPs obtenues ont été purifiées par l'extraction au Soxhlet, l'acétone est utilisée comme un solvant de nettoyage.

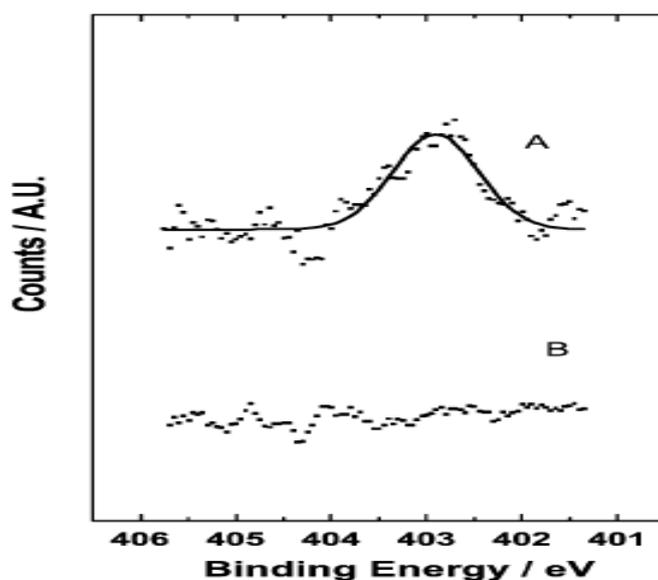


Fig. I.5. XPS pour les AuNPs, A avant et B après la purification^[41].

- Les AuNPs obtenues

La réduction du sel de tétrachloroaurate (4HAuCl_4) en présence d'un réducteur puissant conduit à la formation des AuNPs recouvertes d'une couche organique. Ces nanoparticules sont relativement monodispersées et leur diamètre moyen est de l'ordre de 5 nm. Elles sont parfaitement dispersables dans le méthanol et les solvants de polarité comparables, mais très peu dans l'eau^[39].

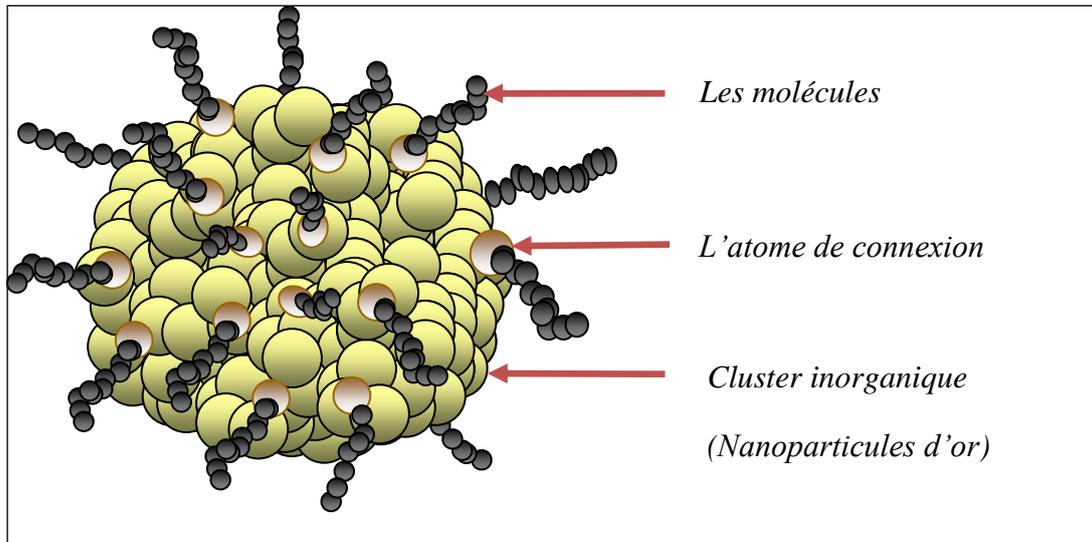


Fig. I.6. Les AuNPs obtenues par la voie NaBH_4 [39]

III.2.2. La synthèse par la voie citrate

- Définition

Cette méthode développée, par Turkevich en 1951, est basée sur la réduction de l'or sous forme HAuCl_4 (Au^{3+}) en Au^0 par le citrate de sodium, une méthode couramment utilisée et la plus souvent citée dans la littérature pour synthétiser une solution colloïdale d'AuNPs en milieu aqueux. Les AuNPs obtenues sont protégées à leur surface par les citrates qui empêchent l'agglomération (Fig.I.7). Cette stabilisation par les citrates est cependant fragile et ne permet pas le séchage et la redispersion [39].

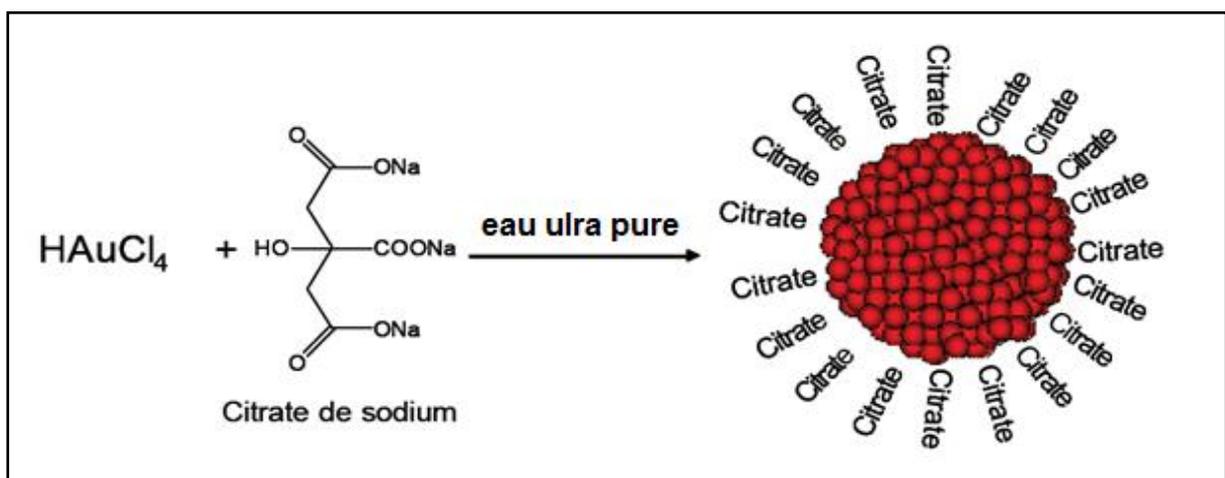


Fig. I.7. La synthèse d'AuNPs par la voie citrate [39].

Le citrate de sodium joue un double rôle :

- Il permet la réduction d' Au^{3+} en Au^0 .
- Il stabilise les AuNPs en s'adsorbant à leur surface créant ainsi une répulsion électrostatique qui empêche l'agrégation des nanoparticules entre elles.

Les nanoparticules synthétisées sont directement solubles dans les milieux aqueux, il n'est pas nécessaire de changer le solvant (une manipulation en moins par rapport à la synthèse de NaBH_4) ni de modifier la surface des nanoparticules pour améliorer la solubilité dans l'eau puisqu'elles sont déjà^[39].

- **La nanoparticule d'or obtenue**

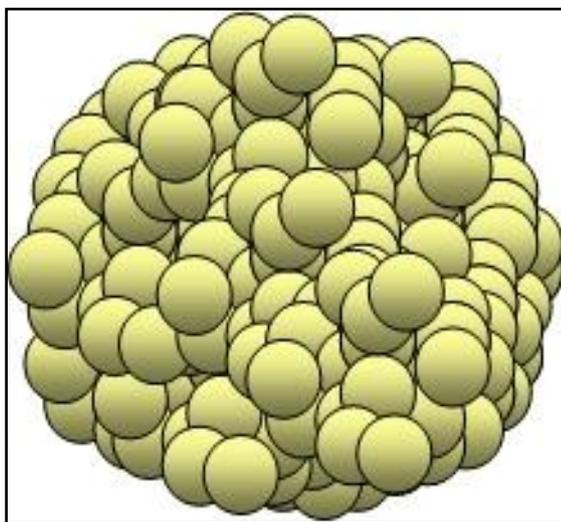


Fig. I.8. Les AuNPs nues obtenues par la voie citrate^[39].

III.2.3. La synthèse par la voie citrate en présence de l'acide tannique

De plus récentes recherches dirigées par J.W. Slot et al. (1981)^[44] ont permis l'accès à des AuNPs de taille inférieure à 10nm en mettant en présence de l'acide tannique (macromolécule) lors de la synthèse des AuNPs (Fig.I.9). Le diamètre final de la particule est inversement proportionnel à la quantité d'acide tannique utilisée. Cette méthode permet donc la préparation de solutions monodisperses de nanoparticules de taille très variable par simple modification du rapport acide tannique (réducteur rapide)/citrate de sodium (réducteur lent).

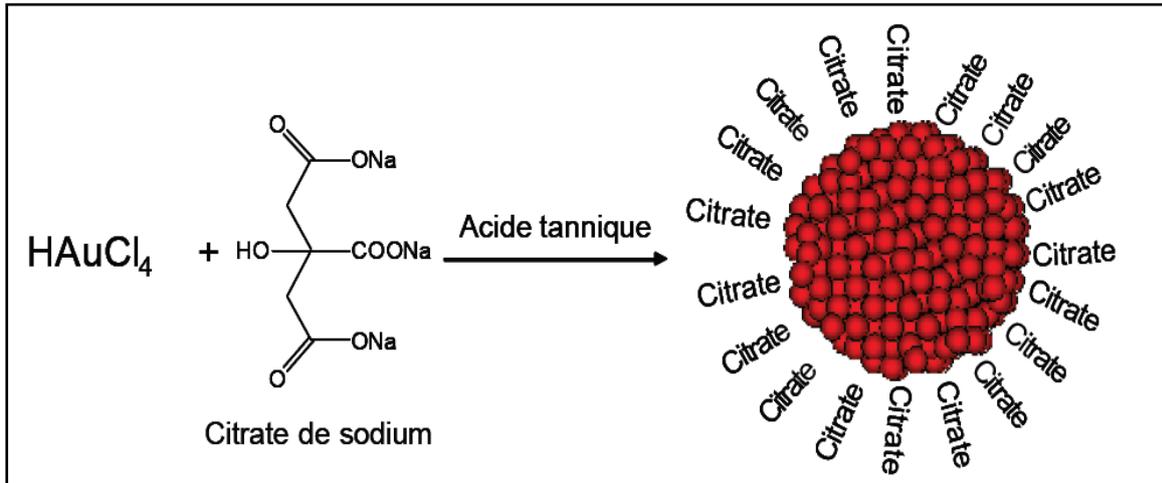


Fig. I.9. Synthèse d'AuNPs par la voie citrate /acide tannique^[39].

Selon J.W.Slot^[44], dans la synthèse d'AuNPs nues, l'acide tannique a un effet double :

- La taille des nanoparticules obtenues diminue de 15 nm à 3 nm lorsque la concentration d'acide tannique dans le mélange réactionnel augmente de 0.01 à 5 ml.
- Le temps de la réaction de formation des nanoparticules se traduit par un changement de coloration vers le rouge augmente lorsque la concentration de l'acide tannique diminue.

Cependant, les ions citrates possèdent des liaisons trop faibles avec l'or pour permettre l'isolement des AuNPs en tant que matériau solide. L'addition de phosphanes et de thiols, qui possèdent des liaisons plus fortes avec l'or, ont permis l'accès à des AuNPs isolables sous forme solide et redispersables dans les solvants appropriés.

- Comparaison des deux méthodes citées

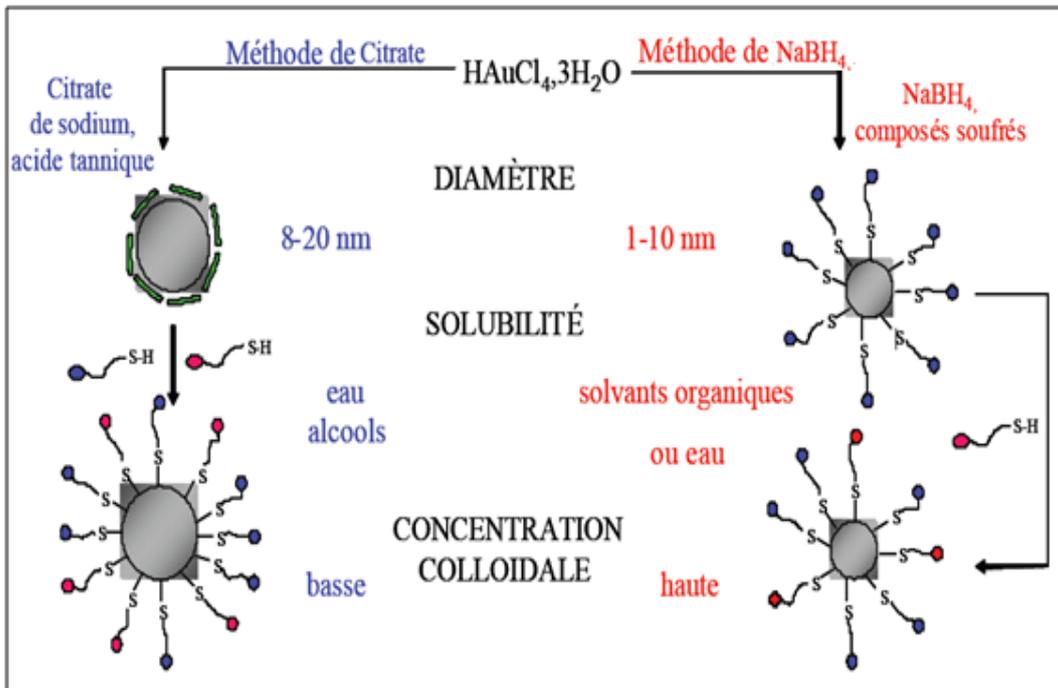


Fig. I.10. Schéma comparatif des méthodes «citrate» et «NaBH₄»^[39].

Tableau. I.2. Les différences liées aux deux méthodes^[39]

La méthode de NaBH ₄	La Méthode de citrate
<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de la taille et de la dispersion des particules. - Nombre de thiols introduit largement supérieur au nombre de sites accessibles - Synthèse dans le méthanol 500 mg de sel d'or HAuCl₄.3H₂O 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de la taille et de la dispersion des particules - Greffage de divers thiols en quantités ajustables - Synthèse en milieu aqueux - Solution diluée (10 mg de sel d'or HAuCl₄.3H₂O)

III.3. La Biosynthèse des nanoparticules d'Or

Les AuNPs ont trouvé l'utilisation dans des applications des sciences biomédicales, y compris et la livraison de médicaments, le diagnostic^[45], l'imagerie tissu/tumeur, la thérapie photothermique et l'identification des agents pathogènes^[46]. Par conséquent, il ya un besoin croissant de développer des procédés respectueux de l'environnement pour la synthèse d'AuNPs sans utiliser de produits chimiques toxiques.

Les stratégies conventionnelles synthétiques utilisées pour la production des AuNPs, par exemple la réduction des ions métalliques par l'intermédiaire de NaBH_4 ou le citrate. Ces protocoles de synthèse ne sont pas adaptés pour le chargement des particules sur des liposomes biofonctionnels. Le NaBH_4 est un agent toxique et un réducteur fort qui peut modifier des groupes biologiques fonctionnels. En outre, la température élevée nécessaire pour la méthode de réduction par la voie citrate détruit les liposomes^[47].

La conception, la synthèse, la caractérisation et l'application des nanomatériaux biologiquement synthétisés sont devenus une branche importante de la nanotechnologie^[48]. La synthèse bio-dirigée d'AuNPs est d'intérêt pour les biologistes, les chimistes et les scientifiques de matériaux semblables, Afin de trouver des méthodes écologiques de synthèse des matériaux inorganiques. Des plantes, des bactéries et des champignons ont été utilisées dans la biosynthèse d'AuNPs^[46]. Récemment, la synthèse d'AuNPs métalliques utilisant de sucres, macromolécules d'origine naturelles (acide fulvique, le chitosane et l'amidon) et les organismes vivants (champignons et les plantes) ont été rapportés^[49].

L. Caseli et al. (2009)^[49], ont utilisé un enzyme pour une synthèse verte des AuNPs. C'est une voie verte qui ne nécessite pas un agent réducteur toxique ou un détergent.

D. Philip et al. (2009)^[46], a utilisé le miel naturel - seul édulcorant de l'humanité depuis des siècles - pour une synthèse verte des AuNPs. L'éventuel agent réducteur est le fructose et les protéines présentes dans le miel sont responsables de la stabilisation.

T-K. Sau et al. (2009)^[47], ont chargé des liposomes par des AuNPs qui peuvent être des outils importants dans la biophysique et biochimique. Ils ont utilisé un procédé de

synthèse rapide, vert et dans une étape pour le chargement direct et contrôlé d'AuNPs sur des liposomes.

Y. Wang et al. (2009)^[48], ont réalisé une biosynthèse extracellulaire d'AuNPs en utilisant une plante coupe crânienne (plante entière séchée de *Scutellaria barbata* D. Don) comme agent réducteur.

J. Y. Song et al. (2009)^[7], ont utilisé des extraits de feuilles de deux plantes, *Magnolia Kobus* et *Diopyros kaki*, pour la synthèse respectueuse de l'environnement extracellulaire d'AuNPs métalliques. Des AuNPs stables ont été obtenues par la réduction d'une solution aqueuse de HAuCl_4 , les extraits de feuilles de plantes comme agents réducteurs. Cette synthèse se produit dans des vitesses de réaction plus élevées ou comparables à ceux de la synthèse de nanoparticules par des méthodes chimiques.

D.M. Chevrier et al. (2012)^[50], ont synthétisé et fonctionnalisé des AuNPs par des protéines fluorescentes telles que le lysozyme et l'albumine sérique bovine. C'est la Biominéralisation, un processus naturel dans lequel les organismes biologiques des espèces métalliques d'admission à la suite former des structures minérales.

IV. La fonctionnalisation des nanoparticules d'or

La synthèse des AuNPs portant la surface fonctionnelle est souhaitable dans le but de la manipulation de nanoparticules et de la construction des architectures fonctionnelles. Cette fonctionnalisation de la surface peut être accomplie au cours de la synthèse des AuNPs par l'addition d'un agent approprié à la réaction^[42]. Les AuNPs sont souvent entourées par une coquille de molécules de stabilisation, ces molécules stabilisatrices peuvent être remplacées par d'autres dans une réaction d'échange de ligand, avec une des extrémités de ces molécules, soit adsorbés ou chimiquement lié à la surface d'or^[51].

Il est possible d'ajuster les propriétés de surface des AuNPs en choisissant les molécules fonctionnelles^[52], les AuNPs avec des fonctionnalités spéciales peuvent être construites en utilisant des molécules thiols avec des groupes fonctionnels spéciaux comme ligand d'échange pour stabiliser les particules^[53].

Une série de fonctionnalisation des agents pour les AuNPs, a été récemment mis au point qui affichent un double rôle de l'agents réducteur efficace du sel d'or et de stabilisant,

en fournissant un revêtement robuste pour des AuNPs, dans une étape de réaction unique. Sept différents types de ces agents réducteurs/robage ont été étudiés à jour: micro-organismes et les bactéries, les extraits de plantes et des molécules physiologiques, les réactifs et les complexes métalliques inorganiques, des molécules organiques, des acides organiques et des sels, des liposomes, et les polymères^[54].

IV.1. La monofonctionnalisation

Le développement de nanoparticules monofonctionnelles représente une étape importante dans la recherche des nanoparticules. Leur importance fondamentale est que ces nanoparticules peuvent être maintenant traitées comme des molécules réelles pour réagir avec d'autres particules ou des produits chimiques pour former des nanoclusters avec des propriétés et structures bien contrôlées^[55].

La diversité fonctionnelle des monocouches peut être étendue à travers la formation de monocouches protégées mixtes qui peuvent être synthétisés directement ou par post fonctionnalisation des monocouches^[29].

IV.2 La multifonctionnalisation

La polyvalence des AuNPs est conférée par leur fonctionnalisation prête, généralement grâce à des liens thiol (posté vide)^[56]. Les groupements thiol dans un ligand à base thiol sont normalement utilisés pour attacher sur la surface des AuNPs par la formation de liaisons soufre-Au en raison de la forte affinité^[57], tandis que les groupes carboxyliques ou d'amine à l'autre extrémité des ligands de pointage à la solution sont utilisés comme groupes de jonction pour la fonctionnalisation.

En profitant de l'affinité particulière de l'or sous forme Au^+ (acide mou dans la théorie de Pearson) avec le soufre (base molle dans la théorie de Pearson), il est possible de greffer des dérivés thiolés sur les AuNPs par une liaison covalente assez forte^[58].

Nous avons choisi toute une série de composés thiolés afin de répondre aux spécificités de notre nanoparticule imposées par sa future application biomédicale :

- Mercaptoéthane sulfonate, ce composé permet d'améliorer la solubilité des AuNPs.
- L'acide thiomaléique permet une dissolution légère des AuNPs plus, son rôle protecteur à la surface des AuNPs.

- L'hydroxythiophénol (4-mercaptophénol): la possibilité de réactions de substitutions nucléophiles, ainsi qu'une fonctionnalisation ultérieure de notre nanoparticule.

V. La stabilisation

Dans certaines circonstances, les nanoparticules dans une dispersion colloïdale peuvent adhérer les unes aux autres et former des agrégats de taille de plus en plus grande qui se créent sous l'influence de la gravité d'où la nécessité d'un stabilisant^[39]. Les synthèses classiques d'AuNPs impliquent l'utilisation de stabilisants qui complexent la surface de ces objets^[38]. Le choix de ces ligands est crucial pour moduler les propriétés, tant volumiques (propriétés optiques, électroniques...) que de surface (catalyse). La plupart des ligands utilisés de façon commune (thiols, amines, phosphines...) sont des ligands que l'on dirait, avec un formalisme emprunté à la chimie de coordination, σ -donneurs. L'agent de fonctionnalisation de surface se fixe sur les nanoparticules, ce qui confère également une meilleure stabilité et permet un contrôle supplémentaire sur leur taille^[42].

Pourtant, les AuNPs peuvent être vues comme de gros clusters d'or 0, et donc comme des entités inorganiques riches en électrons. Qu'en serait-il alors de la stabilisation d'AuNPs par des ligands π -accepteurs ? L'or 0 moléculaire est en effet particulièrement instable^[44].

La stabilisation dans le temps et vis-à-vis de l'environnement nécessite le greffage de molécules hydrophiles afin d'éviter les agrégations irréversibles lors de la réaction de la fonctionnalisation. Les stabilisants choisis sont donc deux molécules thiolées porteuses de fonctions hydrophiles: le 2-mercaptoéthane sulfonate (MS) et l'acide thiomaléique (AT). Le MS et l'AT permettent tous deux d'améliorer la solubilité des AuNPs dans le milieu réactionnel aqueux grâce à leur caractère hydrophile. Ils possèdent aussi et surtout un rôle protecteur à la surface des AuNPs en évitant leur agrégation^[39].

VI. Les applications des nanoparticules d'or

VI.1. Les biocapteurs

Les capteurs chimiques et biologiques sans étiquette ont été largement étudiés en raison de leurs larges applications dans les évaluations de la contamination, le diagnostic médical^[59,60]. Des approches relativement simples pour construire des capteurs sans étiquette en prenant avantage des nanoparticules de métaux nobles ont été proposées. Ces capteurs ont été développés en utilisant des AuNPs et NPs d'argent en suspension dans une solution^[61,62].

Les AuNPs représentent une excellente nanoplatforme dans le développement de méthodes analytiques pour les biocapteurs^[62]. Elles peuvent être utilisées pour un large éventail d'applications de détection, allant de produits chimiques à l'échantillon biologique^[63-66]. Les AuNPs de petite taille sont biocompatibles, qui leur permettent largement utilisées comme base dans la modification de différents biocapteurs afin de promouvoir le transfert d'électrons direct de certaines petites molécules organiques^[54]. Le capteur peut prendre un certain nombre de configurations selon la cible désirée, l'application, et le type de technique de détection utilisée^[35].

VI.2. L'immobilisation des enzymes

Des études antérieures ont indiqué que des macromolécules biologiques telles que les enzymes peuvent généralement conserver leur activité enzymatique et électrochimique après avoir été immobilisés sur des AuNPs^[67,68]. Les méthodes relatives à l'immobilisation d'enzymes dans différentes matrices sont sans cesse développées, et chaque biocomposite a une application importante dans les analyses chimiques et biologiques. Le procédé d'immobilisation idéal ne devrait pas être cher, et être rapide, amicale à l'enzyme et applicable à une large gamme de biomolécules. En ce qui concerne la matrice utilisée pour l'immobilisation d'enzymes, une condition importante est qu'elle doit être biocompatible et inerte, elle ne devrait pas interférer avec la structure native de l'enzyme et ainsi compromettre son activité biologique^[69].

Le chitosane biopolymère est un type de matrice pour l'immobilisation d'enzymes avec des propriétés intéressantes qui incluent la haute perméabilité vers l'eau, une bonne adhérence, la non-toxicité et la biocompatibilité^[70-72].

VI.3. Les filtres Ultraviolets

Les filtres Ultraviolets (UV), des composés individuels ou des mélanges, coupent la lumière ultraviolette. Généralement, ces filtres sont utilisés dans les crèmes solaires^[73] pour protéger la peau ou dans la photographie^[74] afin de protéger le support d'enregistrement. La caractéristique essentielle de la composante active d'un tel filtre est d'absorber, partiellement ou totalement, le rayonnement UV et d'être transparent dans la gamme de lumière visible^[75,76]. La fonctionnalisation de cette composante par des AuNPs améliore l'effet du filtrage. F. Toadere et al. (2012)^[77], ont développé des filtres UV photochimique à base

d'AuNPs de diverses dimensions intégrées dans une matrice polymère. Ce filtre est capable de bloquer le rayonnement allant de 200 nm à 450 nm et révèle une bonne transmission dans le visible. En raison de leur preuve d'oxydation ainsi que leur réponse plasmonique, les AuNPs rendent très utiles pour des applications en optique et photonique.

VI.4. La catalyse

Les AuNPs immobilisées sur des supports appropriés ont attiré beaucoup d'attention en raison de leurs applications potentielles dans la catalyse^[78]. Une taille de particule suffisamment petite est préférable pour l'application de catalyse, les AuNPs d'un diamètre inférieur à 5 nm montrent une activité accrue dans l'oxydation du CO. Cependant, le comportement des catalyseurs réels dans industriellement conditions pertinentes continue d'être un domaine d'intérêt^[79].

Les nanoparticules d'or supportées sur le charbon actif étaient catalytiquement actif et sélectif pour l'oxydation aérobie de l'éthylène glycol pour produire glycolate, l'oxydation sur des catalyseurs d'or en phase liquide a été un thème émergent de recherche sur la catalyse. En particulier, les oxydations d'alcools comme le 1-phényléthanol à l'acétophénone et de glucose en gluconate, sont un groupe des réactions les plus étudiés pour catalyseurs d'or en raison de l'activité catalytique plus élevée, une meilleure sélectivité, et plus de stabilité que Pd et Pt catalyseurs^[80]. F. Zuo et al. (2008)^[81], ont utilisé les AuNPs fonctionnalisées par β -cyclodextrine pour l'augmentation de l'activité électrocatalytique envers l'acide ascorbique.

VI.5. La détection des métaux toxiques

La détection de métaux toxiques (Hg^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}) en solution est une application analytique possible des AuNPs^[82-85]. Les interactions avec les ions de métaux lourds peuvent être détectées par des changements dans l'absorption UV-Vis à cause de l'agrégation ou la chélation des nanoparticules. Les AuNPs peuvent servir de tests colorimétriques pour la détection de métaux toxiques. Plus récemment, les AuNPs recouvertes par des protéines et d'autres biomolécules ont également été utilisés pour la détection sélective des métaux^[50].

VI.6. L'immobilisation des nanoparticules d'or

Dans certaines de ces applications telles que les capteurs et les batteries solaires, il est nécessaire d'immobiliser des AuNPs sur des substrats solides afin de les stabiliser. Les méthodes pour immobiliser des AuNPs sont signalées à utiliser l'interaction électrostatique^[86] et des molécules de liaison tels que les thiols^[87] et des silanes^[88].

L'immobilisation des nanoparticules sur le substrat peut être obtenue par un procédé chimique^[89]. Récemment, il a été montré que les nanoparticules peuvent également être stable immobilisées par une méthode physique et utilisées pour l'application de capteurs. H.H. Chen et al. (2005)^[90], ont fabriqué un nouveau type de puce de capteur par l'immobilisation physique des AuNPs sur un film macroporeux de trois dimensions.

VI.7. La thérapie

Pour des applications biomédicales, les AuNPs ont été largement utilisées dans le domaine de l'ingénierie tissulaire, pour le diagnostic et le traitement de certaines maladies comme le cancer, et pour d'autres applications biomédicales comprennent l'administration ciblée de médicaments et l'imagerie, hyperthermie, magnéto-transfections, la thérapie génique, cellules souches suivi, le suivi moléculaire et cellulaire, les technologies de séparation magnétique (séquençage rapide de l'ADN), et la détection du foie et des métastases dans les ganglions lymphatiques^[91].

VI.7.1. La vectorisation des médicaments

Le ciblage des AuNPs doit être perfectionné pour qu'elles se fixent effectivement prioritairement dans les cellules malignes d'où la nécessité d'une vectorisation des médicaments. La vectorisation est un phénomène qui consiste à administrer des médicaments directement à la cellule malade afin d'éviter de faire subir l'action de ce médicament à toutes les cellules du corps humain^[82]. Elle correspond au transport des molécules actives jusqu'à leur cible biologique. Ce procédé totalement révolutionnaire pourrait permettre le développement d'une nouvelle manière pour traiter le cancer par une méthode relativement douce et surtout sélective. Cette technique permet de cibler les traitements mais aussi de réduire les concentrations au niveau des organes cibles et donc aussi réduire la toxicité de certains médicaments anticancéreux par exemple^[54].

Aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique si la molécule biologiquement active qu'il refferme n'est pas capable de franchir les barrières biologiques qui séparent le site administration du site d'action^[61]. Les barrières à traverser sont des systèmes très complexes faisant intervenir plusieurs éléments comme la membrane cellulaire, les barrières mécaniques ou physico-chimiques et les barrières enzymatiques. Certaines molécules sont inefficaces car elles ne diffusent pas spontanément à l'intérieur de la cellule alors que leur thérapeutique est à localisation intracellulaire.

Le nanovecteur est l'élément transportant la molécule médicamenteuse. Son rôle est de protéger la molécule thérapeutique des attaques causées par les anticorps humains mais aussi de cibler l'endroit où cette molécule ira se fixer. Son site d'action peut être de différentes natures: cellulaire, subcellulaire ou encore tissulaire. Le fait de diminuer significativement la dose de médicament administrée et de cibler les cellules atteintes sont les grands avantages de cette méthode^[79].

VI.7.2 La livraison des médicaments et des biomolécules

Les nanomatériaux ont attiré l'attention importante en raison de leurs applications potentielles dans l'administration de médicaments, la détection, l'imagerie et de la chimiothérapie^[92]. Particulièrement pour la livraison de médicaments, des polymères^[93], les dendrimères^[94], les liposomes^[95], les nanotubes^[96], les nanotiges^[97] et les NPs métalliques sont largement explorées. Parmi la grande diversité des nanoparticules, l'oxyde de fer et les AuNPs sont les plus intensivement étudiés^[98]. Les AuNPs sont apparues comme candidat intéressant pour la livraison de diverses charges utiles dans leurs objectifs^[99,100]. Les charges pourraient être des petites molécules de médicaments ou grosses biomolécules comme les protéines^[101], ARN^[102] et ADN^[29].

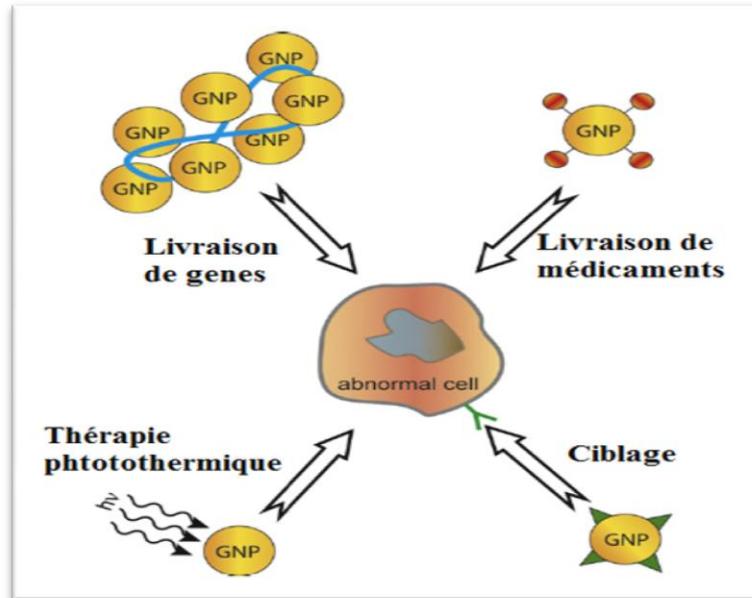


Fig. I.11. Diverses applications des AuNPs dans la thérapie^[29].

Dans la structure des AuNPs fonctionnalisées, le noyau est l'AuNP, elle donne la stabilité au cluster, tandis que la monocouche, entourée d'elles, permet un réglage des propriétés de surface telles que la charge et l'hydrophobie. P. Ghosh et al. (2008)^[29], ont utilisé des AuNPs, fonctionnalisées avec des thiols, pour la délivrance de médicaments. Une caractéristique supplémentaire intéressante d'AuNPs est leur interaction avec les thiols, fournit un moyen efficace et sélectif de libération intracellulaire contrôlée.

Plusieurs groupes de recherche ont fabriqué des systèmes de livraison basés sur les AuNPs portant des groupements fonctionnels dans leurs monocouches, fixés sur les thiols. Une grande variété de monocouches protégées le cluster peuvent être formées rapidement et de façon évolutive en utilisant le protocole développé par Brust et al. (1994) (Fig. I.12)^[103].

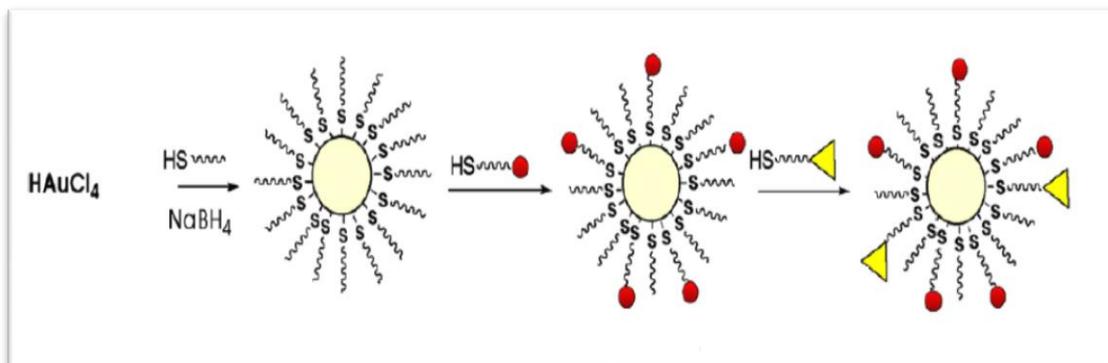


Fig. I.12. Formation des monocouches fonctionnelles^[103].

VI.7.3 Les agents de destruction (La radiothérapie)

En raison de l'échauffement localisé se produisant sous l'action d'une irradiation magnétique, les AuNPs pourraient être à même de tenir le rôle des agents de destruction capables de détecter et de détruire sélectivement des cellules malignes^[104]. L'utilisation de molécules polyfonctionnelles possédant non seulement un site de reconnaissance spécifique des cellules malignes mais permettant également leur destruction sélective semble être une alternative très intéressante.

X. Jurvilliers et al. (2002)^[105], ont élaboré de nouveaux agents anticancéreux constitués d'assemblages hybrides organique/inorganique capables de détecter et de détruire sélectivement des cellules cancéreuses. La partie organique comporte l'acide folique capable de se lier à des cellules épithéliales mammaires, ovariennes et colorectales par le biais de liaisons covalentes. L'unité inorganique est, quant à elle, composée de nanoparticules d'or. Le lien entre ces deux entités est assuré par un aminothiols jouant le rôle d'espaceur. Après endocytose, une vibration de la nanoparticule d'or sous l'action d'un rayonnement électromagnétique pourrait permettre la destruction de la cellule cancéreuse reconnue par l'acide folique.

Le traitement des tumeurs par l'exposition à des radiations, utilise des rayons X ou le proche infrarouge pour brûler le cœur de la cellule cancéreuse. Les AuNPs injectées dans les tumeurs, et sous l'irradiation, chauffent et cuisent littéralement les cellules environnantes. C'est un traitement jugé assez efficace, il guérit environ 30% des cancers. Les principales contraintes sont :

- Atteindre les cellules cancéreuses, plus la tumeur est logée profondément dans le corps plus la machine doit être puissante,
- Diriger les rayons de façon très précise pour ne pas endommager les cellules saines, les cellules saines sont cependant capables de se régénérer si elles sont atteintes brièvement.

La radiothérapie est un outil important, mais contrebalancé par le fait qu'elle induit également des dommages dans les tissus sains. La nanotechnologie pourrait ouvrir une nouvelle possibilité de diminuer ces effets secondaires, des AuNPs pourraient être utilisés comme radio-sensibilisants. Le rôle des protéines dans les processus menant à la mort de cellules ne peut pas être négligé, leur radio-sensibilisation par AuNPs est de grand intérêt.

C'est particulièrement vrai dans le cas de la protéine humaine centrin2, qui a été proposée pour être impliquée dans des processus de réparation d'ADN ^[101].

Les avantages des AuNPs:

- Elles ne laissent aucune trace toxique,
- Elles n'ont pas d'effet sur le système immunitaire contrairement à la chimiothérapie.
- Elles ne s'accumulent pas dans les tissus sains et le laser ne détruit pas non plus les tissus sains, ce qui rend cette nouvelle technique très intéressante.

VI.7.4 Les agents d'interruption vasculaire

La recherche préclinique a établi que la combinaison de divers agents d'interruption vasculaire des tumeurs avec à la radiothérapie aboutit à des améliorations conséquentes du traitement du cancer ^[106-112]. Ces agents provoquent l'arrêt vasculaire conduisant à une nécrose étendue dans la région centrale de la tumeur, avec une réduction inhérente ou l'élimination de mal oxygéné et donc des cellules néoplasiques radiorésistantes ^[113-115]. L'application pratique de ces agents reste limitée par la toxicité systémique et les effets secondaires rapportés dans les essais cliniques ^[116].

Conscient de ce problème, la possibilité d'utiliser des nanoparticules d'or, qui sont relativement non toxique ^[117], comme des agents d'interruption vasculaire pendant la radiothérapie a été explorée dans études récentes ^[118,119].

W. Ngwa et al. (2012) ^[120], ont utilisé la microdosimétrie théorique au niveau subcellulaire pour estimer l'augmentation de dose pour des noyaux des cellules tumorales endothéliales. Les AuNPs attachées à la surface extérieure de la cellule de l'endothélium vasculaire, ciblent l'endothélium tumoral, au cours de la curiethérapie. Les résultats confirment le potentiel de développement de l'application combinée des AuNPs comme agents d'interruption vasculaire pendant la radiothérapie, avec l'avantage d'une toxicité limitée aux tissus sains.

VI.7.5 Les capteurs de fluorescence

Les propriétés utiles des nanomatériaux tels que la taille, semblables à des composants cellulaires et des macromolécules, peuvent faciliter leur utilisation en médecine pour la détection des structures biologiques et des systèmes de manipulation et de fonctions

cellulaires^[121]. La nanotechnologie cherche des solutions afin de franchir les limites actuelles de l'imagerie biomédicale et les applications de détection analytique. Les nanomatériaux fluorescents aident à l'avance de telles applications. Les AuNPs stabilisées par des protéines, sont des candidats potentiels pour les agents d'imagerie et de capteurs de fluorescence sensibles en raison de leur biocompatibilité et de la photoluminescence intense. L'étude des interactions protéine-nanocluster d'or est évidemment un domaine qui évolue rapidement dans les nanotechnologies. Plusieurs protéines et d'autres biomolécules sont des bons agents stabilisants pour le nanocluster d'or en produisant des produits très stables avec prometteuses applications émettrices de lumière^[122].

M. Daniel et al. (2012)^[56], ont synthétisé des AuNPs fonctionnalisées par des protéines fluorescentes. Ces nouveaux bio-nanohybrides sont un nouveau système attrayant qui reste à explorer dans de nombreux aspects, notamment la détermination de la structure locale de nanocluster d'or et l'amélioration des rendements quantiques. Le réglage finement des propriétés optiques améliore l'imagerie de fluorescence et d'autres applications du nanocluster.

VI.7.6. Les agents de contraste

L'imagerie par fluorescence avec la lumière proche infrarouge est une des technologies d'imagerie la plus courante dans l'imagerie des tissus. Plusieurs types de nanomatériaux avec des propriétés optiques spécifiques ont été synthétisés pour l'imagerie des tissus^[123-125]. Les nanotiges d'or ont de nombreuses applications : tomographie^[134] photoacoustique, la thérapie photothermique^[126].

Les AuNPs fonctionnalisées par des fluorophores peuvent fournir trois types d'informations^[127] :

- Elles donnent le signal de fluorescence, qui peut être utilisé dans l'imagerie de fluorescence.
- Le signal Raman exalté peut également être utilisé pour imager les tubes de nanoparticules à l'intérieur.
- La propriété d'absorption présente un autre type d'information pour l'imagerie des tissus.

La reconstruction du coefficient d'absorption est très utile dans la détection des tumeurs. Mais la difficulté du diagnostic du cancer de stade précoce est le faible contraste de

l'absorption entre les tissus anormaux et normaux. En utilisant les avantages de la bonne biocompatibilité et la propriété d'absorption élevée d'AuNPs fonctionnalisées, les colorants revêtues les AuNPs seront un outil pour le diagnostic du cancer^[128].

F. Cai et al. (2011)^[129], ont fonctionnalisé des AuNPs en fixant sur la surface deux types de colorants (fluorophores) avec des spectres Raman riche. Ces nanoparticules fonctionnelles pourraient être utilisées comme des marqueurs de la multimodalité pour les applications de la bioimagerie.

Comme le nombre d'agents de contraste intrinsèques pour l'imagerie trouvés in vivo est limité, une variété d'agents de contraste exogènes ont été développés pour élargir l'objectif de la photoacoustique, qui comprend les colorants fluorescents de la proche infrarouge (vert indocyanine)^[129-132], les nanotubes de carbone^[142] et des nanoparticules métalliques^[133-138]. L. Chen et al. (2010)^[139], ont synthétisé des nanotubes d'or recouverts par la silice amorphe, pour améliorer la stabilité de l'agent de contraste et améliorer la perte d'efficacité lors de l'induction d'ondes photoacoustique.

VI.7.8 La cytotoxicité des nanoparticules d'or

Les AuNPs sont actuellement exploitées en imagerie, la biodétection, la livraison, le gène et la toxicomanie. En fonction de leur structure et leurs propriétés physico-chimiques, les nanomatériaux peuvent provoquer des effets néfastes sur la santé. En raison de la stabilité chimique de l'or, les AuNPs devaient être biocompatibles. En revanche, il ya eu des rapports montrant que les AuNPs endocytose peut avoir des effets cytotoxiques^[140]. R. Rudolf et al. (2012)^[141], ont étudié la cytotoxicité des différentes fractions d'AuNPs préparées par une nouvelle technologie, la pyrolyse de spray ultrasonique à partir de déchets d'or.

Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'AuNPs comme traceurs en imagerie biomédicale et des tests diagnostiques ou des transporteurs pour la livraison de médicaments ou de biomolécules peut être dangereuse pour la santé. D'autre part, l'effet cytotoxique des AuNPs pourraient être souhaitable si ces matériaux sont conçus pour le traitement des tumeurs malignes ou de la suppression de l'inflammation et la réponse immunitaire dans les maladies inflammatoires chroniques^[142-144].

VII. Les revus bibliographiques

X. Jurvilliers et al. (2002)^[105], ont élaboré de nouveaux agents anticancéreux. Ils ont fonctionnalisé des AuNPs par l'acide folique qui reconnu par la cellule cancéreuse. La synthèse des AuNPs de taille nanométrique et de distribution homogène, est faite à l'aide des deux méthodes basées sur la réduction chimique. Deux sels d'or (III), $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ et AuBr_3 , ont été réduits en or (0) à l'aide de citrate et de borohydrure de sodium. Les méthodes de caractérisation sont MET, MEB et P.C.S. Quelle que soit la méthode de réduction utilisée, les AuNPs possédant les mêmes caractéristiques. L'emploi de citrate de sodium permet la préparation de nanoclusters d'or de taille moyenne voisine de 20 nm alors que l'utilisation de NaBH_4 conduit à des particules de taille moyenne voisine de 5 nm.

H. Rensmo et al. (2002)^[36], ont étudié le dodécane-thiol recouvrant les nanoparticules Ag et Au en utilisant le rayonnement synchrotron basé sur la Spectroscopie photoélectrons. Les AuNPs ont été préparées par la voie NaBH_4 , leur diamètre est entre 2 et 4,2 nm. Les méthodes de caractérisations sont MET, XDR, SAXS, NMR spectroscopie et analyse élémentaire. Les mesures du niveau d'énergie du vide ont indiqué des différences liées à l'échelle nanométrique de la matière. La liaison du soufre sur la surface métallique est établie indépendamment de la matière et la taille des particules. Le transfert de charge dû à la liaison est différent en comparant matériau Au avec matériau Ag. Spécifiquement, une caractéristique à basse énergie de liaison (environ 2 eV) contre le niveau de Fermi a été interprétée comme lien de métal-soufre.

La monocouche, protégeant les AuNPs synthétisées par la voie NaBH_4 , contient une importante quantité de bromure de tétraoctylammonium (BrTOA) retenu comme une impureté persistante qui peut considérablement affecter leurs propriétés. C.A. Waters et al. (2003)^[41], ont décrit un protocole de purification simple et efficace. Ils ont synthétisé des AuNPs par la voie NaBH_4 . Ils ont utilisé pour la caractérisation XPS. Les AuNPs obtenues ont été purifiées par l'extraction au Soxhlet, l'acétone est utilisée comme un solvant de nettoyage.

N. L. Swanson et al. (2003)^[143], ont présenté une méthode pour déterminer l'extinction totale de la lumière laser dues à des modes des excitations des plasmon de surface dans les nanoparticules d'or, même pour des très grandes concentrations de particules. Les tailles des AuNPs utilisées sont $9.7 \text{ nm} \pm 10\%$, $59.8 \text{ nm} \pm 20\%$ et $250 \text{ nm} \pm 20\%$ respectivement. La

méthode utilise le paramètre d'efficacité Q dans la théorie de Mie pour la diffusion et l'absorption d'une particule simple, un paramètre d'extinction une simple particule. Ils ont montré que l'épaisseur optique peut s'exprimer en termes du paramètre Q d'extinction de Mie. Le paramètre d'extinction de Mie et l'épaisseur optique dépendent de la taille des particules, l'indice de réfraction de la particule et le milieu. L'indice de réfraction de l'or diffère de celle de l'oxyde d'or ou de chlorure d'or, par conséquent, les impuretés dans l'échantillon peut être facilement détectée, à condition que le diamètre des particules (ou de distribution) et l'indice moyen sont exactement connus.

X. Zhong et al. (2004) ^[144], ont introduit une approche simple et polyvalente pour la fabrication d'un biocapteur de glucose immobilisé sur un substrat d'or par l'autoassemblé de réseau de deux dimensions de 3-mercaptopropyl triméthoxysilane, les AuNPs et l'oxydase glucose. Ils ont utilisé, pour la caractérisation, SIE, MET et VC sous l'influence des paramètres analytiques, tels que le pH et la température. Les AuNPs ont été préparées par la voie citrate et leur taille estimée par la MET était 16nm. Les AuNPs peuvent être facilement assemblées en réseau de 2D et l'enzyme est fortement lié aux nanoparticules. Bien que les AuNPs aient un faible effet sur l'activité enzymatique, les nanoparticules à l'intérieur du réseau et sur la surface augmentent la surface de l'électrode, ce qui augmente le chargement enzymatique. Le biocapteur de glucose obtenu a une sensibilité et une stabilité élevées. Ces biocapteurs sont faciles à fabriquer et sont stables avec une utilisation prolongée.

X. L. Luo et al. (2004)^[70], ont fabriqué un biocapteur ampérométrique pour la mesure quantitative du glucose. IL est basé sur un biocomposite homogène et facile à préparer. Ils ont utilisé un procédé de dépôt électrochimique pour la préparation du biocomposite qui est composé de chitosane, des AuNPs, et un enzyme proposé. Les AuNPs ont été préparé par la voie citrate, et la leur taille estimée par MET est 17nm. Le modèle d'enzyme a été immobilisé avec succès sur les électrodes d'or par cette procédure en une étape, il fournit un environnement biocompatible pour l'enzyme afin de résister considérable aux pH dur et les conditions de température. Les AuNPs incorporées peuvent à la fois à améliorer la stabilité de l'enzyme immobilisé et faciliter l'oxydation du peroxyde d'hydrogène à l'électrode. Les excellentes caractéristiques et les performances du biocapteur proposé, comme limite de détection basse, temps de réponse rapide, et une bonne stabilité, montrent que ce biocomposite déposé électrochimiquement est approprié pour l'immobilisation d'enzymes et de la construction biocapteur.

H. Chen et al. (2005)^[145], ont fabriqué un biocapteur construit à base des AuNPs mises sur un film d'une structure tridimensionnelle. Les AuNPs peuvent être immobilisées sur la surface du film poreux par un simple procédé physique. Les méthodes de caractérisation sont SEM et UV-vis. La surface de résonance plasmonique localisée des nanoparticules immobilisées changent avec le milieu d'infiltration à l'intérieur de vide du film et les composés adsorbés en surface. Ce type de puce de capteur peut être utilisé comme un biocapteur pour la détection en temps réel de la réaction immunologique.

Y. Bai et al. (2006)^[146], ont construit, en utilisant une technique ionique autoassemblée couche par couche, une superstructure 3D par le biais de diazo-résine et le citrate encapsulé les AuNPs qui ont été préparées par la voie citrate, leur diamètre est 12 nm. Ils ont utilisé comme méthodes de caractérisations UV-vis, FTIR, VC et SIE, XPS, et AFM. Le procédé de dépôt est progressif et uniforme. Les résultats montrent que le cluster du colloïdal d'AuNPs est très stable et peut être conservé pendant une longue durée.

Immunomarquage corrélative multiple permet colocalisation des espèces moléculaires pour l'observation séquentielle du même échantillon à la microscopie optique (MO) et la microscopie électronique (ME). I.K. Kandela et al. (2007)^[147], ont utilisé des anticorps primaires conjugués à des particules métalliques colloïdales (l'or et le palladium) en tant que rapporteurs pour ME et les fluorophores attachés à des anticorps secondaires en tant que rapporteurs pour MO. Les AuNPs ont été obtenues par la réduction du sel HAuCl_4 par le phosphore blanc, leur diamètre moyen est 6 nm. Les techniques de caractérisation sont MET, et MOF. Lorsque des particules métalliques colloïdales et les fluorophores ont été conjugués à des anticorps primaires, le degré d'extinction est pratiquement de 100% et dépend du diamètre des particules métalliques colloïdales. En augmentant la distance entre les fluorophores et des particules métalliques colloïdales, l'extinction est réduite. Des particules métalliques de grandes tailles montrent une grande extinction lorsque le fluorophore est conjugué à l'anticorps secondaire.

P. Ghosh, et al. (2008)^[29], ont utilisé des nanoparticules d'or, fonctionnalisées avec des thiols, pour la délivrance de médicaments. Leur taille varie entre 1,5 et 6 nm. La réduction du sel AuHCl_4 est faite par NaBH_4 en présence d'un thiol approprié. Une caractéristique supplémentaire intéressante de AuNPs est leur interaction avec les thiols, fournir un moyen efficace et sélectif de libération intracellulaire contrôlée.

Y. Wang et al. (2008) ^[148], ont construit un nouveau biodétecteur ampèremétrique de glucose, basé sur l'immobilisation de glucose oxydase sur une électrode vitreuse de carbone. Les AuNPs obtenues par la voie citrate, ont un diamètre moyen de 20 nm. Ils ont utilisé pour la caractéristique VC et MEB. Cette électrode représente une grande stabilité, une bonne sensibilité et une excellente sélectivité, avec un temps de réponse rapide.

Q. Wei et al. (2008) ^[149], ont effectué une modification extérieure de l'itinéraire de passivation pour contrôler la distribution d'AuNPs dans l'organo-silice mésoporeux périodiques (OSMP). Ils ont mélangé NH₂-OSMP, C₁₈TMS-OSMP et NH₂-C₁₈TMS-OSMP avec la solution aqueuse HAuCl₄.4H₂O respectivement. Ils ont utilisé pour la caractérisation MET, SMET, et MEB et UV-vis. Une adsorption importante du complexe (HAuCl₄)⁻ est estimée par le changement de la bande d'absorbance dans le spectre UV-vis ou dans la variation de couleur de la solution. La passivation externe vise à prévenir la formation de grosses particules d'or agrégées sur la surface extérieure. Les AuNPs confinées dans OSMP présentent des bonnes propriétés catalytiques dans la réduction du bleu de méthylène de colorant avec NaBH₄ comme agent réducteur.

S. H. Lee et al. (2008)^[103], ont développé des AuNPs modifiées chimiquement avec des groupes amine primaire, mis comme véhicules de livraison intracellulaires pour des petits interférents ARN thérapeutiques. Ils ont synthétisé les AuNPs par la voie citrate, leur diamètre moyen est 15nm. Ils ont démontré l'applicabilité des AuNPs fonctionnalisées par des amines pour une délivrance intracellulaire d'ARN. Ces AuNPs peuvent interagir avec le PEG conjugué ARN via des interactions électrostatiques pour former des complexes polyélectrolytes de taille nanométrique. La présence des chaînes de PEG a amélioré la stabilité de la dispersion des complexes de polyélectrolytes en les protégeant de l'agrégation incontrôlable. Ces nouvelles AuNPs seraient potentiellement appliquées en tant que système utile pour la délivrance d'ARN.

→G. H. Jeong et al. (2008)^[6], ont utilisé la voie citrate pour la synthèse des AuNPs avec une légère modification, ils ont utilisé l'hydrazine comme agent réducteur et le citrate comme agent stabilisant. Ils ont obtenu des AuNPs multibranchées à haut rendement avec un diamètre moyen de 30 nm dont la taille peut être commandée en faisant varier les quantités de l'hydrazine. Les méthodes de caractérisation étaient UV-vis, MET, la diffraction des rayons X, spectromètre Raman. Les AuNPs synthétisées ont des propriétés structurales et optiques

uniques, ils trouveront des applications comme matériaux pour la fabrication de nouvelles nanostructures et les capteurs optiques avec une grande efficacité.

L. Zhu et al. (2008)^[150], ont préparé des supports minéraux argileux des groupes de smectite et la sépiolite-palygorskite pour des AuNPs par adsorption de le précurseur cationique d'or Au. Les méthodes de caractérisation, pour ces catalyseurs potentiels d'or, sont l'analyse gravimétrique thermique, la diffraction des rayons X, MET, METHR et spectroscopie l'énergie de rayons X dispersive de (SED). Le diamètre moyen des AuNPs supporté sur la sépiolite et la montmorillonite est inférieur à 5 nm. L'augmentation de la quantité de précurseurs d'or résulte dans l'agglomération des AuNPs. Un organosilane fonctionnalisé sépiolite a également été utilisé comme support pour obtenir des AuNPs très dispersées sur les surfaces minérales modifiés, avec la distribution de taille étroite et une taille moyenne de 2,7 nm.

E. Brun et al. (2008)^[102], ont mesuré pour la première fois la dégradation de la protéine humaine centrin2 dans une solution colloïdale d'or une fois soumis aux rayons X. Les AuNPs ont été synthétisées par la voie citrate, leur diamètre est de $37,5 \pm 5,6$ nm. Ils ont prouvé que la dégradation induite de la protéine humaine centrin2 est 1.5 fois augmenté en présence des AuNPs, quoiqu'aucun lien covalent n'existe entre la protéine et les AuNPs.

T. Ishida et al. (2008)^[81], ont déposé des AuNPs directement sur les résines échangeuses d'ions en réduisant HAuCl_4 par NaBH_4 ou par une amine de surface et des groupes d'ammonium dans les ion-échangés de résines. Le cluster présent de bonnes performances catalytiques pour l'oxydation du glucose et du phényléthanol, en phase liquide. Les échangeurs d'anions de Résines sont des supports utiles non seulement pour stabiliser AuNPs, mais aussi pour les promus de base des réactions telles que l'alcool et l'oxydation du glucose, conduisant à des processus chimiques respectueux de l'environnement qui ont besoin ni de l'addition de bases, ni la neutralisation par les acides.

L'agrégation et la dispersion des nanoparticules colloïdales est l'un des enjeux clés liés à leurs applications potentielles. Afin de protéger des AuNPs nues de l'agrégation, de manipuler les propriétés optiques, électroniques et catalytique du noyau d'or, ainsi que pour contrôler les propriétés interfaciales, les AuNPs sont généralement encapsulées par une couche organique. J. Zhou et al. (2008)^[42], ont stabilisé et fonctionnalisé une colloïdale d'or en utilisant des stimuli externes. Ils ont choisi la réduction du sel HAuCl_4 par la voie NaBH_4 ,

ils ont obtenu des AuNPs de diamètre entre 1,5 et 5,2 nm dont il peut être ajusté par le rapport Au/thiolate et la température. Les méthodes de caractérisation sont MET, le FTIR, AFM et la diffraction par les rayons X.

N. Sakai et al. (2008)^[89], ont caractérisé par l'électrolyse, des AuNPs et des nanostructures avec différentes morphologies et propriétés optiques en présence de L-cystéine. Le diamètre moyen des AuNPs est de 23nm. Les méthodes de caractérisation sont MFA, MEB et UV-vis. La variation du potentiel de dépôt introduit une variation de morphologies des AuNPs avec de plus grandes dimensions, le pic d'absorption a décalée vers le rouge. Un tel contrôle est favorable pour les applications dans lesquelles la longueur d'onde de crête doit être sélectionnée.

En général, les AuNPs sont reconnues comme étant non toxiques. W.S. Cho et al. (2009)^[140], ont découvert un faible rapport sur leur toxicité dépendant de la dimension physique, la chimie de surface, et la forme des nanoparticules. Ils ont procédé à une étude de toxicité in vivo en utilisant des AuNPs de 13nm recouvertes avec du polyéthylène-glycol (PEG). L'acide citrique est utilisé comme agent de réducteur. Leur méthodes de caractérisation étaient MET, la diffusion dynamique de la lumière. Les AuNPs de taille 13nm recouvertes avec PEG ont induit une inflammation aiguë dans le foie des souris. Ces nanoparticules ont accumulé dans le foie et la rate pour un maximum de 7 jours après l'injection et d'avoir de longues périodes de circulation sanguine. Ces résultats de toxicité et de la cinétique des AuNPs peuvent avoir d'importantes implications cliniques concernant la question de la sécurité sous forme de AuNPs recouvertes avec PEG sont largement utilisés dans des applications biomédicales.

Le contrôle de la taille et la forme de nanoparticules métalliques est un objectif fondamental dans la nanochimie, est essentiel pour les applications qui exploitent les propriétés nanométriques de matériaux. L. Caseli et al. (2009)^[55], ont synthétisé des AuNPs, par l'intermédiaire du glucose oxydase, et les immobilisé sur des substrats solides en utilisant la technique couche par couche. Les conditions de synthèse des AuNPs sont été optimisées par rapport à la température, au pH et au procédé d'immobilisation. L'enzyme est l'agent réducteur de la solution colloïdale d'or. C'est une voie verte qui ne nécessite pas un agent réducteur toxique ou un détergent. La taille des AuNPs est de 30 nm. Les méthodes de caractérisations sont MET et UV-vis. Les films contenant des couches alternées de chitosane,

ont été insérés dans une solution contenant le sel d'or et de glucose, à différents pH. L'immobilisation de l'enzyme dans un film fournit des conditions douces pour l'enzyme de conserver son activité catalytique, elle offre ainsi des conditions contrôlées pour la réduction d'un sel d'or. Chitosan a fourni une matrice appropriée pour l'immobilisation d'enzymes.

Les reins jouent des rôles clés dans diverses fonctions du corps, y compris excréter produits de déchets métaboliques tels que l'urée de la circulation sanguine, la régulation de l'équilibre hydrolytique du corps, et en maintenant le pH de fluides corporels. Le taux d'urée dans le sérum sanguin est la meilleure mesure de la fonction rénale et la tenue des maladies rénales. A. Tiwari et al. (2009)^[68], ont fabriqué un biocapteur ampérométrique pour la détermination quantitative de l'urée dans un milieu aqueux en utilisant hémateïne, un colorant sensible au pH naturel. Les AuNPs synthétisées par la voie NaBH₄ ont été fonctionnalisées d'abord par l'acide 3-mercaptopropionique ce qui a donné un cluster Au-COOH, ensuite ils ont effectué le greffage de H40-NH₂ sur Au-COOH. Les techniques de caractérisation sont le FTIR, MEB, MET et UV-vis. Le biocapteur a montré un rendement supérieur par rapport à ceux rapportés antérieurement, y compris une vie plus longue, plus grande sensibilité, plus large éventail de limite de détection, et le temps de réponse plus court.

D. Philip (2009)^[46], a utilisé le miel naturel pour une synthèse verte des AuNPs. L'éventuel agent réducteur est le fructose et le matériau couvrant responsable de la stabilisation ce sont les protéines présentes dans le miel. En ajustant les concentrations de HAuCl₄ et le miel dans des solutions aqueuses, les nanocristaux sont anisotropes ou sphériques obtenus à la température ambiante. Les nanoparticules obtenues ont une taille de 15 nm, elles sont caractérisées par UV-vis et la MET. En outre, la méthode présente des avantages : processus facile, la viabilité économique, une augmentation de la productivité des AuNPs par rapport à d'autres voies de biosynthèse et la possibilité d'utiliser les colloïdes dans des applications thérapeutiques.

B. Leng et al. (2009)^[151], ont fonctionnalisé des AuNPs par un chemodosimètre sélectif pour l'ion de mercure basé sur la guanylation cyclique intramoléculaire de mercure favorisé de la thio-urée lié à 1,8-naphthalimide. Ce cluster est immobilisé sur la surface des nanoparticules d'or. La synthèse des AuNPs est effectuée par la voie NaBH₄ et la taille moyenne est de 100 nm. Afin d'améliorer l'applicabilité pratique dans l'environnement aqueux, CHD-AuNPs ont été préparés par l'immobilisation du chemodosimètre sur la surface

d'AuNPs pour utiliser les propriétés optiques caractéristiques et la bonne dispersion d'AuNPs dans l'eau. Le chemodosimeter préserve ses capacités sensorielles après avoir été attaché à AuNPs, et la sensation d'Hg (II) est possible dans le nouveau nanosystème chemodosimeter selon les variations d'absorbance à la longueur d'onde différente.

Les AuNPs chargées sur des liposomes peuvent être des outils importants dans la biophysique et biochimique. T-K. Sau et al. (2009)^[47], ont chargé des liposomes par des AuNPs. Ils ont utilisé un procédé de synthèse rapide, vert et dans une étape pour le chargement direct et contrôlé des AuNPs sur des liposomes. Ils ont utilisé la microscopie à fond noir et la spectroscopie optique pour la caractérisation.

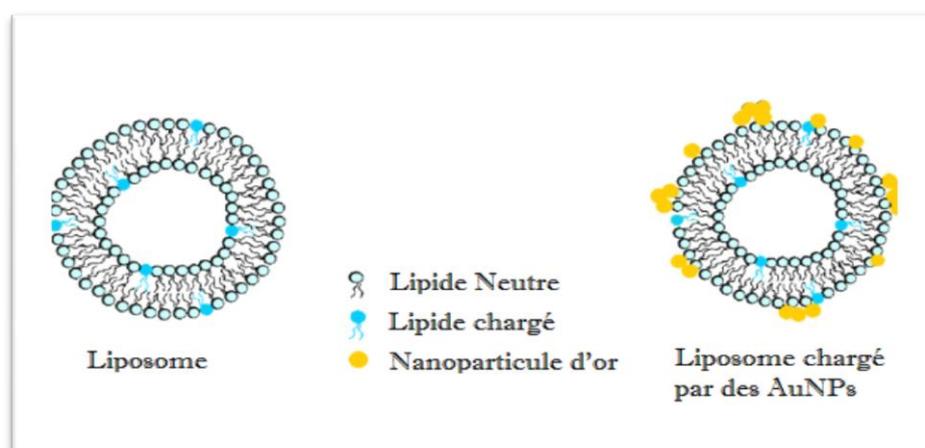


Fig. I.13. La préparation des AuNPs chargées sur des vésicules géantes^[47]

La taille et le nombre des AuNPs formées, et leur degré d'agrégation au niveau des surfaces de liposomes peuvent être contrôlés en changeant le rapport de liposomes et la concentration de précurseurs, ou par le dopage des liposomes avec lipides ioniques. Le degré de contrôle de nombre et le degré d'agrégation des AuNPs ont une importance fondamentale pour la fonction des liposomes chargés.

Y. Wang et al. (2009)^[48], ont réalisé une biosynthèse extracellulaire des AuNPs en utilisant une plante coupe crânienne (plante entière séchée de *Scutellaria barbata* D. Don) comme agent réducteur. Après exposition d'ions d'or à l'extrait d'herbes, la réduction rapide d'ions d'or est observée conduisant à la formation des AuNPs de taille entre 5-30 nm dans la solution. L'extrait d'herbe est capable de produire assez d'AuNPs monodispersées. Seulement 3 heures étaient nécessaires pour la quasi-totalité de conversion des ions d'or à des AuNPs à la température ambiante. Ce processus est efficace, respectueux de l'environnement et simple, et

il offre également une nouvelle façon d'améliorer le taux de transfert d'électrons entre le composé organique et l'électrode.

L'utilisation d'AuNPs pour la radiothérapie a motivé le développement d'un système à base de liposomes pour améliorer leur délivrance à des cellules. D. Chithrani et al. (2009)^[152], ont démontré la fonctionnalisation des liposomes comme un "cheval de Troie" pour livrer des AuNPs de petite taille (1,4nm) dans les cellules tumorales en surmontant le processus d'endocytose énergétiquement défavorable pour les AuNPs de petite taille. Les méthodes de caractérisation sont MET, Zéta, MEB et la DDL. Les liposomes fournissent une méthode efficace de délivrance intracellulaire et apporte une amélioration mille fois dans la capture cellulaire de AuNPs de petite taille. D'autres agents de contraste pour les applications d'imagerie ou médicaments anticancéreux pour le traitement peuvent être incorporés dans l'intérieur aqueux des AuNPs-liposomes pour créer des systèmes véritablement multifonctionnels.

T. Abdullin et al. (2009)^[153], ont étudié les propriétés électrochimiques d'AuNPs et leurs complexes avec des protéines en utilisant une voltamétrie d'onde carrée. Les AuNPs ont été obtenues par la voie citrate, avec des différents diamètres de 13, 35 et 78nm. L'effet de la taille des AuNPs et de la procédure de détection a été exploré lors de l'oxydation des AuNPs sur une électrode de carbone vitreux. Les résultats obtenus dans cette étude montrent les détails de propriétés électrochimiques d'AuNPs concernant l'effet de leur taille et la conjugaison avec des protéines dans l'oxydation sur les électrodes de carbone. L'augmentation de la taille des nanoparticules résulte dans l'augmentation du potentiel de pic d'oxydation des nanoparticules ainsi que la sensibilité de leur détection par des moyens de voltamétrie.

J. Y. Song et al. (2009)^[7], ont utilisé des extraits de feuilles de deux plantes, Magnolia Kobus et Diopyros kaki, pour la synthèse respectueuse de l'environnement extracellulaire d'AuNPs métalliques. Ces AuNPs stables ont été obtenues par la réduction d'une solution aqueuse de H₂AuCl₄, les extraits de feuilles de plantes comme agents réducteurs. Seuls quelques minutes ont été nécessaires pour la conversion supérieur à 90% des AuNPs à une température de réaction de 95°C, ce qui suggère des vitesses de réaction plus élevées ou comparables à ceux de la synthèse d'AuNPs par des méthodes chimiques. Cette méthode de synthèse peut éventuellement être appliquée dans divers produits à contact direct avec le corps

humain, tels que les cosmétiques, les aliments et les biens de consommation en dehors des applications médicales.

H. Wang et al. (2009)^[154], ont développé un biocapteur de glucose, basée sur l'immobilisation du glucose oxydase avec des AuNPs garnies par des nanofils de Platine (Pb). Les AuNPs synthétisées par la voie NaBH_4 ont une taille moyenne de 5nm. Le résultat nanocomposite traite une grande surface active, fournissant un excellent substrat pour l'immobilisation du glucose oxydase. L'action synergique d'AuNPs et de nanofils de Pb augmente considérablement l'activité électrocatalytique. L'électrode d'enzyme affiche également une réponse rapide, bonne reproductibilité, stabilité à long terme et relative bonne sélectivité.

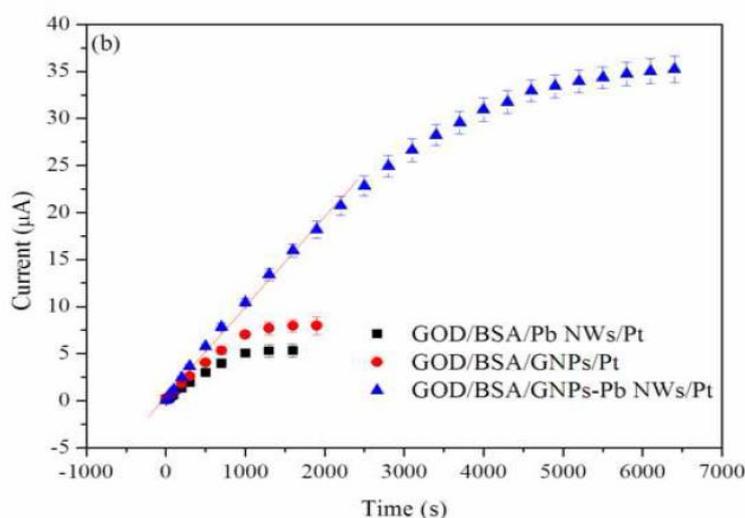


Fig. I.14. La variation du courant en fonction du temps ^[154].

S. Li et al. (2009)^[155], ont fabriqué une électrode AuNPs/ NH_2 /ITO à base des AuNPs et l'utilisé comme un substrat d'électrode pour l'immobilisation de Cytochrome c (Cyt c) pour la première fois. Les AuNPs ont été synthétisées par la voie NaBH_4 . Pour l'exploitation de résultats, ils ont utilisé XPS, VC, MEB, FTIR et UV-vis. Le groupe amino implanté pouvait fournir des sites de fixation plus favorables pour AuNPs, ce qui contribue à Cyt c d'avoir une orientation privilégiée et de réduire la distance de transfert d'électrons. Cette recherche suggère que souhaitable surface fonctionnelle pourrait être obtenue par l'implantation de différents groupes organiques tels que des groupes carboxyle ou hydroxyle dans des substrats appropriés.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de données disponibles concernant l'accumulation des AuNPs in vivo après l'administration répétée. S. Lasagna-Reeves et al. (2010)^[156], ont étudié l'évaluation des effets de bioaccumulation et toxique de différentes doses des AuNPs de diamètre de 12,5 nm lors de l'administration par voie intrapéritonéale chez la souris chaque jour pendant 8 jours. Les AuNPs ont été obtenues par la voie citrate. Les méthodes de caractérisation sont MET et UV-vis. Le niveau d'or dans le sang n'a pas augmenté avec la dose administrée, alors que il ya eu une augmentation proportionnelle d'or dans tous les organes examinés, ce qui indique l'absorption tissulaire efficace. L'accumulation d'AuNPs dans les différents organes après l'administration répétée n'ont pas entraîné de mortalité ni aucun signe de toxicité évaluée par le comportement animal, la morphologie des tissus, de la biochimie du sérum, analyse hématologique, et l'examen histopathologique.

L'acide ascorbique est un élément nutritif, si essentielle dans l'alimentation humaine que son absence provoque plusieurs maladies importantes. Il participe en tant que substance active clé dans plusieurs cruciaux fonctions biochimiques associés à bactéricide, antivirale, ou détoxifiant des activités cellulaires^[157]. La détermination routine et fiable de l'acide ascorbique par des méthodes rapides et sensibles est d'un grand intérêt en raison de son importance clinique et biomédicale^[158]. H. Shi et al. (2010)^[54], ont utilisé des AuNPs fonctionnalisées par un film autoassemblé de ferrocenylhexanethiol et de l'acide mercaptoundécanoïque pour la détermination de l'acide ascorbique. Les méthodes de caractérisations sont UV-vis, AFM, VC et chronoampérométrie. Le film est très stable et peut être exploité pour fabriquer un capteur d'enzyme pour l'acide ascorbique.

La tomographie photoacoustique (TPA) a suscité beaucoup d'intérêt pour son contraste élevé et une excellente résolution spatiale des tissus perfusés. Les nanotiges d'or ont été utilisés pour renforcer le contraste d'imagerie de TPA. L. Chen et al. (2010)^[145], ont synthétisé des nanotubes d'or recouverts par la silice amorphe, pour améliorer la stabilité de l'agent de contraste et améliorer la perte d'efficacité lors de l'induction d'ondes photoacoustique. Les techniques de caractérisation ont été MET et UV-vis. La silice amorphe, en raison de sa rigidité et de la transparence optique au proche infrarouge, pourrait fournir aux AuNPs la stabilité mécanique nécessaire pour éviter les déformations. En outre, la biocompatibilité de la silice amorphe et biodégradabilité sont bien établis, ce qui a permet l'utilisation avec succès dans un certain nombre d'applications de bioimagerie et biocapteur. La prolongation de l'imagerie à haut contraste, et la biocompatibilité et la fonctionnalisation

de la surface facile pour des ligands de ciblage offertes par de la silice amorphe, suggèrent les AuNPs-Si potentiellement significative pour la traduction clinique de la tomographie photoacoustique.

A.Z. Mirza et al. (2011)^[34], ont fonctionnalisé des AuNPs avec un médicament anticancéreux, la doxorubicine. La doxorubicine a été assemblée sur l'or par l'intermédiaire d'un groupe amino. Les AuNPs ont été préparées par la voie citrate, leur diamètre moyen est de 13 nm. Les méthodes de caractérisations sont TEM, FTIR, Zeta potentiel et UV-vis. Dans des conditions d'acidité, le groupe amino sera chargé positivement ce qui favoriserait l'adsorption des AuNPs chargées négativement par l'interaction électrostatique forte. Les AuNPs pourraient faciliter un meilleur transport des médicaments chargés à travers la barrière, ce qui ouvre un champ de recherche large pour la libération des d'autres molécules de médicaments.

Pour caractériser et étudier les effets de la longueur de la chaîne alcyl et les propriétés de transfert d'énergie des matériaux hybrides dendrimères-AuNPs, S. Deng et al. (2011)^[159], ont synthétisé des AuNPs recouvertes par des dendrimères thiophène. Ces nanoculsters hybrides ont été obtenus par la réduction simultanée et in situ de chlorure d'or (III) et l'auto-assemblage des ligands thiol contenu dans les dendritiques de thiophène. Les AuNPs sont dispersées et leur taille est entre 3 et 5nm. Les nanoculsters ont été analysés par MET, UV-vis, RMN et FTIR.

Les peptides biphényle hybrides sont utiliser dans les domaines de composés biologiquement actifs, la catalyse, et de l'ingénierie de cristal. Leurs propriétés intéressantes découlent de leurs structures et leurs capacités à participer à une variété d'interactions non-covalentes. Y. Pérez et al. (2011)^[160], ont synthétisé des AuNPs en utilisant des peptides biphényle hybrides comme agents de coiffage. Les AuNPs ont été préparées par la voie NaBH₄ et leur diamètre est de 1,8 à 3,7 nm. Les différentes techniques de caractérisations sont UV-vis, MET, FTIR, analyse élémentaire, la microanalyse, RMN. Les peptides biphényle hybrides sont des excellents stabilisateurs d'AuNPs, étant l'un des premiers exemples de l'utilisation des matériaux hybrides or-peptidomimétiques.

H. El Hamzaoui et al. (2011)^[161], ont fourni une technique très facile et rapide pour obtenir des AuNPs à l'intérieur d'xérogels de silice, imprégnés avec H₂AuCl₄ comme un précurseur d'or, par irradiation à la fois une exploitation laser pulsé à 800 nm et une onde

continue de fonctionnement du laser à 514 nm. Ils ont montré que, lorsque le laser pulsé est utilisé, la réduction d'or ne s'effectue que si un agent réducteur est ajouté à la solution d'imprégnation, à savoir Na_2CO_3 . D'autre part, la réduction d'or est réussie à 514nm, même si la matrice est été imprégnée avec HAuCl_4 seul. Ils ont également établi que les AuNPs tridimensionnelles peuvent être fabriquées avec le laser pulsé à 800 nm, alors que les AuNPs bidimensionnelles sont réalisables avec le laser à 514 nm et la réduction d'or est limitée à la surface de l'échantillon.

Les nanofils de silicium sont prometteurs dans les nanostructures du semiconducteur à 1D, qui sont intensivement étudiés en raison de ses applications potentielles dans des domaines divers tels que le canal MOSFET, et/ou le câblage, les cellules solaires, capteurs chimiques et biologiques. A. Surawijaya et al. (2011)^[162], ont utilisé des nanoparticules d'or, qui ont une faible température eutectique, comme un catalyseur métallique dans le procédé solide liquide vapeur pour croître le nanofils de silicium à un substrat de silicium. Les AuNPs sont synthétisées en utilisant la voie citrate puis déposées sur le substrat de silicium. MEB est utilisée pour la caractérisation. Les nanofils de silicium ont un diamètre moyen entre 20 et 40nm, qui est le même diamètre du catalyseur d'or. Ces nanofils peuvent être utilisés pour les dispositifs pratiques tels que les capteurs chimiques.

C. Nahm et al. (2011)^[163], ont étudié les effets des AuNPs sur cellules solaires à colorant. Ils ont incorporé des AuNPs de 100 nm de diamètre dans des nanoparticules de TiO_2 dans la photoélectrode de cellule. Les AuNPs, incorporées dans le film de nanoparticules TiO_2 , ont absorbées fortement lumière due à la surface localisée de la résonance de plasmon, et de ce fait la promotion d'absorption de lumière du colorant. L'efficacité de conversion de puissance de cellules solaires a augmenté de 20%. Les AuNPs de 100 nm et Au/ TiO_2 films ont exposés l'extinction unique de la lumière causée par la surface localisée de la résonance de plasmon.

L'imagerie optique multifonctionnelle utilisant des nanotubes d'or colorant revêtues porte trois types d'informations utiles à savoir, Raman, signaux de fluorescence et contraste d'absorption. F. Cai et al. (2011)^[129], ont fonctionnalisés des AuNPs par deux fluorophores (3,3-diéthylthiadicarbocyanine iodure et 3,3-diéthylthiatricarbocyanine iodure). Ces deux types de colorants (fluorophores) avec des spectres Raman riche, ont été fixés sur les surfaces des AuNPs préparées par la voie NaBH_4 . Ces AuNPs ont une forme de tige dont leur

longueur moyenne brute et le diamètre étaient environ 54 et 19 nm, respectivement. Les techniques de caractérisation sont MET et UV-vis. Ces nouvelles nanoparticules pourraient être utilisées comme des marqueurs de la multimodalité pour les futures applications de Bioimagerie.

La capacité de la détection quantitative et non-invasive des nanoparticules dans les tissus a des implications importantes sur leur développement comme un outil du cancer in vivo de diagnostic. La méthode de réflexion de la diffusion est simple, une technique d'imagerie non-invasive qui a été révélée utile pour les paramètres optiques des tissus. R. Ankri et al. (2012)^[164], ont développé un nouvel outil de diagnostic pour les mesures de la concentration des nanotiges d'or, dans les tissus basé sur les mesures de réflexion de la diffusion et l'absorption de la lumière intense de nanotiges d'or. Les nanotiges ont été synthétisés par la méthode de croissance de semences médiation ^[165]. Les méthodes de caractérisations sont MET et UV-vis.

Les blocs copolymères sont utilisés pour le contrôle de la nucléation et la croissance des nanoparticules. Dans une synthèse d'AuNPs par l'intermédiaire du bloc copolymère, les paramètres de sortie sont déterminés (le taux de formation, le rendement, la forme, la taille et la stabilité). D. Ray et al. (2012)^[166], ont examiné la concentration-dépendance du bloc copolymère dans une synthèse d'AuNPs à haut rendement récemment développée. Ils ont réalisé une synthèse des AuNPs par la réduction du sel d'or ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) en présence d'un bloc copolymère P85 ($\text{EO}_{26}\text{PO}_{39}\text{EO}_{26}$) et un réducteur supplémentaire le citrate de tri-sodium ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en solution aqueuse. La formation, la stabilité et le rendement d'AuNPs dans la synthèse sont été caractérisés par UV-vis. Les structures des AuNPs sont trouvées identiques, et leur taille moyenne est de $13,8 \pm 1,6$ nm. Ces AuNPs, à haut rendement avec l'agent de recouvrement très faible, peuvent être utilisées efficacement pour leurs applications telles que la biodétection et de délivrance de médicaments.

S.S. Zhao et al. (2012)^[167], ont développé des capteurs de résonance plasmonique localisée de surface (RPLS) et résonance plasmonique de surface (RPS) pour la détection d'un médicament anti-cancer, le méthotrexate (MTX), à la chimiothérapie. Les AuNPs fonctionnalisées par l'acide folique (FA-AuNPs) ont été préparées par l'addition goutte à goutte de la solution de l'acide folique à la solution aqueuse des AuNPs de diamètre moyen de 15nm obtenues par la voie citrate, en agitant le mélange pendant 20 minutes, à l'abri de la

lumière. La caractérisation séquentielle est effectuée à l'aide d'UV-vis, FTIR et Raman. Ils ont effectué une comparaison des caractéristiques et des paramètres analytiques tels que la sensibilité, la gamme dynamique et la limite de détection entre la détection de RPLS et de RPS. La réponse de liaison d'enzymes et FA-AuNPs varie avec le nombre d'enzymes. La méthode développée servira de base pour la mise en œuvre d'une technique de détection directe de MTX en utilisant la spectroscopie SPR par la fonctionnalisation des enzymes sur une surface. Les deux tests offrent un potentiel dans la lutte contre de vrais échantillons biologiques aux fins de surveiller et valider les niveaux de médicaments anticancéreux dans le sérum humain pendant la chimiothérapie.

Les techniques d'irradiation, soit dans une solution ou dans un échantillon en vrac, ont également été utilisées pour la synthèse de nanoparticules d'or. L'ablation laser est une méthode pour obtenir des AuNPs dans une solution par irradiation d'une plaque d'or avec un laser suffisamment énergétique^[168]. M. Tonelli et al. (2012)^[169], ont synthétisé des AuNPs en utilisant un rayonnement laser focalisé sur des monolithes de silice avec des précurseurs appropriés Au (III) et Au (I), les AuNPs en 2D et 3D ont été obtenues. L'innovation dans la méthode de synthèse est que des AuNPs d'environ 20 nm de diamètre ont été obtenues bien dispersés dans la matrice de silice sans avoir besoin d'un agent réducteur ou d'agents d'habillage. La réduction des AuNPs effectuée est photothermique. Les AuNPs ont été caractérisées en utilisant UV-vis, rayons X et MET. Le monolithe de silice agit comme un support efficace pour prévenir l'agglomération des AuNPs.

La formation de la monocouche autoassemblée est connue pour être l'une des parties les plus longues de la construction de reconnaissance de surface bimoléculaire (24 heures, dans certains cas, jusqu'à 48 heures). S. Asiaei et al. (2012)^[170], ont développé un modèle théorique et ils ont étudié l'effet de la haute concentration des alcanethiols dans le temps de formation de monocouches auto-assemblées sur des substrats des AuNPs. Les monocouches de l'acide 11-mercaptopundécanoïque et l'acide 1-octanethiol ont été formées par incubation des AuNPs dans une solution d'éthanol dans les 20 min. Les réactions de liaison ont été suivies en temps réel à l'aide de la spectroscopie de résonance plasmonique localisée de surface. Ce processus rapide de la monocouche a des implications particulières dans des biocapteurs qui utilisent des interfaces basées sur la monocouche, pour lesquels le temps de préparation de la monocouche peut être sensiblement réduit de 24 h à 20 min. Ainsi, l'auto-

assemblage rapide réalisé dans cette étude peut avoir un impact considérable sur la réduction du temps de fabrication des capteurs biomédicaux fonctionnalisés.

A. Braz et al. (2012)^[171], ont effectué une réduction photothermique induite d'or dans les agents de liaison dentaire in situ pour obtenir une AuNP/polymère matériau hybride de liaison dentaire. Ils ont démontré l'utilisation potentielle des AuNPs comme agents de contraste pour l'imagerie dans la technique TOC en dentisterie. Le diamètre des AuNPs a été déterminé comme étant dans la plage de 40 à 120 nm. La formation des AuNPs a été caractérisée par MEB et TOC. Cette dernière à l'aide des AuNPs, peut être utilisée pour visualiser les structures dentine d'une manière non-invasive et non destructive. Les agents de contraste pour TOC produit une meilleure qualité d'image, permettant une amélioration de l'identification des structures dentaires, et donc d'étendre l'application de cette technique à de nombreuses procédures de diagnostic.

W. Qian et al. (2012)^[172], ont synthétisé des AuNPs-PEG stables avec un nombre défini de molécules de PEG. Les molécules de PEG sont directement liés à la surface des AuNPs avec près de 100% l'efficacité de conjugaison de la couverture de la surface de PEG est accordable entre les valeurs de 0 et 100%. Les AuNPs sont préparées par l'ablation laser femtoseconde. Ce procédé de fabrication des AuNPs crée des surfaces qui sont chargées négativement et chimiquement propre. Ce qui facilite liaison uniforme et contrôlée de molécules de PEG thiolées à la surface des AuNPs. La méthode utilisée pour lier le PEG à l'or peut être utilisée avec d'autres biomolécules pour préparer des AuNPs avec des monocouches simples ou mixtes de molécules biologiquement importantes. Les mêmes stratégies pourrait être facilement appliquées pour assembler d'autres bioreconnaissance ou des agents thérapeutiques, tels que les peptides et des acides nucléiques sur la surface des AuNPs et d'optimiser leurs densité. L'utilisation des AuNPs avec surface nue, ce qui permet la modification souple et contrôlable de surface, est particulièrement avantageux pour la conception rationnelle de nouvelles interfaces bio/inorganique, qui présentent la chimie de surface très complexe et fonctionnelle.

S. Pruneanu et al. (2012)^[173], ont développé deux approches pour la préparation de nanostructures 1D et 2D en utilisant des acides aminés, soit pour les recouvrir ou pour les lier à un substrat. En particulier, ils ont exploité la capacité de liaison de la L-lysine, un acide aminé polaire qui favorise l'auto-assemblage des AuNPs dans nanochaînes. Les deux acides

aminés (L-glutamique et de L-cystéine) ont été utilisés pour relier des AuNPs sur un substrat en carbone vitreux. Les AuNPs ont été préparées par la voie citrate et la voie NaBH_4 , leur diamètre moyen est de 20 nm. Les caractéristiques morphologiques et électrochimiques de nanofils d'or ont été étudiées par MET, MFA et SIE.

D. Bartczak et al. (2012)^[174], ont étudié les interactions entre les cellules endothéliales ombilicales humaines et les AuNPs fonctionnelles de différentes tailles et formes (nanotubes, nanosphères, creux et cœur-coquille). Les AuNPs sphériques ont été préparées par la voie citrate, les nanotubes d'or ont été préparés par une méthode de croissance de semences médiation, les AuNPs creux ont été préparées par une réaction de remplacement galvanique entre des NPs d'argent et Au^{3+} et les AuNPs-silice ont été préparées par une méthode bien établie, impliquant la synthèse de NPs de silice. Les techniques de caractérisation sont UV-vis et MET. L'absorption cellulaire, la cytotoxicité et l'hyperthermie au laser des cellules chargées avec des AuNPs ont été étudiés. Les AuNPs creuses et cœur-coquille des AuNPs-silice sont repris moins à partir de cellules endothéliales. Les nanotubes d'or et des nanosphères d'or sont repris dans des proportions similaires. L'hyperthermie laser des AuNPs creuses peut causer le plus de dommages aux cellules endothéliales et devrait être utilisé dans des applications pertinentes. Toutes les NPs ne sont pas toxiques pour les cellules à des concentrations utilisées. Les NPs de différente forme, taille et charge sont comparées et évaluées à conclure les types les plus appropriés pour des applications biomédicales spécifiques (l'administration de médicaments, l'hyperthermie au laser).

W. Ngwa et al. (2012)^[120], ont utilisé la microdosimétrie théorique au niveau subcellulaire pour estimer l'augmentation de dose pour des noyaux des cellules tumorales endothéliales, causée par le rayonnement induit par des photoélectrons provenant des AuNPs attachées à la surface extérieure de la cellules de l'endothélium vasculaire, ciblant l'endothélium tumoral, au cours de la curiethérapie. La taille du noyau est de 5-10% du volume cellulaire. Le facteur d'accroissement de dose du noyau, représentant le rapport de la dose au noyau avec et sans la présence des AuNPs a été calculée pour des différentes concentrations locales des AuNPs. Ces améliorations de doses vasculaires pourraient induire une occlusion rapide de la vascularisation des tumeurs et qui a suivi de nécrose tumorale étendue, semblable aux effets causés par les agents d'interruption vasculaire. Les résultats confirment le potentiel de développement de l'application combinée des AuNPs comme

agents d'interruption vasculaire pendant la radiothérapie, avec l'avantage d'une toxicité limitée aux tissus sains.

F. Toadere et al. (2012)^[175], ont obtenu et simulé une fonctionnalité des filtres UV à base des AuNPs. Les filtres, photochimique obtenus, sont basés sur des AuNPs de diverses dimensions intégrées dans une matrice polymère. Les AuNPs ont été préparées par la réduction de l'acide tétrachloroaurique HAuCl_4 par le citrate de sodium et l'acide polystyrène sulfonique. UV-vis est utilisée pour la caractérisation. Ce filtre est capable de bloquer le rayonnement allant de 200 nm à 450 nm et révèle une bonne transmission dans le visible, qui peut être maîtrisé en faisant varier la composition chimique. En raison de leur preuve d'oxydation ainsi que leur réponse plasmonique, les AuNPs rendent très utiles pour des applications en optique et photonique.

J. Martins et al. (2012)^[176], ont utilisé des nanosondes d'or comme un nouvel outil pour la détection du champignon *Paracoccidioides brasiliensis*, qui est un dimorphique thermique et agent causal de la paracoccidioidomycosis. Les AuNPs ont été synthétisées par la voie citrate. Ils ont obtenu une haute distribution de taille homogène et une géométrie quasi-sphère, le diamètre était de 23 nm \pm 2 nm. Pour le diagnostic négatif, La couleur change du rouge au bleu, et elle reste inchangée pour un test positif. Les nanosondes ont été conçus avec une séquence spéciale de nucléotides qui est capable de détecter le *P. brasiliensis* présent par les changements dans le spectre UV-visible.

N. Nedyalkov et al. (2012)^[177], ont employé des AuNPs pour la thérapie photothermique de cellules cancéreuses. Ils ont utilisé des AuNPs, avec différents diamètres 40, 100 et 200 nm, mélangées avec des cellules cancéreuses HeLa. Après l'incubation, les AuNPs se trouvent déposées sur la membrane ou à l'intérieur des cellules. Les échantillons ont subit un rayonnement laser et l'effet cytotoxique peut être observé. Les techniques de caractérisation sont la MET et MEB. Le traitement au laser dans des conditions appliquées dans le traitement photothermique sur le système composé de film de gélatine et des AuNPs mène à des modifications permanentes du film. La taille caractéristique de ces modifications peut varier d'un à plusieurs reprises jusqu'à l'ordre de grandeur plus élevé par rapport aux dimensions des particules.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), le plus largement existaient polluants organiques persistants, sont principalement entraîné par les eaux usées domestiques,

les eaux usées industrielles, la pollution par les hydrocarbures et la combustion incomplète. Pour étudier les propriétés optimales d'or colloïdales films pour la détection de HAP dans l'eau, X. Shi et al. (2012)^[178], ont préparé des substrats d'or avec des tailles sélectionnées des AuNPs obtenues selon la synthèse de Frens. Ils ont employé des différentes tailles, 27, 35, 40, 46, et 62 nm. Le contrôle de la résonance plasmonique de surface permet l'étude de l'activité de la spectroscopie Raman de surface augmentée. Ils ont trouvé une dépendance de cette activité sur la taille des AuNPs, même si leurs résonances plasmon de surface sont presque identiques et proches des longueurs d'onde d'excitation et que la taille optimale des AuNPs est d'environ 35 nm pour une longueur d'onde d'excitation de 671 nm.

J. Dintinger et al. (2012)^[179], ont étudié les propriétés physiques et optiques des AuNPs fonctionnalisées par des ligands greffés latéralement nématiques. Ils ont examiné l'influence de la taille des AuNPs sur le comportement mésomorphe et les propriétés optiques du matériau composite. Les propriétés des AuNPs recouvertes par des cristaux Liquides formant de molécules ont été étudiées pour deux tailles différentes de cœur métallique. Pour cela, ils ont préparé des AuNPs de deux tailles de $1,6 \pm 0,4$ nm et $3,4 \pm 0,7$ nm par la voie NaBH_4 . Les propriétés physiques de la Cristaux Liquide NP ont été analysées au moyen d' ^1H -RMN, MET et par analyse élémentaire. Dans ces films minces, le changement de la longueur d'onde de résonance confirme l'influence de l'orientation structurale sur les propriétés optiques et démontre la capacité d'accorder la réponse plasmonique par génie chimique des ligands.

G. Spyropoulos et al. (2012)^[180], ont incorporé des AuNPs dans la couche active des dispositifs organiques photovoltaïques à hétérojonction massive. Les AuNPs ont été préparées par l'ablation laser ultrarapide dans les liquides. L'incorporation des AuNPs conduit à une amélioration de l'efficacité de conversion de puissance de 40%. Ce gain d'efficacité a été attribué à la récolte de lumière améliorée et le taux ultérieure génération d'excitons dans la couche photosensible en raison de la surface de résonance plasmon localisé et les effets de diffusion. Cet argument a été soutenu par l'étude combinatoire de l'analyse spectroscopique et photon-électron mesures d'efficacité de conversion des appareils. Les effets de la surface localisée de la résonance plasmon sont principalement responsables de l'amélioration de l'efficacité.

L. Anghinolfiet al. (2012)^[181], ont mesuré la dispersion longitudinale et transversale de modes de surface localisée de la résonance plasmonique dans un espace étendu

bidimensionnel des AuNPs. Ils ont reproduit avec succès les données expérimentales au moyen d'une modification d'un modèle de milieu effectif. Les rangs des AuNPs ont été fabriqués par l'épitaxie par jets moléculaires sur des surfaces nanomotifs.

Afin de Séparer la forme et la taille des AuNPs d'une solution contenant des nanotiges longues, balles, disques et différents nanoparticules sphériques, M. Gordel et al. (2012)^[182], ont utilisé un gradient de densité de glucose. Ils ont synthétisé un mélange composé des AuNPs de différentes formes en utilisant la voie citrate, ils ont décrit les conditions dans lesquelles la centrifugation conduit à la séparation efficace et la procédure d'une collection de couches individuelles avec des AuNPs séparées. La taille moyenne des AuNPs sphériques et triangles est 18 nm et 32 nm respectivement, et le diamètre et la longueur de nanotiges est de 10 nm et 69 nm. Les techniques de caractérisation sont UV-vis, MET et AFM.

Leucémie lymphoïde chronique est une maladie du sang caractérisée par l'accumulation incessante de cellules-B ^[183,184]. Les cellules leucémiques sont des cibles appropriées pour tester la cellule d'étiquetage des constructions du fait qu'elles sont des cellules non-adhérentes et qui ont assez bien définis la structure de l'antigène de surface cellulaire ^[185,186]. Y. Shell et al. (2012)^[187], ont fonctionnalisé des AuNPs de 60 nm de diamètre par un mélange ternaire de lipides pour le ciblage des lymphocytes humains. Les AuNPs ont été préparées par la voie citrate dont leur diamètre moyen est de 30 nm. Des lipides recouvrant des AuNPs ont été conjugués à deux espèces de ciblage, nommément anticorps entiers et fragments d'anticorps. In vitro ciblant des lipides recouvrant des AuNPs à des cellules de patient de leucémie lymphoïde chronique (LLC) a été démontrée par la spectroscopie Raman, la cartographie Raman et la microscopie à fond noir. La polyvalence de la couche lipidique confère une stabilité colloïdale, une activité SERS, et une capacité de ciblage, ce qui rend ces nanoparticules des candidats prometteurs pour le biodiagnostic.

T. Radu et al. (2012)^[188], ont étudié la spectroscopie photoémission des rayons X sur la nucléation et le processus de croissance des AuNPs en CaO-SiO₂-P₂O₅ des verres caloriques bioactifs traités à des différentes températures. Les NPs ont été préparées par la voie sol-gel. Les méthodes de caractérisation sont XPS et MEB.

V. Sapozhnikova et al. (2012)^[189], ont examiné les effets d'agrégation et d'épaisseur du revêtement d'or sur la luminescence de nanoparticules englouties par les macrophages et dans fantômes de gélatine. La couche des AuNPs recouvertes des nanoclusters d'oxyde de fer a été

développée pour les macrophages cibles à fournir un rehaussement de contraste pour le proche infrarouge des applications d'imagerie optique.

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est une espèce d'oxygène réactif majeur, impliquée dans les voies de signalisation et le stress oxydatif dans les cellules. S. Dutta-Gupta et al. (2012)^[190], ont étudié théoriquement la dépendance des différents paramètres d'un biocapteur optique pour la détection de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) fondé sur la valorisation d'absorption des molécules Cytochrome c près des AuNPs. Cette technique peut être appliquée pour la détection d'autres petites molécules, comme l'oxygène et de monoxyde de carbone. Ils ont étudié l'effet de différents paramètres géométriques sur le transfert d'énergie entre les AuNPs et la molécule Cyt c. L'amélioration de l'absorption par l'intermédiaire du champ proche de la nanoparticule peut être utilisée pour la détection sensible de H_2O_2 .

H. Lin et al. (2012)^[191], ont développé un nouveau tubulaire guide d'ondes optiques à base de la résonance plasmonique des particules, un dispositif de détection chimique et biochimique est présenté. Les AuNPs ont été préparées par la voie $NaBH_4$, leur diamètre moyen est 11,6 nm. Les méthodes de caractérisation sont MEB et UV-vis. Le capteur est basé sur la mesure de l'intensité de réflexions totales internes consécutives le long d'une paroi en verre des AuNPs modifiées. Le capteur est petit, autonome et très approprié pour les produits chimiques et la détection biochimique.

La dynamique moléculaire, et thermodynamiques sur la température de fusion des AuNPs sur substrat de tungstène fournissent des résultats totalement différents. Pour tenir compte de l'effet de substrat sur le point de fusion de nanoparticules, W. Luo et al. (2012)^[192], ont étudié trois substrats différents en utilisant un modèle thermodynamique: le tungstène, le carbone amorphe et le graphite. Ils ont trouvé que la fusion dépend de la taille de nanoparticules supportées.

S. Garabagiu et al. (2012)^[193], ont étudié l'adsorption de l'hémoglobine sur la surface des AuNPs en utilisant la spectroscopie de fluorescence. Les AuNPs ont été préparées par la voie citrate, avec un diamètre moyen de 25nm. Les AuNPs éteignent l'émission de fluorescence des résidus tryptophane dans la structure de l'hémoglobine. Ils ont déterminé les paramètres de liaison de l'hémoglobine sur la surface des AuNPs. Ces résultats seront utiles pour l'utilisation des AuNPs biofonctionnalisées comme biocapteurs, et pour le développement de nouveaux matériaux biocompatibles.

A. Srivastava et al. (2012)^[194], ont déposé des films minces d'or de différentes épaisseurs sur une lame de verre. Les AuNPs ont été déposées par l'évaporation thermique sous vide de l'or sur le substrat de verre. Ces films ont été caractérisés par MET et UV-Vis. L'épaisseur du film d'or augmente les décalages du pic d'absorption vers le côté supérieur de longueur d'onde et introduit le changement morphologique de ces NPs. Les AuNPs deviennent plus elliptiques avec l'augmentation de l'épaisseur du film. La mesure d'UV-vis représente un décalage du pic vers le rouge correspondant à la surface plasmon résonance longitudinale.

La thérapie photodynamique est une technique émergente pour le traitement des pathologies cancéreuses et non cancéreuses. Les AuNPs possèdent des propriétés physico-chimiques uniques qui leur permettent d'agir comme agents multifonctionnels en nanomédecine. R. Al-Majmaie et al. (2012)^[195], ont fonctionnalisé des AuNPs par l'élaboration des conjugués covalents de photo-sensibilisateurs bleu de toluidine O et les thiols protégeant les AuNPs pour la thérapie photodynamique du cancer du côlon. La taille des nanoparticules moyenne est 3 nm. Les techniques de caractérisations sont UV-vis, FTIR et MET. Les AuNPs fonctionnalisées sont un excellent véhicule pour la livraison d'agents photo-sensibilisateurs dans la thérapie photodynamique des cellules tumorales en culture.

K. Macarthur et al. (2012)^[196], ont étudié la structure atomique et la morphologie des AuNPs dans la gamme de taille 6-20 nm en utilisant METHR. Pour une population de particules structurellement hétérogènes d'origine, il y a une augmentation du pourcentage de particules ayant la morphologie decahedral que la température de recuit est augmentée. Ceci peut être corrélé à une diminution du nombre de particules icosahédriques en fonction de la température de recuit. Le recuit de particules à 250°C a révélé une augmentation du pourcentage de particules decahedral et une réduction corrélative du nombre de particules icosahédriques dans toutes les tailles de particules étudiées. Ceci indique une transformation à l'état solide structure de l'icosaèdre à la structure decahedral.

M. Takahashi et al. (2012)^[197], ont conçu un matériau hybride organique-inorganique monocouche pour créer des films hybrides auto-organisés des couches des AuNPs et d'opales de polystyrène nanosphères avec une surface qui réagit sélectivement à des stimuli externes. Le système hybride a des propriétés intéressantes, et son procédé de préparation d'ensemble offre plusieurs avantages: une étape d'une couche de fabrication, la capacité de

fonctionnaliser les murs, et la capacité de former des réseaux de particules auto-organisés de différentes tailles et compositions. Les méthodes de caractérisation ont été MEB, FTIR, MET, UV-vis. L'extrême souplesse de cette voie de fabrication permet la synthèse d'interfaces très répondante en combinant des molécules fonctionnelles, les nanoparticules et microparticules. Ces films répondent sélectivement à des solvants, ce qui permet la séparation facile des molécules et des particules piégées à l'interface.

R. Rudolf et al. (2012)^[141], ont étudié la cytotoxicité des différentes fractions des AuNPs préparées par une nouvelle technologie, la pyrolyse de spray ultrasonique à partir de déchets d'or. Les cellules cibles étaient des thymocytes de rat et de fibroblastes de souris. Les techniques de caractérisation sont MEB et DEX. Cette technologie permet la synthèse des AuNPs pures avec des tailles contrôlées à partir de déchets d'or. Cependant, une analyse plus approfondie de la microstructure et les études de biocompatibilité sont nécessaires à leur bonne sélection de plus des AuNPs toxiques, qui sont contaminés par d'autres micro-éléments.

D. M. Chevrier et al. (2012)^[50], ont synthétisé des AuNPs par des protéines telles que le lysozyme et l'albumine sérique bovine. Les techniques de caractérisation sont l'absorption UV-Vis, infrarouge, rayons X et spectrométrie de masse. Les nanoclusters obtenus ont montré les limites de détection très basses pour la détection de l'extinction de la fluorescence, une bonne photostabilité pour des fins bio-étiquettes/imagerie, dans certains cas, la préservation de la structure de la protéine native pour conserver l'activité biologique. Avec des synthèses chimiques vertes de ces nanomatériaux, les applications biomédicales sont effectuées sans des préparations supplémentaires de la biocompatibilité.

VIII. Conclusion

Les nanoparticules d'or jouent clairement un rôle principal dans la nanoscience et la nanotechnologie, avec une variété d'applications dans beaucoup de domaines. La capacité de commander la fonctionnalisation de taille, de forme et de surface pour rapporter certaines propriétés extérieures aussi bien que pour pouvoir manœuvrer la stabilité colloïdale des dispersions de nanoparticule sont les questions importantes liées à leurs applications pratiques.

Les nanoparticules d'or sont à l'étude pour des applications biologiques en raison de leur biocompatibilité. Les méthodes biologiques pour la synthèse d'AuNPs à l'aide des micro-organismes, des enzymes et des plantes ou des extraits de plantes ont été suggérées comme alternatives possibles respectueux de l'environnement à des méthodes chimiques et physiques [207]. Il est possible de développer des nanoparticules d'or multifonctionnelles qui pourraient accroître l'efficacité de la détection, le diagnostic et la thérapie.

Les différentes méthodes chimiques d'élaboration de nanoparticules d'or uniformes par réduction d'un sel d'or $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sont envisagées dans la littérature. Deux d'entre elles ont été retenues, la voie NaBH_4 et la voie citrate. Chacune de ces nanoparticules comporte bien entendu des avantages et des inconvénients quant à la synthèse, la dispersion, les modalités de greffage, la caractérisation, la purification, la stabilité, et le comportement en luminescence.

Nous avons choisi la synthèse par la voie citrate, et la stabilisation par le greffage des dérivés thiolés pour la fonctionnalisation. Nous exposons les différentes manipulations effectuées et nous justifions par la suite notre choix.

Chapitre II

I. Introduction

Nous allons maintenant décrire les différentes synthèses effectuées au laboratoire. Nous avons choisi la synthèse des nanoparticules d'or par la voie citrate en présence de l'acide tannique.

II. Matériels et les techniques utilisés

II.1. matériels

Toute la verrerie utilisée dans les procédures suivantes a été nettoyée dans un bain de $K_2Cr_2O_7-H_2SO_4$, rincée abondamment à l'eau ultrapure et séchée à l'air. L' $H AuCl_4$ (Aldrich, 99,9%+), citrate de sodium dihydraté (Aldrich, 99%), l'eau ultrapure ($18.2 M\Omega cm^{-1}$), l'acide thiomaléique (sigma, 99%), Mercaptoéthane sulfonate de sodium (sigma, 99%) et mercaptophénol (sigma, 99%).

II.2. Les techniques de caractérisation

II.2.1. Microscopie Electronique à Transmission (MET)

Le microscope électronique est un dispositif d'optique électronique permettant l'observation d'images très agrandies de petits objets. Les détails sont dans ce cas révélés au moyen d'électroaimants qui grossissent l'image en déviant la trajectoire des électrons chargés. Les images MET ont été obtenues avec un JEOL JEM-2010, le microscope électronique fonctionne à 200 kV^[60].

II.2.2. La Spectroscopie de corrélation de photons (PCS)

La spectroscopie de corrélation de photons mesure le mouvement brownien des particules (mouvement aléatoire des particules provoqué par les impacts des molécules de solvant sur la surface de la particule). Cette méthode permet de mesurer les dimensions des particules de suspensions colloïdales de 1nm à quelques μm ^[52].

II.2.3. La granulométrie Laser (GL)

La granulométrie laser est une technique permettant la mesure de la taille des particules, ou plus exactement leurs rayons, elle permet également de déterminer leur fréquence

statistique en fonction de leur taille. La granulométrie laser permet la mesure de taille comprise entre quelques dizaines de nm à 1 mm ^[100].

II.2.4. La spectroscopie UV-visible

La spectroscopie UV-visible est une technique plus adaptée que le PCS pour l'étude des modifications de surface de particules d'or. L'interaction entre les électrons de surface et le rayonnement UV-visible provoque une absorption dite bande plasmon située entre 520 nm et 530 nm selon la taille des AuNPs^[156].

III. La préparation des solutions

Nous avons choisi de préparer des solutions très diluées de composés thiolés d'une part, pour éviter l'ajout violent qui risquerait d'agréger irrémédiablement nos nanoparticules, et d'autre part, pour permettre mieux d'étudier le greffage de ces composés.

III.1. L'acide tétrachloroaurique (HAuCl₄)

Nous dissolvons 10.0 mg de H₂AuCl₄ dans 80ml d'eau ultra pure nous versons dans un ballon monocol de 100 ml muni d'un réfrigérant à eau, puis nous portons le mélange à 60°C.

III.2. L'acide Thiomaléique (AT)

Un millilitre d'une solution aqueuse d'acide thiomaléique de concentration de 1,321 10⁻³ mol/l (une masse de 19,8 mg est dissous dans 100 ml), est ajouté à 99 ml d'eau, la concentration obtenue est 1,321.10⁻⁵ mol/l.

III.3. Le 2-Mercaptoéthane Sulfonate (MS)

Un millilitre d'une solution aqueuse de Mercaptoéthane sulfonate de concentration 1,321 10⁻³ mol/l (une masse de 21,68 mg est dissous dans 100 ml), est ajouté à 99 ml d'eau, la concentration obtenue est 1,321.10⁻⁵ mol/l.

III.4. Mercaptophénol (MP)

Un millilitre d'une solution aqueuse de Mercaptophénol de concentration de 1,321 10⁻³ mol/l (une masse de 16,93 mg est dissous dans 100 ml), est ajouté à 99 ml d'eau, la concentration obtenue est 1,321.10⁻⁵ mol/l.

IV. La synthèse des AuNPs par la voie citrate/acide Tannique

Elle consiste à introduire dans un ballon de 850 ml d'eau ultra pure et bouillante et d'y ajouter une solution de 100 ml d'acide chlorhydrique HCl contenant 50 mg d'un complexe d'or HAuCl_4 . Il faut ensuite chauffer jusqu'à ébullition.

Dans un autre ballon monocol de 50 ml muni d'un réfrigérant à eau nous versons une solution contenant 40.0 mg de citrate de sodium et 10.0 mg d'acide tannique dissous dans 20 ml d'eau ultra pure que nous portons également à une température de 60°C .

Lorsque les deux ballons atteignent les 60°C requis, nous versons le contenu du deuxième dans le premier. La solution initialement jaune vire en quelques secondes au bleu noir puis au rouge violet, témoignant de cinétiques très rapides. Une fois celle-ci atteinte, en remuant vigoureusement et en maintenant l'ébullition pendant au moins 30 minutes (Fig.II.1).

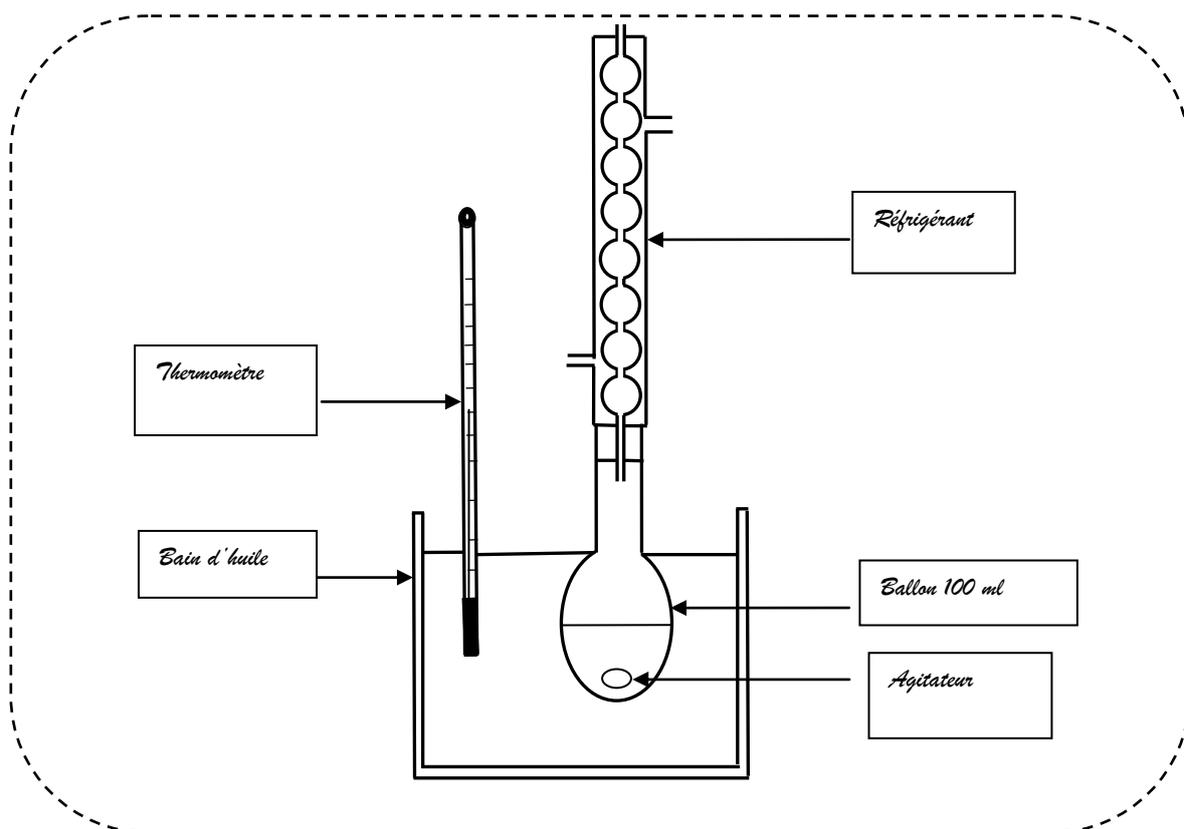


Fig. II.15. La synthèse des AuNPs par la voie citrate/acide tannique

Nous laissons la réaction se dérouler à 60°C pendant une heure et sous agitation modérée, puis nous chauffons jusqu'à ébullition pendant 10 minutes pour bien homogénéiser la solution.

V. Le greffage des dérivés thiolés

L'avantage de cette voie de synthèse est la possibilité de greffer à la surface des nanoparticules nues de nombreux dérivés thiolés différents. Nous avons alors étudié le greffage de toute une série de dérivés thiolés aux fonctionnalités différentes, certaines favorisant la dispersion (groupements polaires) et d'autres présentant une réactivité intéressante (groupements phénoliques ou aminés).

Trois dérivés thiolés finalement sont retenus : l'acide thiomaléique, le Mercaptophénol et Mercaptoéthane sulfonate. Nous parlerons de pourcentage de sites greffés qui correspond à la quantité de dérivés thiolés ajoutés par rapport au nombre de sites accessibles total sur la nanoparticule d'or nue. Les ajouts se font à température ambiante et sous agitation et à des intervalles de temps réguliers de 30 minutes.

IV.1. Greffage par AT

Nous plaçons dans un erlenmeyer 40 ml de solution de nanoparticules Au-citrate/Acide tannique. Nous y ajoutons goutte à goutte une solution aqueuse très diluée ($1,321 \cdot 10^{-5}$ mol/l) d'acide thiomaléique et sous l'agitation. La solution ajoutée est 4 ml.

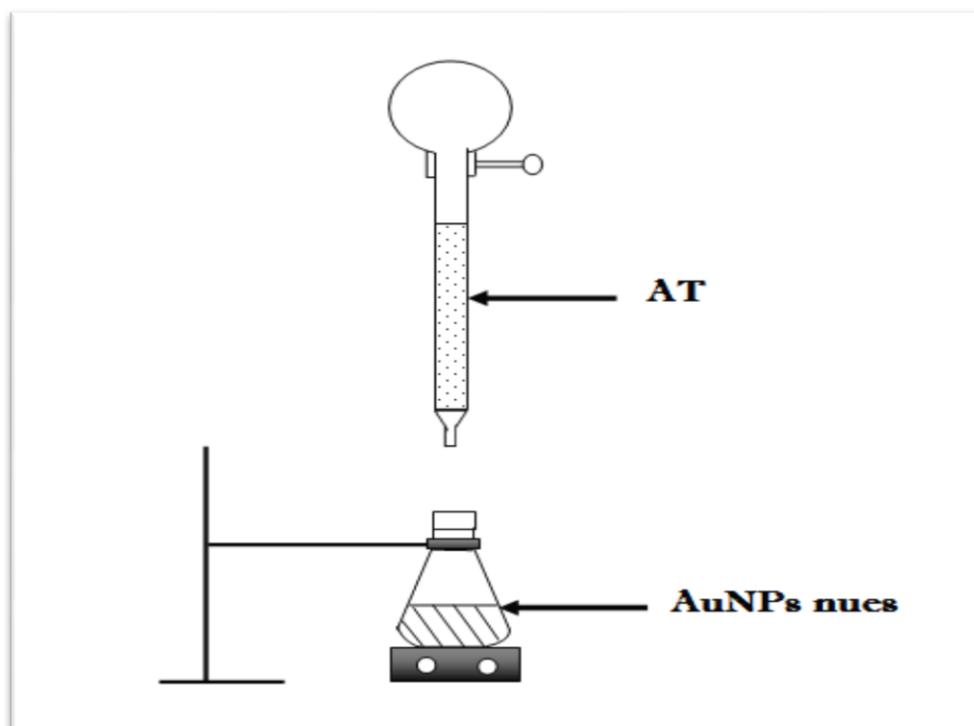


Fig. II.16. Greffage de l'AT sur les AuNPs

IV.2. Greffage par MS

La même manipulation est effectuée pour le greffage de Mercaptoéthane sulfonate. Nous plaçons dans un erlenmeyer 40 ml de solution de nanoparticules d'or nues. Nous y ajoutons goutte à goutte une solution aqueuse très diluée ($1,321 \cdot 10^{-5}$ mol/l) de Mercaptoéthane sulfonate. La solution ajoutée est 2 ml.

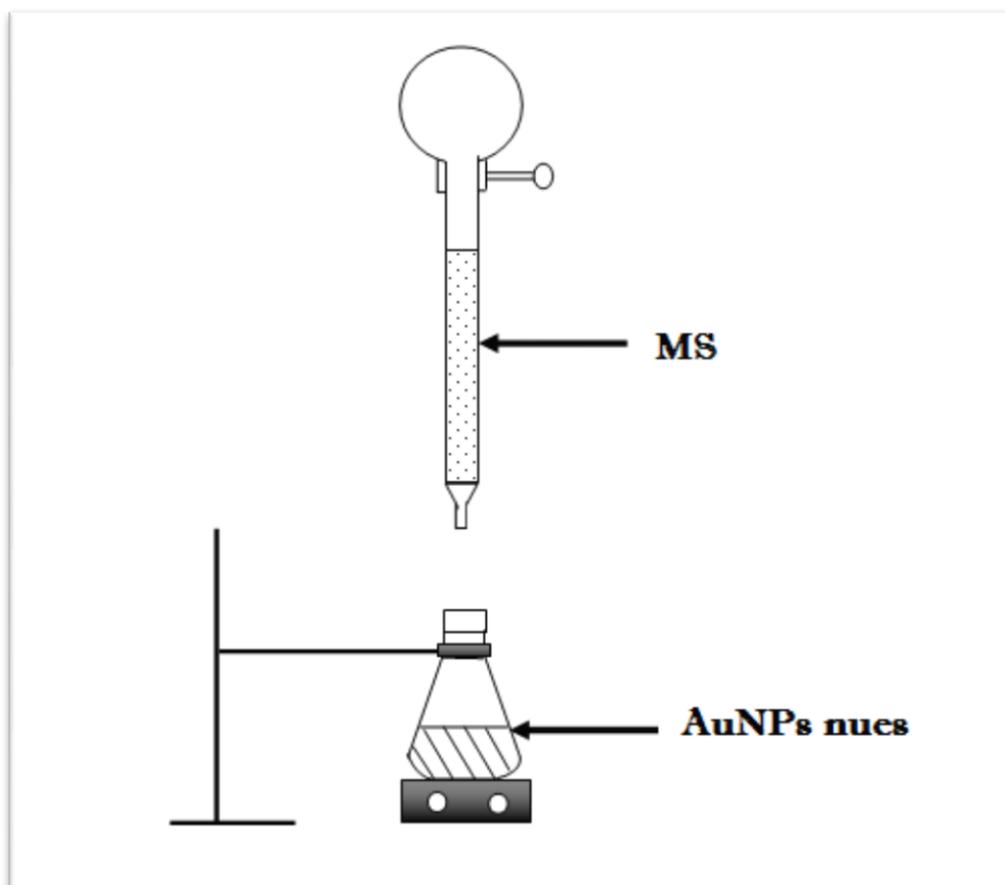


Fig. II.17. Greffage de 2-Mercaptoéthane Sulfonate sur les AuNPs

IV.3. Greffage par MP

La même manipulation est effectuée pour le greffage de Mercaptophéno. Nous plaçons dans un erlenmeyer 40 ml de solution de nanoparticules d'or nues. Nous y ajoutons goutte à goutte une solution aqueuse très diluée ($1,321 \cdot 10^{-5}$ mol/l) de Mercaptophéno. La solution ajoutée est 4 ml.

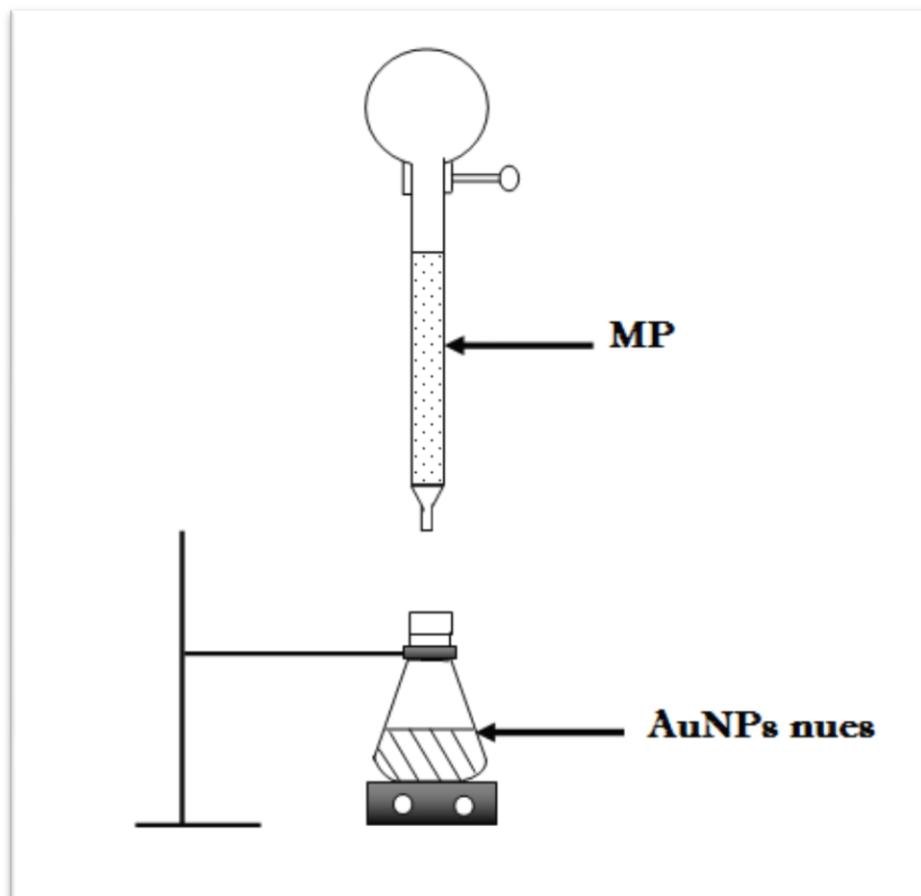


Fig. II.18. Greffage de Mercaptophéno sur les AuNPs

Après l'ajout des trois dérivées de thiols, nous répétons la même manipulation et nous ajoutons 2 ml de Mercaptoéthane sulfonate et 4 ml de mercaptophéno. Au total sont ajoutés, l'acide thiomaléique 4 ml, Mercaptoéthane sulfonate 4 ml et mercaptophéno 8 ml.

VI. Conclusion

La synthèse présentée ou effectuée est relativement simple permettant l'élaboration de nanoparticules d'or nues à surface fonctionnalisée. Les ions citrate en solution s'adsorbent à la surface des particules pour créer une couche chargée négativement. Ceci va introduire une répulsion électrostatique entre ces particules empêchant leur agrégation et donc permettre leur stabilisation.

Les solutions obtenues sont homogènes, elles sont placées à 4°C et conservées à l'obscurité afin d'éviter la dégradation photochimique. Mais sont-elles stables ? Et quelles sont leurs caractéristiques ?

Pour répondre à ces questions et éclairer les choses et après la manipulation expérimentale, nous passons à la caractérisation et nous discutons les résultats obtenus pour en fin tirer les conclusions de ce travail.

Chapitre III

I. Introduction

La stabilité colloïdale à long terme d'une dispersion sera d'une grande importance dans un grand nombre d'industries. Le terme "stabilité" peut avoir différentes sens selon les applications. Un système colloïdal stable se définit par des particules résistantes à la floculation ou à l'agrégation et montre des signes de longue durée de vie^[208].

La taille des suspensions colloïdales de solide dans un milieu liquide, pouvant être à l'origine de nanoparticules, est contrôlée en faisant varier certains facteurs comme la concentration en électrolytes dans la solution, le pH ou encore la présence de stabilisants. Le contrôle de la taille des nanoparticules est nécessaire pour optimiser la stabilité de la dispersion, la plus homogène possible, des particules solides dans le liquide^[209]. La caractérisation des nanoparticules porte sur le contrôle de deux éléments importants que sont la taille et l'agrégation.

II. Contrôle de la taille

La taille des particules est, dans la littérature, généralement déterminée par la MET car cette technique est bien adaptée pour l'observation de clusters de tailles comprises entre 5 et 20 nm. Bien que très couramment utilisé, ce procédé ne permet pas d'observer les particules telles qu'elles se présentent en solution car un dépôt préalable sur une grille de carbone et surtout une évaporation du solvant sont nécessaires. Ces manipulations sont souvent à l'origine d'une agrégation des clusters. Il faut également noter qu'une micrographie MET ne rend compte de la morphologie des particules qu'à l'endroit précis de la grille et non de l'échantillon complet.

La Spectroscopie à Corrélation de Photons (PCS), bien que plus rarement utilisée, permet de déterminer les tailles hydrodynamiques des particules (c'est à dire en solution). Cette méthode est adaptée à l'étude d'échantillon de tailles homogènes. Le contrôle de la taille des particules préparées à l'aide du citrate de sodium pourra être réalisé par PCS. Des essais préliminaires ont montrés que les particules citrates étaient plus adaptées à l'utilisation de la PCS que les particules obtenues par les autres méthodes où tout agglomérat d'une dizaine de nanomètres suffit pour rendre cette technique inutilisable et la MET sera la seule technique permettant une estimation de la taille.

III. Contrôle de l'agrégation

La mesure des diamètres hydrodynamiques des particules par PCS peut être envisagée pour détecter une agglomération éventuelle. La spectroscopie UV-Visible peut également être utilisée pour étudier la stabilité des particules « citrates » au cours du temps. L'observation de l'évolution de la bande appelée « plasmon », résultant de l'excitation du cortège électronique des atomes d'or de surface, permet de détecter tout phénomène de rapprochement ou agglomération des cœurs métalliques des nanohybrides. Cette technique est, cependant, peu utilisée pour évaluer l'état d'agrégation au cours du temps. Les particules de 5 nm ne présentent pas d'absorption suffisamment importante pour être caractérisées par cette méthode.

L'objectif principal de ce travail, portera sur la stabilisation des AuNPs préparées par la méthode citrate en présence d'acide tannique, par la fonctionnalisation à l'aide de petites molécules organiques comportant un groupement thiol. Ces molécules sont susceptibles d'accroître la stabilité, la solubilité et donc de maintenir la dispersion des colloïdes.

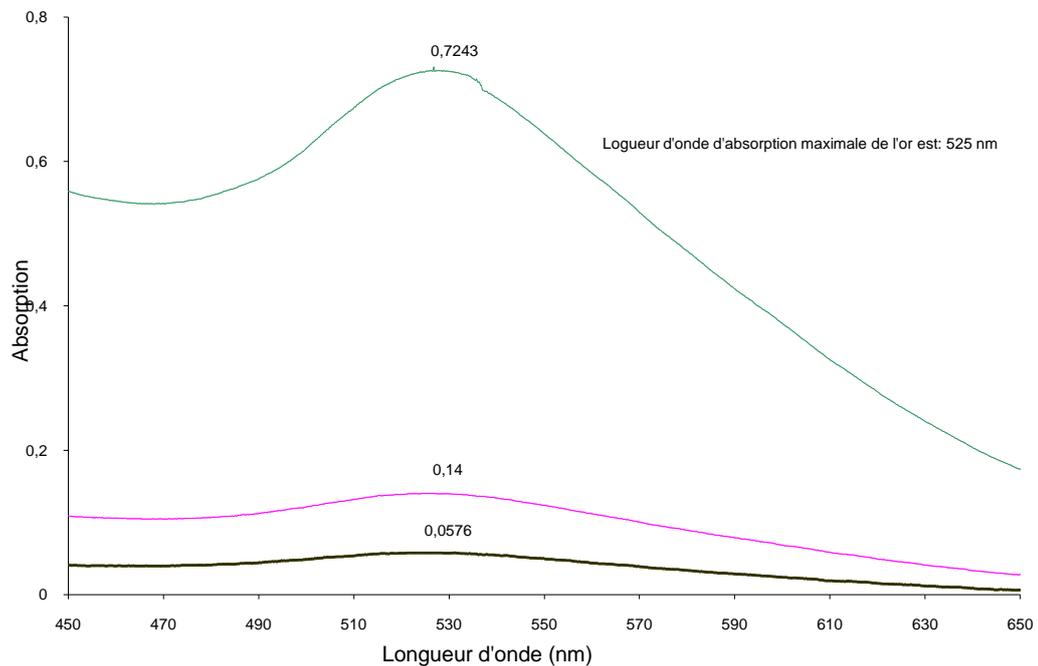


Fig. III.19. Spectres UV-vis de solutions d'or à différentes concentrations

Nous avons choisi une faible concentration des AuNPs, en effet, plus la particule est petite, plus le rapport surface sur le volume est grand. Cet avantage permet de compenser la faible concentration en atomes d'or introduit au départ dans la solution.

Cette étude a été réalisée sur des AuNPs nues synthétisées par le citrate de sodium en présence d'acide tannique. Chaque composé a été testé séparément et sa taille a été suivie par granulométrie laser au cours du temps après son greffage sur la nanoparticule d'or nue.

IV. Fonctionnalisation des AuNPs par le Mercaptophénol

Nous avons choisi de débiter cette étude, par la fonctionnalisation par le Mercaptophénol avec des taux variables et croissants respectivement de 10%, 20%, 25 % et 80% des sites accessibles de surface, des nanoparticules, préparées par la méthode citrate en présence d'acide tannique, de faible diamètre (Fig. III.2).

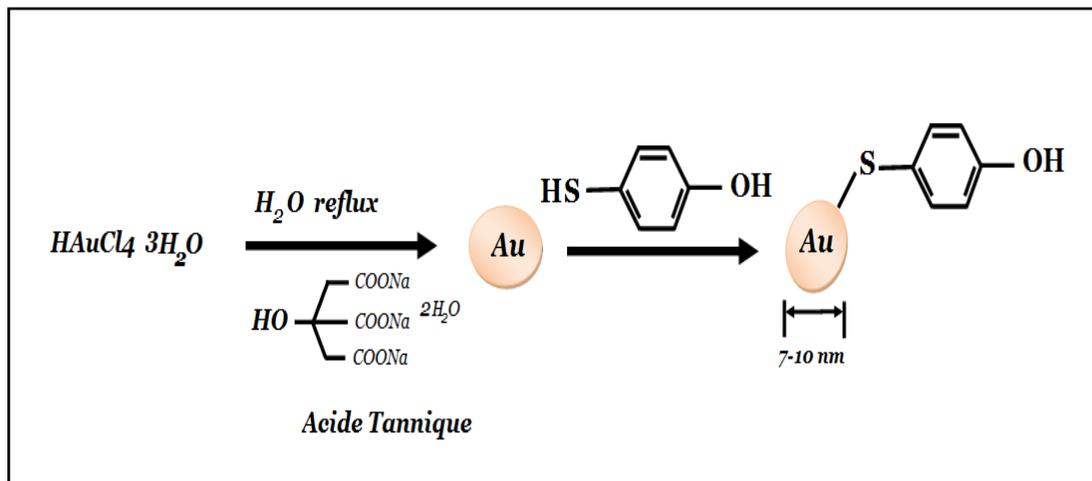


Fig. III.20. Fonctionnalisation des AuNPs par MP ^[208]

La fonctionnalisation des nanoparticules d'or par Mercaptophénol provoque un changement de coloration de la solution colloïdale de la couleur rouge au bleu. L'analyse par la spectroscopie UV-vis indique que les AuNPs greffées par le MP ont un pic maximum environ 530 nm (Fig. III.3) et leur diamètre est de 22 ± 3 nm.

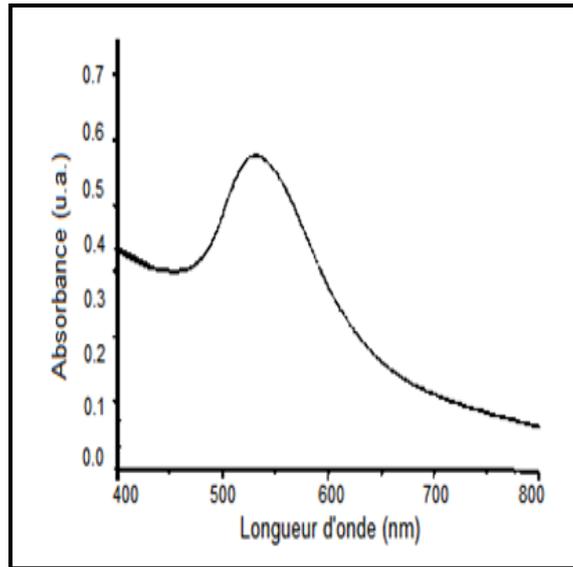
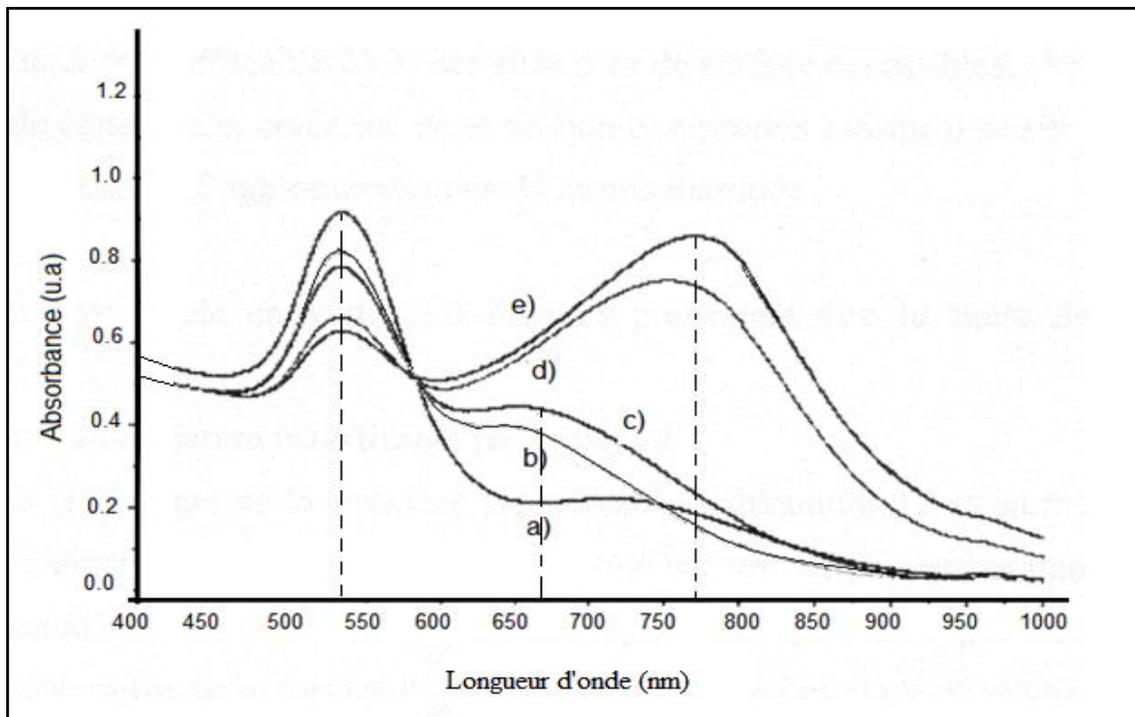


Fig. III.21. Le spectre d'absorption des AuNPs greffées de le MP^[213]

Nous avons donc décidé de varier le taux de fonctionnalisation en thiols non seulement pour affiner la valeur de 25% choisie arbitrairement, mais également pour déterminer l'influence du taux de fonctionnalisation sur la morphologie et la stabilité des AuNPs. Les clusters obtenus sont caractérisés par spectrophotométrie UV-Visible (Fig. III.4).



a) Or nu, b) MP 80%, c) MP 25%, d) MP 20% et e) MP 10%

Fig. III.22. Spectres UV-vis des AuNPs fonctionnalisées, à différents taux, par MP^[208].

La spectroscopie UV-visible est une technique plus adaptée que le PCS pour l'étude des modifications de surface de l'or. L'interaction entre les électrons de surface et le rayonnement UV-visible provoque une absorption dite bande plasmon située entre 520 nm et 530 nm selon la taille des AuNPs^[210]. Lorsque deux AuNPs s'agglomèrent, une nouvelle interaction se crée entre les deux cortèges électroniques et provoque un déplacement de bande plasmon originale vers des longueurs d'ondes plus importantes. Le suivi du déplacement de cette bande constitue un moyen efficace pour rendre compte de l'agglomération des nanoparticules. Les AuNPs nues présentent une bande plasmon caractéristique à 530 nm^[211]. La présence d'une bande à 750 nm montre que l'échantillon contient quelques agglomérats^[212].

Une fonctionnalisation de 10% des sites de surface par le 4-Mercaptophénol (MP) provoque un déplacement du maximum d'absorption à 770 nm. Un accroissement de la concentration en thiol (20, 25 puis 80% des sites de surface, respectivement les spectres d, c, et b de la Figure III.4) conduit à une forte diminution du pic à 770 nm et nous observons l'apparition d'une bande large centrée à 668 nm caractéristique d'un nouvel état d'agglomération plus faible que le précédent.

Ces résultats ont été très surprenants car aucune publication ne décrit un tel comportement pour des clusters d'or. Cette étude UV-visible montre que les variations d'absorption de la bande plasmon sont directement liées au greffage de ligand thiol (4-mercaptophenol MP) à la surface des AuNPs. Cette coalescence des nanoparticules est plus marquée pour une faible couverture en thiol (fonctionnalisation de 10% ou 20% des sites de surface) que lors d'une fonctionnalisation plus importante (25% ou 80% des sites de surface).

Nous avons, également observé qu'une fonctionnalisation croissante en thiol conduit à des clusters de moins en moins stables dans le temps. Afin de limiter l'agrégation, l'utilisation de la quantité optimale de thiol est donc nécessaire. Les taux de greffage de 25% des sites d'or de surface accessibles, choisi au départ de cette étude et pouvant aller jusqu'à 30%, constitue donc un bon compromis puisqu'il se situe dans la zone de la fonctionnalisation où l'agglomération est la moins marquée. La taille des AuNPs déterminée par Granulométrie Laser se situe entre 7 et 10 nm (Fig. III.5).

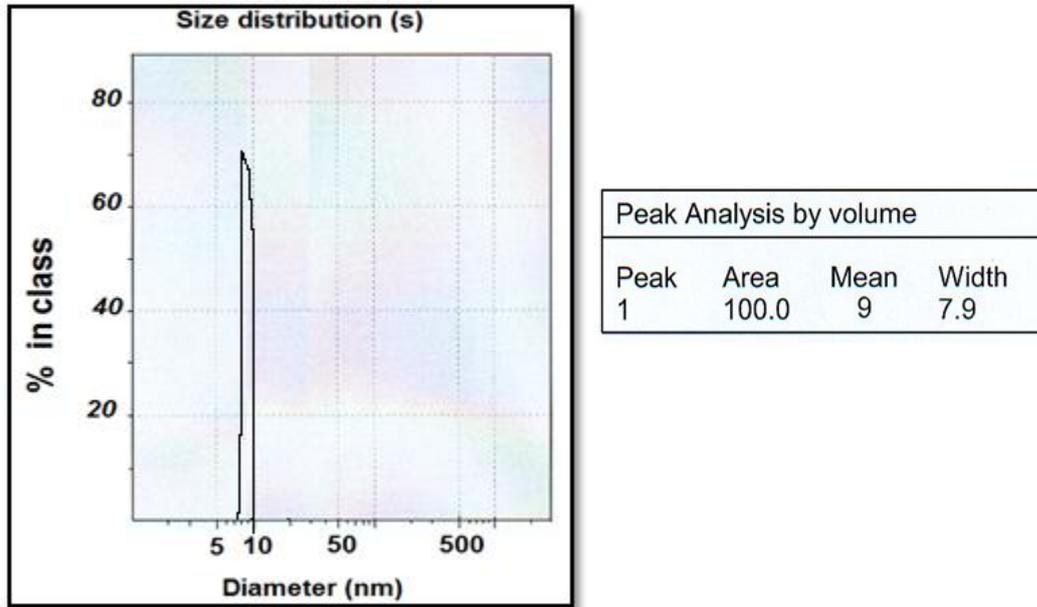


Fig. III.23. Granulométrie Laser des AuNPs-citrate en présence d'acide tannique ^[211]

Pour une faible couverture, trois facteurs pourraient être la cause de l'agglomération observée :

- Une coordination insuffisante par de ligands.
- Un repliement de la structure thiol à la surface de la particule d'or insuffisamment stabilisée.
- Les contraintes imposées par ce repliement peuvent provoquer une désorption du soufre de la surface de la particule et une agglomération des particules peut alors se produire.

Nous avons choisi de déterminer à présent, le taux limite de greffage du 4-Mercaptophénol (MP) en fonction de la quantité ajoutée et en fonction du temps. Sachant que le taux limite correspond au pourcentage maximal de greffage sans agrégation pendant un temps le plus grand possible. Cette molécule présente une réactivité intéressante (groupement phénolique sur lequel peuvent être effectuées des fonctionnalisations ultérieures).

Après plus de 60 jours d'observations, les résultats reportés dans le Tableau.III.1 montrent que la solution colloïdale est stable pendant deux mois, seulement lorsque moins de 15% des sites accessibles sont greffés par le 4-mercaptophénol.

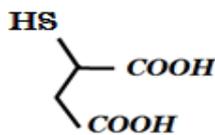
Tableau III.3. Etat de dispersion de solution d'AuNPs en fonction de la quantité de MP ajoutée.

Temps après addition du MP	1 h	24 h	7 jours	2 Mois
Etat de dispersion en Fonction du MP ajouté	C	C (<50 %)	C (<30%)	C (<15%)
		A (>50%)	A (>30%)	A (>15%)
C: colloïde; A : agrégats				

V. La stabilisation des AuNPs par d'autres composés thiolés

L'utilisation d'agents stabilisants est alors nécessaire afin d'augmenter le taux de greffage du 4-mercaptophénol en raison de l'intérêt de cette molécule. Dans les mêmes conditions précédentes, nous avons déterminé les taux limites de greffage individuellement d'une série de composés thiolés regroupés dans le tableau III.2.

Tableau III.4. Molécules thiolées greffées

L'acide thiomaléique	L'acide mercaptodécanoïque	Mercaptoacétate de sodium	2-mercaptoéthanesulfonate
			

Le rôle de chaque thiol :

- L'acide 10-mercaptodécanoïque a été choisi pour évaluer l'effet de la longueur de la chaîne.

- L'acide thiomaléique permet une dissolution légère de la nanoparticule et joue un rôle protecteur en surface.
- Le mercaptoacétate de sodium, a été choisi pour éviter la réversibilité dans l'eau
- Le Mercaptoéthane sulfonate, ce composé permet d'améliorer la solubilité de la nanoparticule.

En se basant sur les travaux de Paik^[213], nous avons choisi de réaliser une fonctionnalisation avec un taux de 25% des sites accessibles de surface. Cet auteur a, en effet montré que tous les sites de surface des nanoparticules n'étaient pas équivalents et que la limite supérieure de fonctionnalisation était proche du tiers du nombre total d'atomes de surface soit 33%.

La distribution en volume montre que la taille des agglomérats reste faible. Le diamètre moyen en nombre, déterminé par PCS (Fig.III.6), des AuNPs stabilisées uniquement par le citrate de sodium, est de 18.5 nm, en accord avec la valeur de 18 nm mesurée à partir des micrographies MET, où la couronne organique n'est pas pris en compte.

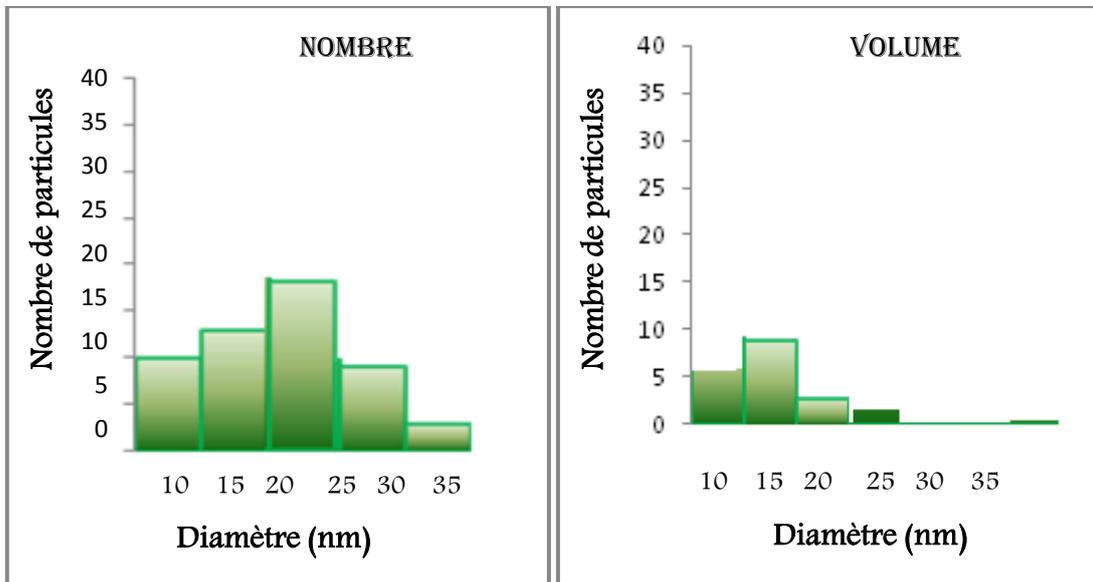


Fig. III.24. Distribution de taille des AuNPs-citrate déterminée par PCS ^[209]

L'augmentation de taille observée après fonctionnalisation 2.2 nm peut être attribuée au greffage du thiol. Si nous admettons que le greffage de l'espaceur est homogène autour de la nanoparticule alors cette valeur de 1.6 nm correspond à deux molécules de thiol. La hausse du

rayon de la particule dû à l'espaceur est donc de 1.1nm. En première approximation, si l'on assimile la longueur de l'espaceur à environ cinq liaisons carbone-carbone soit $5 * 0.154$ nm le thiol a une longueur de 0.77 nm valeur très proche des 0.8 nm déterminée expérimentalement. L'analyse PCS tend à confirmer que la fonctionnalisation des AuNPs par le thiol conduit à la formation d'une monocouche de ce thiol à la surface des clusters métalliques. La fonctionnalisation de 25% des sites de surface accessibles produit une solution colloïdale dont la couleur est brune foncée (Fig.III.6)



Fig. III.25. Solution colloïdale d'or obtenue par la méthode citrate ^[210]

Les suspensions de ces nanohybrides ne sont pas stables dans le temps et une agrégation est déjà observable. Ces AuNPs sont caractérisées par PCS montre une répartition de taille en nombre comprise entre 15 et 40 nm, le diamètre hydrodynamique moyen qui comprend le cœur métallique et la couche organique greffée.

Les courbes de distribution de taille sont dissemblables selon la grandeur prise en compte : nombre ou volume. Elles rendent compte de l'analyse des résultats obtenus par PCS suivant deux points de vue : l'analyse en nombre privilégie les nanoparticules de plus petites tailles alors que l'analyse en volume va quant à elle privilégier les nanoparticules de tailles plus importantes.

V.1. Fonctionnalisation par l'acide 10-mercaptodécanoïque

Notre nanoparticule d'or synthétisée par la voie citrate en présence de l'acide tannique et fonctionnalisée par le Mercaptophénol subit un deuxième greffage par le 10-mercaptodécanoïque (Fig.III.7). Cette fonctionnalisation des nanoparticules d'or provoque un changement de coloration de la solution colloïdale de rouge au bleu. L'analyse par la

spectroscopie UV-vis indique que les nanoclusters obtenus ont un pic maximum environ 530nm (Fig. III.9) et leur taille moyenne est de 33 ± 4 nm.

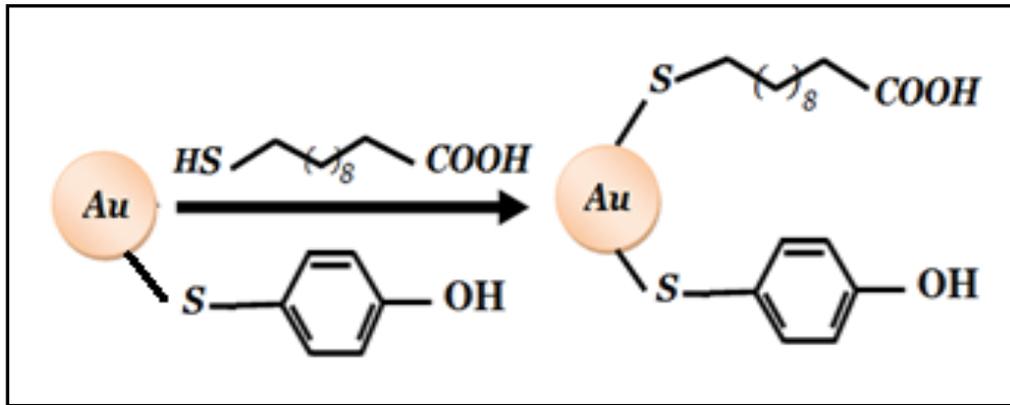


Fig. III.26. Greffage de l'acide 10-mercaptodécanoïque sur l'AuNP-MP ^[208]

L'analyse par spectroscopie à corrélation de photons (Fig.III.8) décrit une répartition de taille en nombre comprise entre 18 et 70 nm, le diamètre hydrodynamique moyen, qui comprend le cœur métallique et de la couche organique, étant de 33 ± 4 nm pour une analyse en nombre et 45 ± 4 nm pour une analyse en volume. Il est bien entendu que les courbes de distribution sont dissemblables selon la grandeur prise en compte : nombre ou volume.

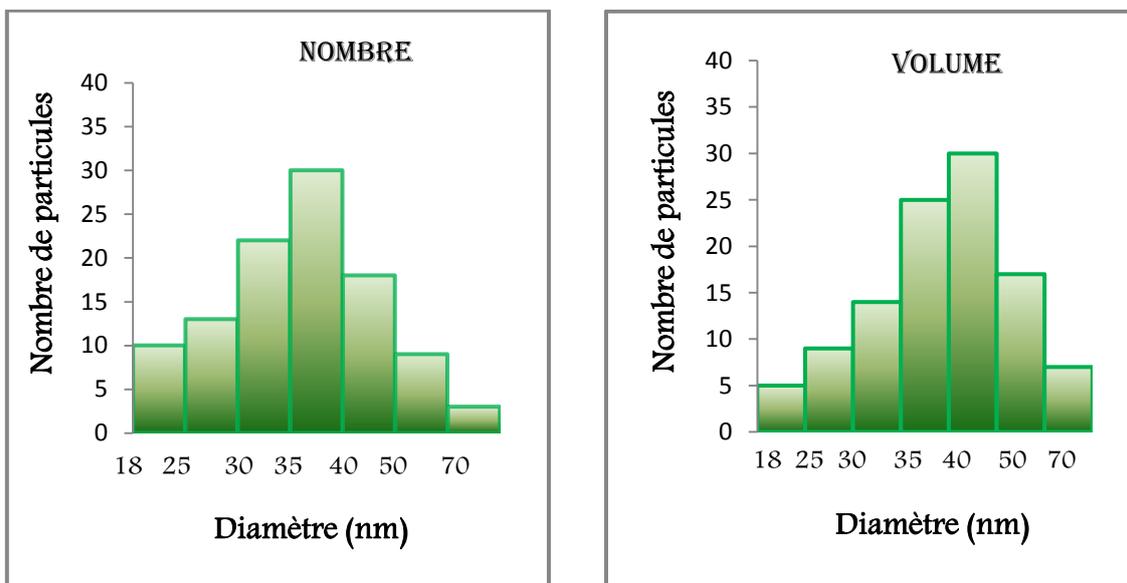


Fig. III.27. Distribution de taille déterminée par PCS ^[209]

Le spectre des AuNPs-MP greffées par 10-mercaptopdécanoïque, présente deux pics le premier est à 530 nm et le deuxième à 798 nm (Fig.III.9). Le pic élevé désigne les AuNPs-MP greffées par le 10-mercaptopdécanoïque. Par contre le deuxième pic témoigne la formation une légère agrégation.

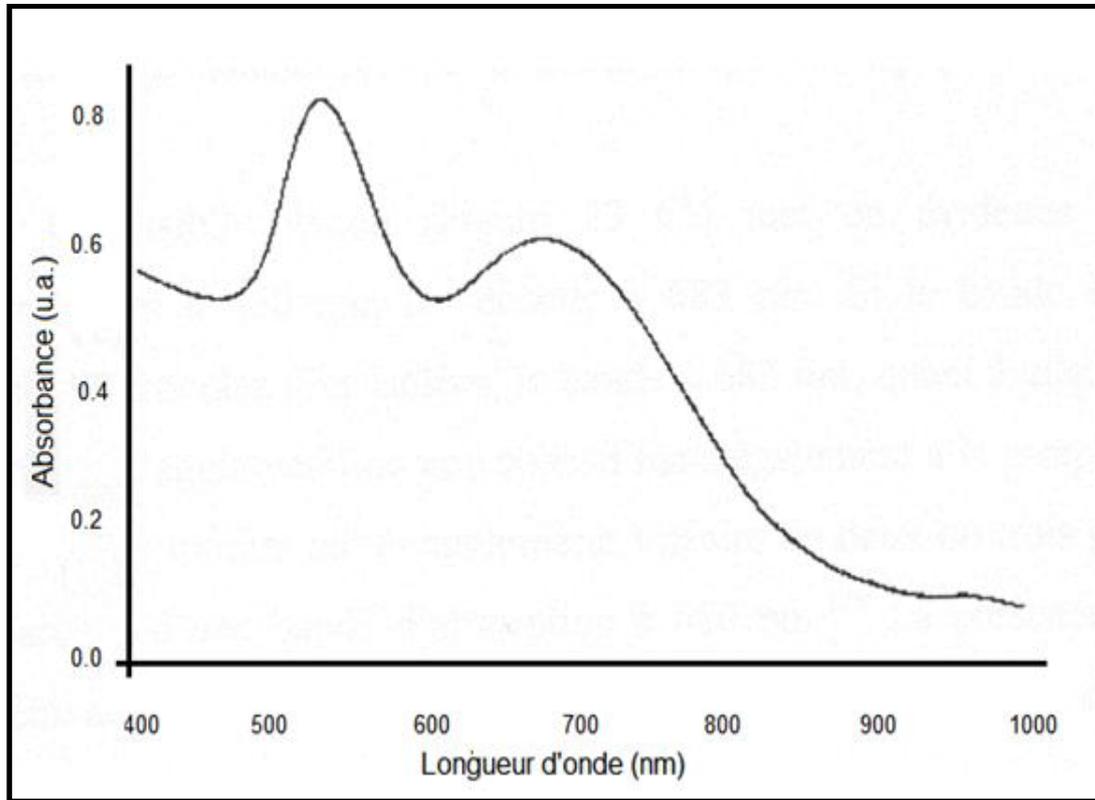


Fig. III.28. Le spectre UV-vis des AuNPs-MP greffées par 10-mercaptopdécanoïque ^[213]

V.2. Fonctionnalisation par l'acide thiomaléique

La même procédure est répétée pour le greffage de l'acide thiomaléique. Les nanoparticules greffées par le mercaptophénol sont greffées en suite par l'acide thiomaléique (Fig.III.10). Cette fonctionnalisation des nanoparticules d'or provoque un changement de coloration de la solution colloïdale de rouge au bleu. L'analyse par la spectroscopie UV-vis indique que les nanoclusters obtenus ont un pic maximum environ 530 nm (Fig. III.12) et leur taille moyenne est de 34 ± 3 nm.

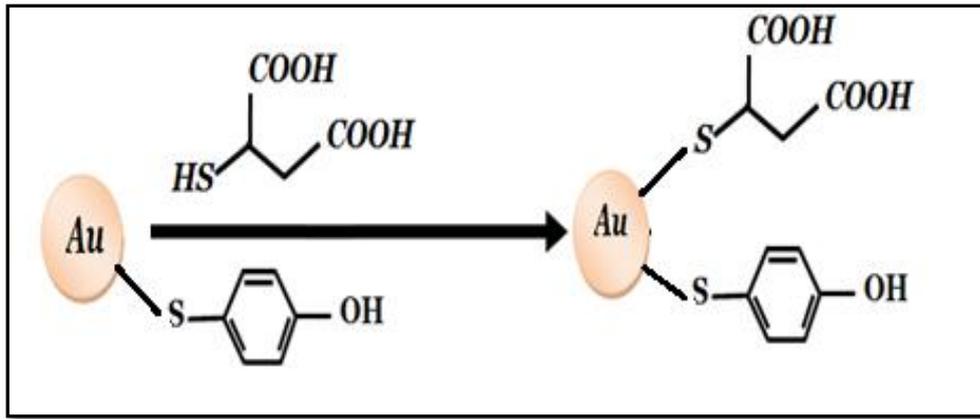


Fig. III.29. Greffage d'AT sur l'AuNP^[212]

L'analyse par spectroscopie à corrélation de photons (Fig.III.11) montre une répartition de taille en nombre comprise entre 18 et 60 nm, le diamètre hydrodynamique moyen, qui comprend le cœur métallique et de la couche organique, étant de 34 ± 3 nm pour une analyse en nombre et 44 ± 3 nm pour une analyse en volume.

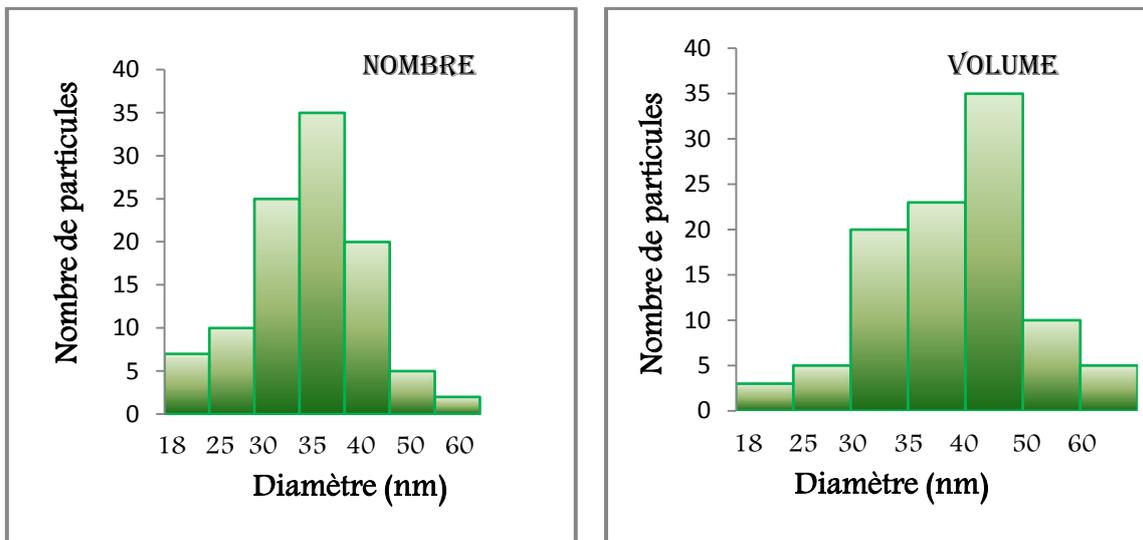


Fig. III.30. Distribution de taille déterminée par PCS^[209]

Le spectre des AuNPs-MP greffées par l'acide thiomaléique indique deux pics le premier est à 530nm, qui correspond aux AuNPs-MP greffées par AT. Le deuxième à 780 nm, le pic élevé ce qui témoigne la formation des nanoclusters de taille plus importante et donc une légère agrégation des nanoclusters.

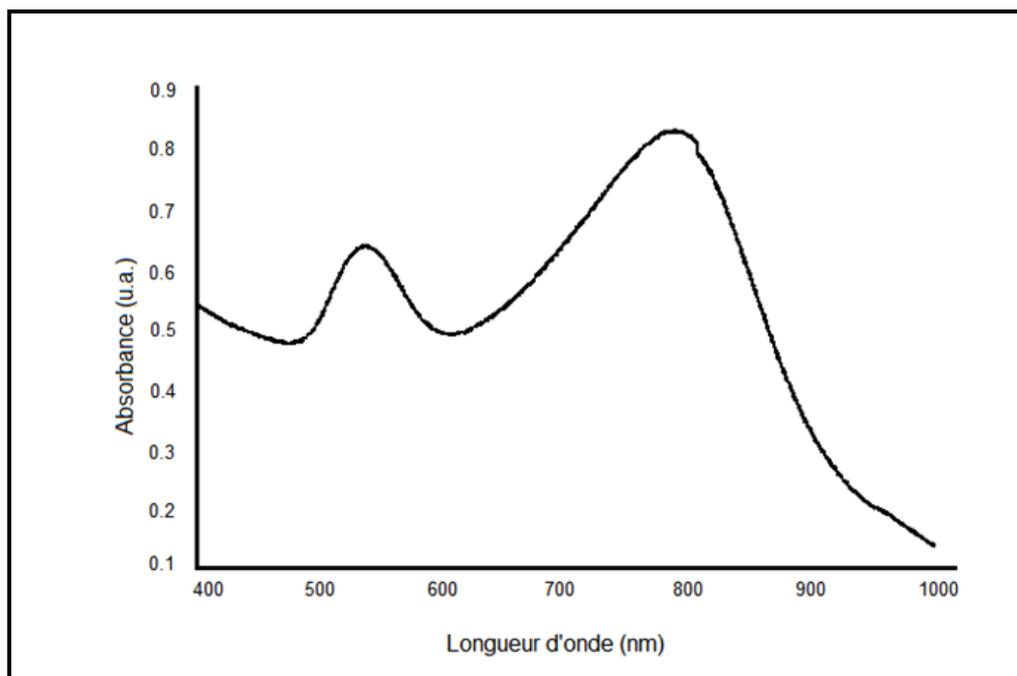


Fig. III.31. Le spectre UV-vis des AuNP-MP greffées par AT ^[208]

V.3. Fonctionnalisation par mercaptoacétate de sodium

Le même protocole est refait, les nanoparticules d'or obtenues par la voie citrate et greffées par le Mercaptophénol, subissent une deuxième fonctionnalisation par le mercaptoacétate de sodium (Fig.III.13). Cette fonctionnalisation des nanoparticules d'or provoque un changement de coloration de la solution colloïdale de rouge au bleu. L'analyse par la spectroscopie UV-vis indique que les nanoclusters obtenus ont un pic maximum environ 530 nm (Fig. III.14) et leur taille moyenne est de 37 ± 5 nm.

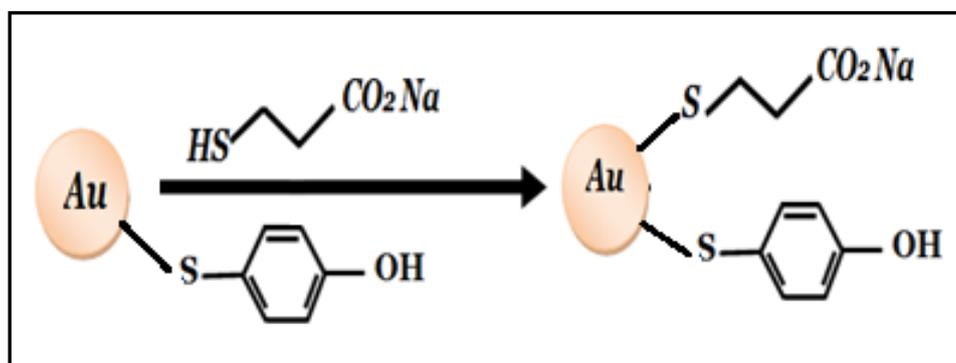


Fig. III.32. Greffage de mercaptoacétate de sodium sur les AuNPs ^[208]

L'analyse par spectroscopie à corrélation de photons (Fig.III.14) montre une répartition de taille en nombre comprise entre 18 et 60 nm, le diamètre hydrodynamique moyen, qui comprend le cœur métallique et de la couche organique, étant de 37 ± 3 nm pour une analyse en nombre et 55 ± 3 nm pour une analyse en volume.

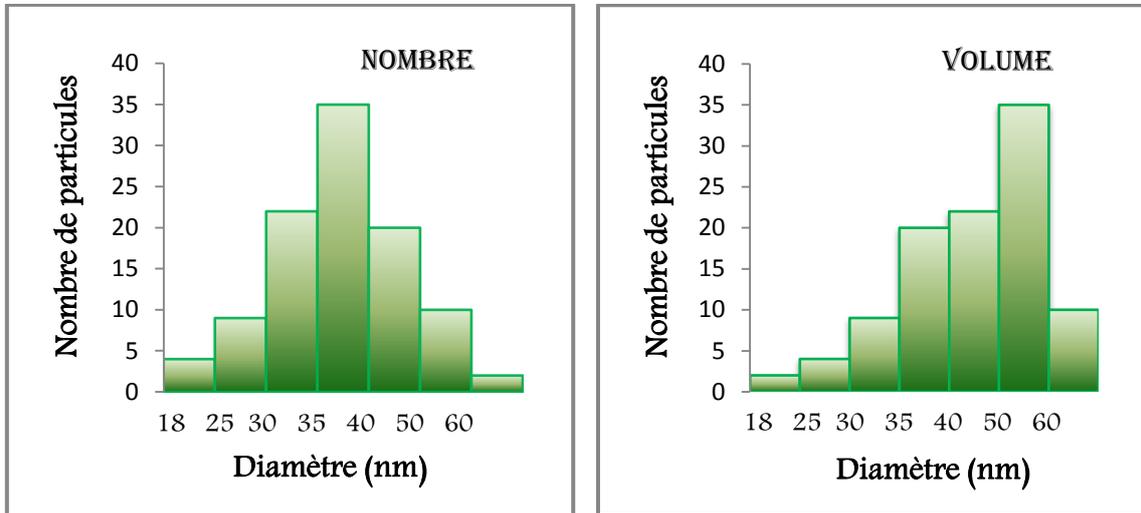


Fig. III.33. Distribution de taille déterminée par PCS^[209]

Le spectre des AuNPs-MP greffées par mercaptoacétate de sodium présente deux pics le premier est à 530 nm, qui correspond à des AuNPs-MP greffées par le mercaptoacétate. Le deuxième à 800 nm, avec une bande très large ce qui témoigne la formation des nanoclusters de taille plus importante et donc une agrégation des nanoclusters très importantes.

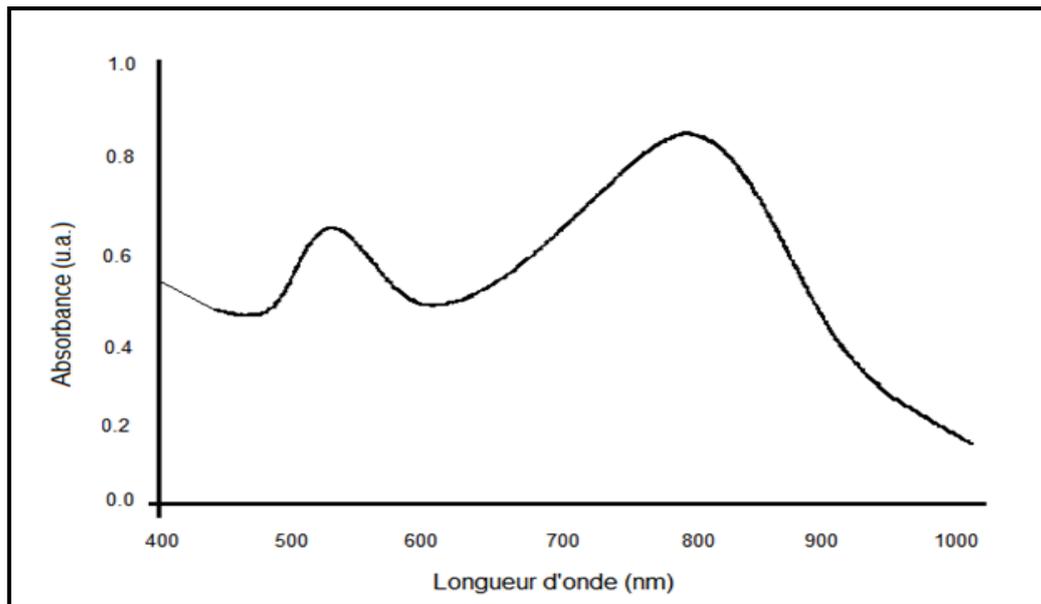


Fig. III.34. L'absorbance des AuNPs greffées par mercaptoacétate de sodium^[213]

V.4. Fonctionnalisation par le 2-Mercaptoéthane sulfonate

Le Mercaptoéthane sulfonate est introduit pour une fonctionnalisation secondaire pour les nanoparticules d'or déjà greffées par MP (Fig.III.16). Cette fonctionnalisation des nanoparticules d'or provoque un changement de coloration de la solution colloïdale de rouge au bleu. L'analyse par la spectroscopie UV-vis indique que les nanoclusters obtenus ont un pic maximum environ 530 nm (Fig. III.18) et leur taille moyenne est de 38 ± 5 nm.

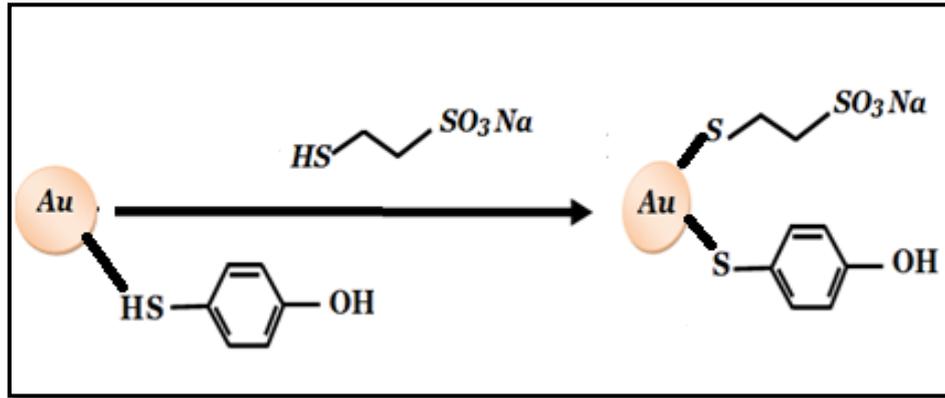


Fig. III.35. Greffage de Mercaptoéthane sulfonate sur les AuNPs-MP ^[208]

L'analyse par spectroscopie à corrélation de photons (Fig.III.17) montre une répartition de taille en nombre comprise entre 20 et 60 nm, le diamètre hydrodynamique moyen, qui comprend le cœur métallique et de la couche organique, étant de 32 ± 3 nm pour une analyse en nombre et 45 ± 3 nm pour une analyse en volume.

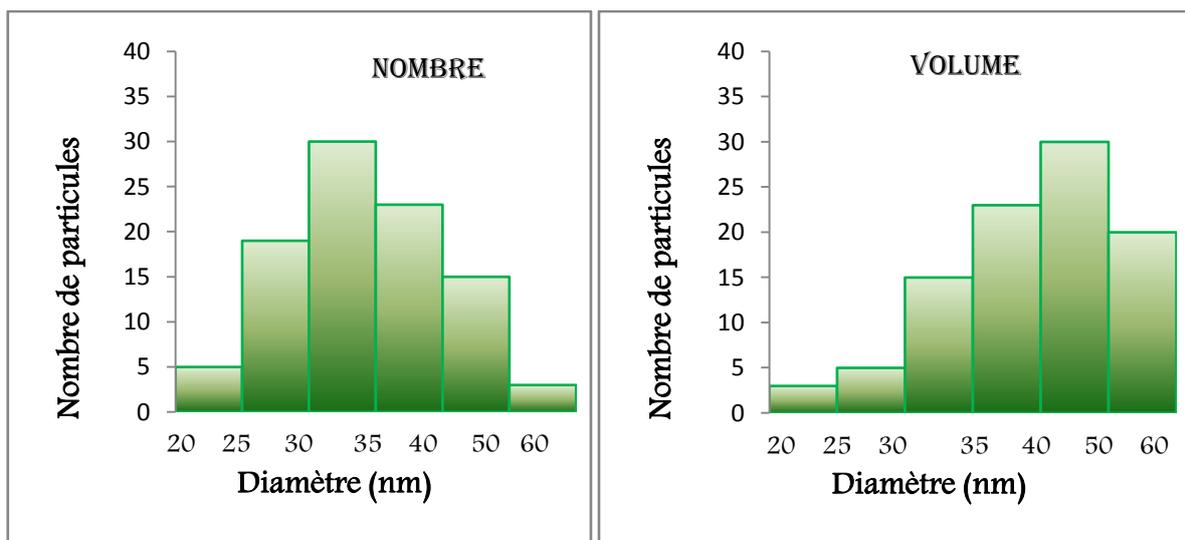


Fig. III.36. Distribution de taille déterminée par PCS ^[209]

Le spectre des AuNPs-MP greffées par Mercaptoéthane sulfonate montre deux pics l'un est à 530 nm un deuxième à 798 nm. Le premier désigne les nanoparticules fonctionnalisées par le Mercaptophénol et le Mercaptoéthane sulfonate. Le pic élevé signifie la formation des nanoclusters de taille plus importante indiquant une légère agrégation des nanoclusters.

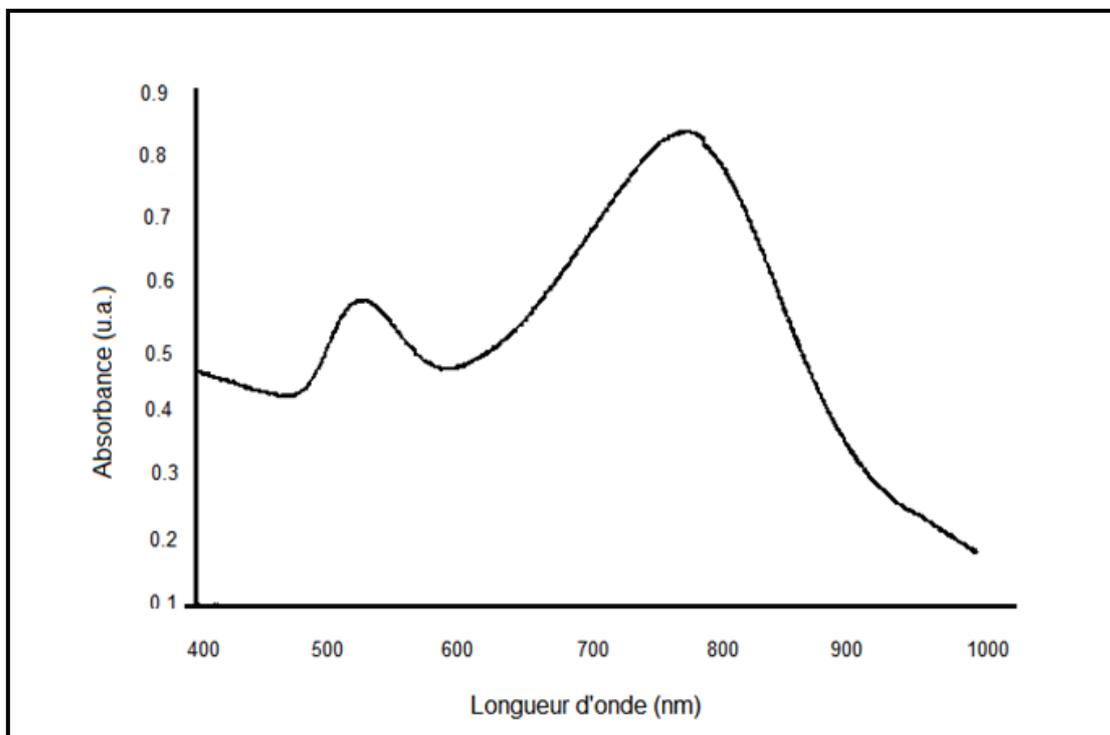


Fig. III.37. Le spectre UV-vis des AuNPs-MP greffées par MS^[213]

Nous venons de préparé des AuNPs obtenues par la voie citrate en présence de l'acide tannique et fonctionnalisées par des composés thiolés. Le tableau suivant (tableau III.3) résume les caractéristiques des nanoparticules en fonction de thiol ajouté.

Tableau III.5. Les caractéristiques des AuNPs greffées par les différents thiols

Thiols	Caractéristiques	Couleur de la solution colloïdale	La taille moyenne	Dispersité de taille (nm)	Longueur d'ondes des bandes d'absorption (nm)
	Mercaptophénol	Bleue	22 ± 3	20 à 60	530
	L'acide thiomaléique	Bleue	34 ± 3	25 à 65	528 et 780
	mercaptodécanoïque	Bleue	33 ± 4	18 à 70	530 et 683
	Mercaptoacétate de sodium	Bleue	35 ± 5	18 à 70	530 et 800
	Mercaptoéthane sulfonate	Bleue	32 ± 5	20 à 60	530 et 798

L'étude de stabilité des nanoparticules greffées par ces composés, par granulométrie au bout de deux mois, montrent que le 4-Mercaptophénol, le Mercaptoéthane sulfonate et l'acide thiomaléique semblent être intéressants. Pour le Mercaptoéthane sulfonate, ce n'est qu'après 8 semaines et 20 % de taux de greffage, que l'agglomération des nanoparticules est observée. L'acide thiomaléique est le composé qui a le moins d'influence sur l'agrégation. Nous avons ensuite étudié l'effet combiné des trois dérivés thiolés (Fig. III.23) à différentes proportions en pourcentage, après les différents essais effectués, le pourcentage suivant est retenu:

- 10 % des sites surfaciques greffés par le Mercaptoéthane sulfonate pour améliorer la solubilité dans les solutions aqueuses.
- 10 % des sites surfaciques greffés par l'acide thiomaléique pour protéger la surface de la nanoparticule.

- 20 % des sites surfaciques greffés par le 4-Mercaptophénol, pourcentage relativement faible pour éviter l'agglomération mais suffisant pour une fonctionnalisation ultérieure.

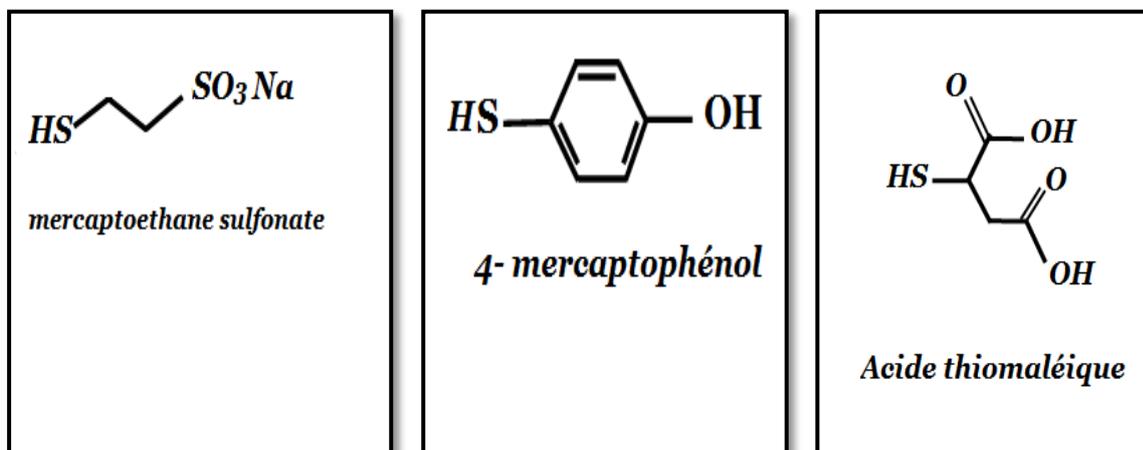


Fig. III.38. Thiols hydrophiles utilisés ^[208]

La fonctionnalisation à hauteur de 40% de sites de surfaces accessibles par chacun des thiols permettait aux nanoparticules de rester parfaitement dispersées en milieu aqueux (persistance de la coloration rouge) pendant plusieurs semaines. La resolubilisation complète des nanoparticules après leur précipitation par centrifugation est possible. La taille des nanoparticules est comprise entre 14 et 25 nm (granulométrie laser Fig. III.21, fig. III.22).

Les notations 10/10/20 ou 0,5/0,5/1 seront adoptées pour les solutions de nanoparticules obtenues par réduction à l'aide du citrate de sodium en présence d'acide tannique et fonctionnalisées par les thiols, le Mercaptoéthane sulfonate, l'acide thiomaléique, et le 4-Mercaptophénol avec les pourcentages respectivement de 10%, 10% et 20%.

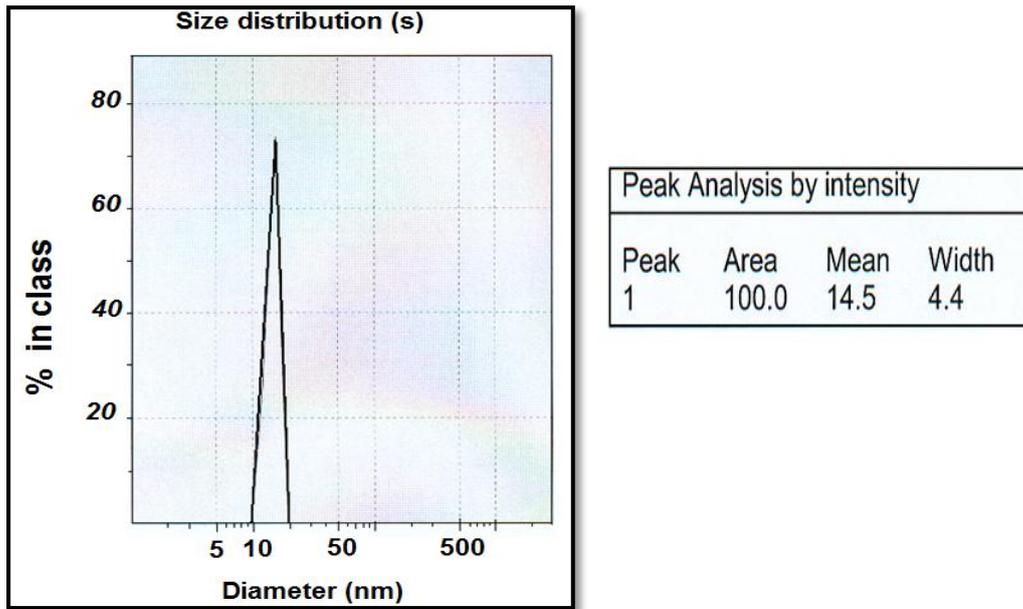


Fig. III.39. Granulométrie laser des AuNPs ^[211]

Le résultat de la granulométrie représenté par le graphique (Fig. III.21) montre qu'il y a formation de nanoparticules dont leur nombre augmente au cours du temps et qui très vite va atteindre une taille moyenne stable autour 14.5nm.

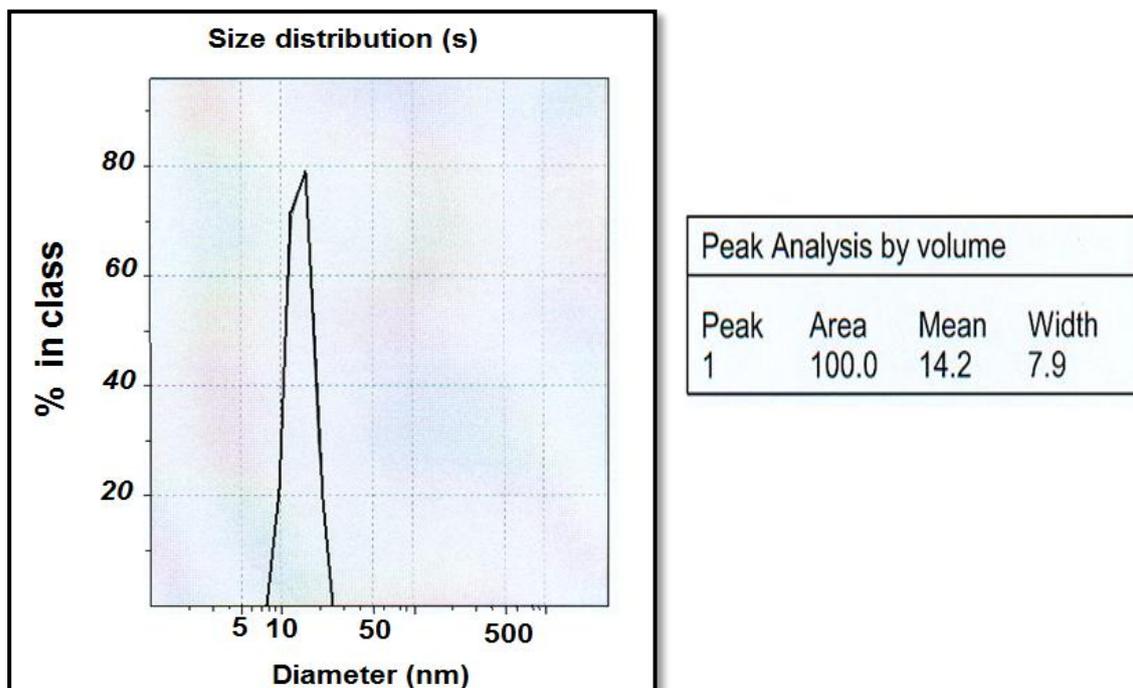


Fig. III.40. Intensité des AuNPs par granulométrie laser ^[211]

Le résultat de la granulométrie représenté par le graphique (Fig. III.22) montre qu'il y a formation de nanoparticules dont leur nombre augmente au cours du temps et qui très vite va atteindre une taille moyenne stable autour 14.2 nm.

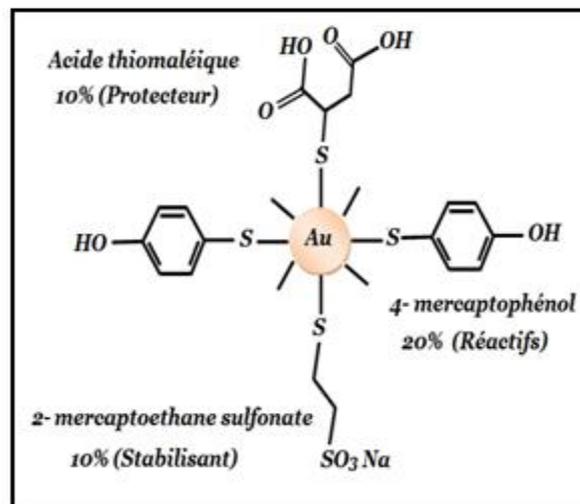


Fig. III.41. Fonctionnalisation de l'AuNP par les trois thiols 10/10/20^[208]

VI. Conclusion

Les nanoparticules préparées par cette méthode présentent une bonne stabilité et ne montrent aucun signe de décomposition ni d'agrégation après plusieurs semaines de conservation à l'air et à température ambiante. Le greffage de nanoparticules à longue chaîne carbonée est ainsi préférable pour la stabilisation des AuNPs^[122].

Les nanoparticules d'or obtenues par la voie citrate ont des avantages par rapport aux celles préparées par la voie NaBH₄ :

- Elles ont un grand diamètre, ce qui permet d'étudier plus facilement leur stabilisation et leur fonctionnalisation.
- Elles sont dispersées dans un milieu aqueux, il n'y a aucune nécessité de changer le solvant.
- Elles sont facilement récupérables.

La maîtrise de la fonctionnalisation associée à la morphologie permet d'envisager la formation de nouveaux matériaux dans de nouveaux domaines d'application, ainsi que l'amélioration et la performance de certaines applications.

Conclusion
générale

Conclusions générales

Les nanoparticules d'or possèdent un grand potentiel pour de futures applications cliniques en imagerie tissus/tumeur, le diagnostic et des applications des sciences biomédicales, y compris la livraison de médicaments, la thérapie photothermique et l'identification des agents pathogènes. D'où la forte nécessité de développer des procédés respectueux de l'environnement pour la synthèse d'AuNPs sans utiliser de produits chimiques toxiques.

Cependant, la recherche fondamentale et la connaissance de leurs interactions avec les cellules spécifiques, le mécanisme d'entrée, le cloisonnement subcellulaire, et le trafic à travers le corps sont encore inconnues. Ces études aideront à la compréhension des interactions et des reconnaissances de la nanoparticule par les cellules au niveau moléculaire. Enfin, toutes ces informations permettront la conception rationnelle de la lutte contre diverses maladies mortelles auparavant incurable et, finalement l'amélioration de la santé humaine du système de soins pour les générations futures^[5].

Les nanoparticules d'or exploitent leurs propriétés chimiques et physiques pour le transport et le déchargement des produits pharmaceutiques. Premièrement, le noyau d'or est essentiellement inerte et non toxique. Un deuxième avantage est leur facilité de synthèse; nanoparticules monodisperses peuvent être formées avec des tailles de base allant de 1 nm à 150 nm (Tableau I.1). En outre la polyvalence est conférée par leur fonctionnalisation prête, généralement grâce à des liens thiol (posté vide). En outre, leurs propriétés photophysiques pourraient déclencher la libération du médicament à l'endroit à distance^[28].

Parmi tous les nanomatériaux, l'or a attiré une grande attention en raison de sa relative non-toxique par nature, sa forte affinité pour les fonctionnalités thiol et amine. Cette affinité permet les modifications de la surface des AuNPs relativement facile grâce à la liaison Au-S et Au-N avec des agents de ciblage et/ou des agents chimiothérapeutiques possédant la fonctionnalité. Grâce à une conception intelligente, il est possible de développer des nanoparticules multifonctionnelles qui pourraient accroître l'efficacité de la détection, le diagnostic et la thérapie.

Les AuNPs ont trouvé l'utilisation dans des applications des sciences biomédicales, y compris et la livraison de médicaments, le diagnostic, l'imagerie tissus/tumeur, la thérapie photothermique et l'identification des agents pathogènes. D'où la forte nécessité de développer des procédés respectueux de l'environnement pour la synthèse d'AuNPs sans utiliser de produits chimiques toxiques.

Les protocoles de synthèse des AuNPs par la réduction chimique (NaBH_4 ou le citrate) pour des applications biomédicales, ne sont pas adaptés pour le chargement des particules sur des liposomes biofonctionnels. Le NaBH_4 est un agent toxique et un réducteur fort qui peut modifier des groupes biologiques fonctionnels. En outre, la température élevée nécessaire pour la méthode de citrate détruit les liposomes^[51,52].

Nous avons élaboré et synthétisé des nanoparticules d'or stables et fonctionnelles dont nous avons exploité parce que le tiers (40%) et nous avons réservé le reste (60%) pour d'autre fonctionnalisation souhaitée.

Les perspectives

Les prochaines étapes de ce travail sont la fonctionnalisation des nanoparticules par des molécules appropriées selon la fin voulue :

- Des molécules fluorescentes permettent de suivre l'évolution des nanoparticules dans l'organisme pour la détection,
- Des molécules biologiquement actives, par exemple l'acide Folique présentant une affinité sélective envers les cellules cancéreuses ou envers d'autres entités biologiques, ou un liposome : permet d'encapsuler des substances actives et de les transférer ou de les diffuser dans un organisme vivant,
- Des molécules solubles permettent une bonne dispersion des nanoparticules en milieu physiologique.

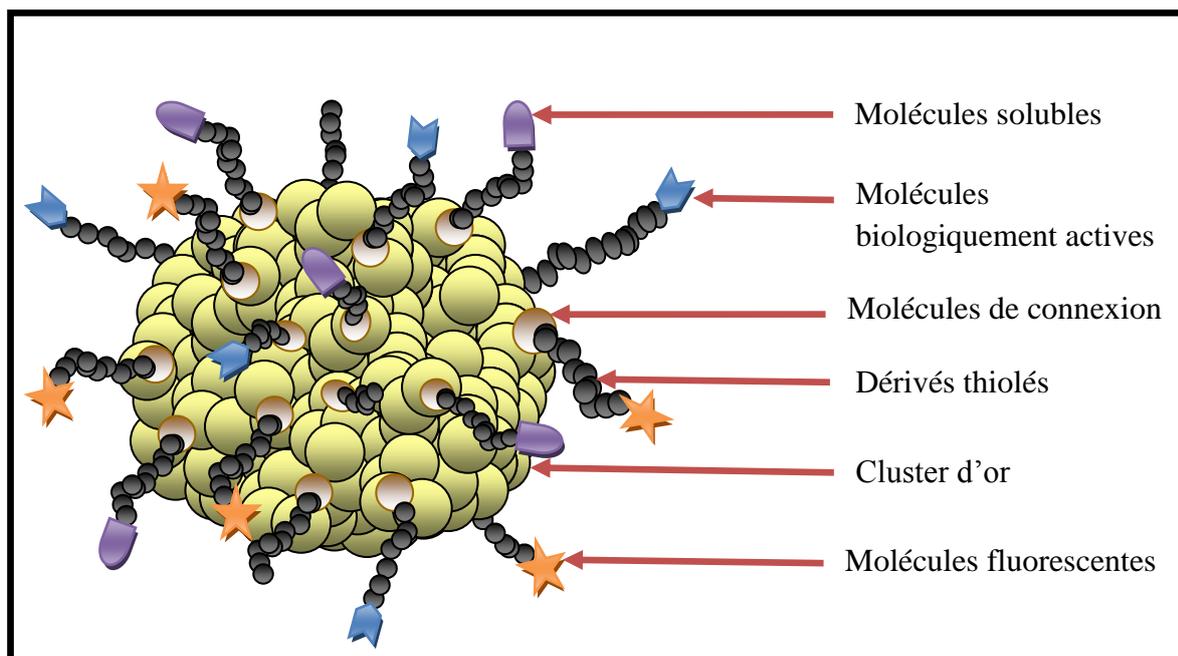


Fig. IV.42. La multifonctionnalisation des AuNPs

Dans tous les cas, une étude théorique sérieuse des interactions électroniques entre ligands et nanoparticules est requise. Les calculs sur surface commencent à se développer ^[99] et il y a fort à parier que l'avenir apportera des réponses aux questions laissées en suspens dans ce travail.

Annexes

Le calcul théorique de diamètre des nanoparticules d'or

La nanoparticule d'or (Au) est assimilée à une sphère de diamètre $d = 2r$ dans laquelle les atomes d'or sont empilés selon le mode Cubique Faces Centrées [22]. La compacité c de cet empilement est $c = 0,74$; le rayon de l'atome d'or est $r_0 = 1,46 \text{ \AA}$.

Le diamètre moyen de la nanoparticule étant déterminé, nous pouvons calculer le nombre d'atomes d'or total N_{Au} constituant cette sphère à partir de la compacité c :

$$c = \frac{N_{Au} \frac{4}{3} \pi r_0^3}{\frac{4}{3} \pi \left(\frac{d}{2}\right)^3} = \frac{[\text{Volume réellement occupé}]}{[\text{Volume total de la nanoparticule}]}$$

Donc

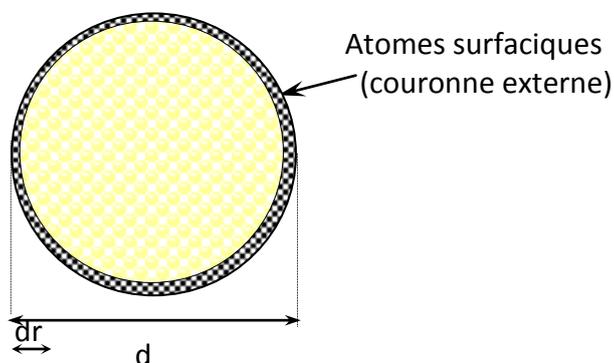
$$N_{Au} = \frac{c}{8} \left(\frac{d}{r_0}\right)^3$$

Le **nombre d'atomes surfaciques** N_s situés dans la couronne externe de la nanoparticule est calculé comme suit :

La surface S d'une nanoparticule vaut en première approximation :

$S = dV / dr$; sachant que

- $dV = (N_s \cdot 4/3 \cdot \pi \cdot r_0^3) / c =$ volume de la couronne externe



Par définition la surface $S = \pi d^2$

Donc

$$N_s = 3/2 \cdot c \cdot (d/r_0)^2$$

Il faut aussi considérer que seulement 1/3 des atomes de surface n'est accessible. On en déduit donc facilement le **nombre de sites réellement accessibles** $N_{\text{accés}}$:

$$N_{\text{accés}} = 1/2 \cdot c \cdot (d/r_0)^2$$

En appliquant ces résultats aux deux types de nanoparticules que nous utilisons, nous obtenons les résultats suivants :

Nanoparticules de faible diamètre	Nanoparticules de grand diamètre
$d_1 = 5\text{nm}$	$d_2 = 17\text{nm}$
$N_{\text{Au}} = 3715$ atomes	$N_{\text{Au}} = 146014$ atomes
$N_{\text{S}} = 1301$ atomes	$N_{\text{S}} = 15048$ atomes
$N_{\text{access.}} = 430$ atomes	$N_{\text{access.}} = 4966$ atomes

Références

bibliographiques

- [1] C. Vieu, "la course vers l'infiniment petit : pourquoi et comment", Signaux n°93 (1998).
- [2] W.V. Wildenberg, "Roadmap report on nanoparticles", Barcelona, Spain: W&W Espana sl, (2005).
- [3] N.R. Shiju, V.V. Guliants, "Recent developments in catalysis using nanostructured materials". Appl Catal, A-General 356:1 (2009).
- [4] R.W. Murray, "Nanoelectrochemistry: metal nanoparticles, nanoelectrodes, and nanopores". Chem Rev 108:2688 (2008).
- [5] S. Bhattacharyya, R.A. Kudgus, R. Bhattacharya, P. Mukherjee, "Inorganic Nanoparticles in Cancer Therapy", Pharm Res 28:237–259 (2011).
- [6] G.H. Jeong, Y.W. Lee, M. Kim, S.W. Han, "High-yield synthesis of multi-branched gold nanoparticles and their surface-enhanced Raman scattering properties", Journal of Colloid and Interface Science 329- 97–102 (2009).
- [7] J.Y. Song, H-K. Jang, B.S. Kim, "Biological synthesis of gold nanoparticles using Magnolia kobus and Diopyros kaki leaf extracts", Process Biochemistry PRBI 8677, (2009).
- [8] R. Bhattacharya, P. Murkherjee, "Biological properties of "naked" metal nanoparticles", Adv Drug Deliv Rev; 60:1289-306 (2008).
- [9] F.H. Li, J.X. Song, F. Li, X.D. Wang, Q.X. Zhang, D.X. Han, A. Ivaska, L. Niu, "Direct electrochemistry of glucose oxidase and biosensing for glucose based on carbon nanotubes@SnO₂-Au composite", Biosens Bioelectron 25:883 (2009).
- [10] T. Sagara, N. Kato, N. Nakashima, "Electroreflectance study of gold nanoparticles immobilized on an aminoalkanethiol monolayer coated on a polycrystalline gold electrode surface", J. Phys Chem B 106:1205 (2002).
- [11] A.I. Abdelrahman, A.M. Mohammad, T. Okajima, T. Ohsaka, "Fabrication and electrochemical application of three-dimensional gold nanoparticles: self-assembly", J. Phys Chem B 110:2798 (2006).
- [12] L. Qian, Q. Gao, Y.H. Song, Z. Li, X.R. Yang, "Layer-by-layer assembled multilayer films of redox polymers for electrocatalytic oxidation of ascorbic acid", Sens Actuators, B 107:303 (2005).

- [13] M.C. Daniel, D. Astruc, “Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties and applications toward biology, catalysis and nanotechnology”, *Chem Rev* 104:293 (2003).
- [14] K.T. Yong, M.T. Swihat, H. Ding, P.N. Prasad, “Preparation of gold nanoparticles and their applications in anisotropic nanoparticle synthesis and bioimaging”, *Plasmonics* 4:79 (2009).
- [15] K.T. Yong, M.T. Swihat, H. Ding, P.N. Prasad, “Preparation of gold nanoparticles and their applications in anisotropic nanoparticle synthesis and bioimaging”. *Plasmonics* 4:79 direct electrochemistry and electrocatalytic behavior of hemoglobin. *Biosens Bioelectron* 21:337 (2009).
- [16] V. Morandi, F. Marabelli, V. Amendola, M. Meneghetti, D. Comoretto, “Colloidal Photonic Crystals Doped with Gold Nanoparticles: Spectroscopy and Optical Switching Properties”, *Adv. Funct. Mater.* 17, 2779–2786 (2007).
- [17] A. Dhawan, J.F. Mut, “Plasmon resonances of gold nanoparticles incorporated inside an optical fibrematrix”, *Nanotechnology* 17 2504–2511 (2006).
- [18] S.P.A. Osorio, V.A. G. Rivera, L.A.O. Nunes, J.E. Marega, D. Manzani, Y. Messaddeq, “Plasmonic Coupling in Er^{3+} : Au Tellurite Glass”, *Plasmonics* 7, 53–58 (2012).
- [19] S. Zeng, K. Yong, I. Roy, X. Dinh, X. Yu, F. Luan, “Functionalized Gold Nanoparticles for Biosensing Applications”, (2011).
- [20] G. Schmid, “Clusters and colloids-from theory to applications”, VCH, Weinheim. (1994).
- [21] K.S. Lee, M.A. El-Sayed, “Gold and silver nanoparticles in sensing and imaging: sensitivity of plasmon response to size, shape, and metal composition”, *J. Phys Chem B* 110(39):19220 -19225 (2006).
- [22] M. Everts, V. Saini, J.L. Leddon, R.J. Kok, M.S. Khalili, M.A. Preuss, C.L. Millican, G. Perkins, J.M. Brown, H. Bagaria, D.E. Nikles, D.T. Johnson, V.P. Zharov, D.T. Curiel, “Covalently linked Au nanoparticles to a viral vector: potential for combined photothermal and gene cancer therapy”, *Nano Lett.* 6-587e591 (2006).
- [23] S. Link, M.A. El-Sayed, “Size and temperature dependence of the plasmon absorption of colloidal gold nanoparticles”, *J. Phys Chem B* 103(21):4212–4217 (1999).
- [24] S. Link, M.A. El-Sayed, “Spectral properties and relaxation dynamics of surface plasmon electronic oscillations in gold and silver nanodots and nanorods”, *J. Phys Chem B* 103(40):8410– 8426 (1999).

- [25] S. Zeng, K-T. Yong, I. Roy, X-Q. Dinh, X. Yu, F. Luan, “A Review on Functionalized Gold Nanoparticles for Biosensing Applications”, *Plasmonics* 6:491–506 (2011).
- [26] T.I. Abdullin, O.V. Bondar, I.I. Nikitina, E.R. Bulatov, M.V. Morozov, A.K. Hilmutdinov, M.K. Salakhov, M. Çulha, “Effect of size and protein environment on electrochemical properties of gold nanoparticles on carbon electrodes”, *Bioelectrochemistry BIOJEC* 6365, (2009).
- [27] K.L. Kelly, “Properties of gold nanoparticles”, *J. Phys. Chem. B* 107 -668 (2003).
- [28] E.E. Connor, J. Mwamuka, A. Gole, C.J. Murphy, M.D. Wyatt, “Gold nanoparticles are Taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity”, *Small* 1-325e327 (2005).
- [29] P. Ghosh, G. Han, M. De, C. K. Kim, V. M. Rotello, “Gold nanoparticles in delivery applications”, *Advanced Drug Delivery Reviews* 60 1307–1315 (2008).
- [30] M. Daniel, D. Astruc, “Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology”, *Chem. Rev.* 104 293e346 (2004).
- [31] G.F. Paciotti, L. Myer, D. Weinreich, D. Goia, N. Pavel, R.E. McLaughlin, L. Tamarkin, “Colloidal gold : a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery”, *Drug Deliv.* 11 169e183 (2004).
- [32] V.S. Murthy, J.N. Cha, G.D. Stucky, M.S. Wong, “Charge-driven flocculation of poly (l-lysine) e gold nanoparticle assemblies leading to hollow microspheres”, *J. Am. Chem. Soc.* 126 5292e5299 (2004).
- [33] S.J. Hurst, A.K.R. Lytton-Jean, C. A. Mirkin, “Maximizing DNA loading on a range of gold nanoparticle sizes”, *Anal. Chem.* 78 8313e8318 (2006).
- [34] A.Z. Mirza, H. Shamshad, “Preparation and characterization of doxorubicin functionalized gold nanoparticles”, *European Journal of Medicinal Chemistry* 46 1857e1860 (2011).
- [35] I. Firkowska, S. Giannona, J.A. Rojas-Chapana, K. Luecke, O. Brüstle, M. Giersig, “Biocompatible Nanomaterials and Nanodevices Promising for Biomedical Applications”, *Nanomaterials for Application in Medicine and Biology*, Springer Science + Business Media B.V. (2008).
- [36] H. Rensmo, K. Westermark, D. Fitzmaurice, H. Siegbahn, “Studies of Dodecanethiol Capped Ag and Au Nanoparticles Using Synchrotron Radiation Based Photoelectron Spectroscopy”, *Langmuir*, 18, 10372-10378 (2002).

- [37] S. Ferrett, S. Paynter, D.A. Russell, K.E. Sapsford, "Self-assembled monolayers: a versatile tool for the formulation of bio-surface", *Trends Anal. Chem.* 19-530–540 (2000).
- [38] G. H. Jeong, Y. W. Lee, M. Kim, S. W. Han, "High-yield synthesis of multi-branched gold nanoparticles and their surface-enhanced Raman scattering properties", *Journal of Colloid and Interface Science* 329 97–102 (2009).
- [39] P-J. Debouttière, "Elaboration de nanoparticules d'or fonctionnalisées pour la détection et l'imagerie biologiques", (2006).
- [40] M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. Wyman, "Synthesis of thiol-derivatized gold nanoparticles in a 2-phase liquid–liquid system", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 801–802 (1994).
- [41] C.A. Waters, A. J. Mills, K. A. Johnson, D. J. Schiffrin, "Purification of dodecanethiol derivatised gold nanoparticles", *CHEM. COMMUN.*, 540–541 (2003).
- [42] J. Zhou, J. Ralston, R. Sedev, D.A. Beattie, "Functionalized gold nanoparticles: Synthesis, structure and colloid stability", *J. Colloid and Interface Science* 331 251–262 (2009).
- [43] C. B. Murray, C. R. Kagan and M. G. Bawendi, *Annu. Rev. Mater. Sci.*, **30**, 546–610. (2000).
- [44] J. W. Slot, H.J. Gueuze, *Eur. J. Cell Biol.*, 90, 533 (1981).
- [45] D.R. Bhumkar, H.M. Joshi, M. Sastry, V.B. Pokharkar, "Chitosan reduced gold nanoparticles as novel carriers for transmucosal delivery of insulin", *Pharm Res*, 24:1415-26 (2007).
- [46] D. Philip, "Honey mediated green synthesis of gold nanoparticles", *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 650–653 (2009).
- [47] T.K. Sau, A.S. Urban, S.K. Dondapati, M. Fedoruk, M. R. Horton, A.L. Rogach, F.D. Stefani, J.O. Radler, J. Feldmann, "Controlling loading and optical properties of gold nanoparticles on liposome Membranes", *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 342 - 92–96 (2009).
- [48] Y. Wang, X. He, K. Wang, X. Zhang, W. Tan, "Barbated Skullcup herb extract-mediated biosynthesis of gold nanoparticles and its primary application in electrochemistry", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2009).
- [49] L. Caseli, D.S. dos Santos, R.F. Aroca, O.N. Oliveira, "Controlled fabrication of gold nanoparticles biomediated by glucose oxidase immobilized on chitosan layer-by-layer films", *Materials Science and Engineering C* 29 1687–1690 (2009).

- [50] D.M. Chevrier, A. Chatt, P. Zhang, “Properties and applications of protein-stabilized fluorescent gold nanoclusters”: short review, *J. Nanophotonics* 064504 (2012).
- [51] W. Zhao, J.J. Xu, C.G. Shi, H.Y. Chen, “Fabrication, characterization and application of gold nano-structured film”. *Electrochem Commun* 8:773 (2006).
- [52] T. Auletta, F.V. Veggel, D.N. Reinhoudt, “Self-assembled monolayers on gold of ferrocene-terminated Thiols and hydroxyalkanethiols”, *Langmuir* 18:1288 (2002).
- [53] P. Mohanpuria, N. K. Rana, S. K. Yadav, “Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications”, *J. Nanopart Res*; 10:507-17 (2008).
- [54] H. Shi, Y. Xu, Y. Wang, W. Song, “Assembly of ferrocenylhexanethiol functionalized gold nanoparticles for ascorbic acid determination”, *Microchim Acta* 171:81–89 (2010).
- [55] F. Dumur, A. Guerlin, E. Dumas, D. Bertin, D. Gigmes, C.R. Mayer, “Controlled spontaneous generation of gold nanoparticles assisted by dual reducing and capping agents”, *Gold Bull* 44:119–137 (2011).
- [56] Q. Huo, J.G. Worden, “Monofunctional gold nanoparticles: synthesis and applications”, *J. Nanoparticle Research* 9:1013–1025, (2007).
- [57] A.G. Skirtach, A.M. Javier, O. Kreft, K. Kohler, A.P. Alberola, H. Mohwald, W.J. Parak, G.B. Sukhorukov, “Laser-induced release of encapsulated materials inside living cells”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45:4612–4617 (2006).
- [58] R. Brito, V.A. Rodriguez, J. Figueroa, C.R. Cabrera, Adsorption of 3-mercaptopropyltrimethoxysilane and 3-aminopropylthoxysilane at platinum electrodes, *J. Electroanal. Chem.* 520:47–52 (2002).
- [59] J. Wang, *Anal. Chim. Acta* 500, 247 (2003).
- [60] P.D. Orazio, *Clin. Chim. Acta* 334, 41 (2003).
- [61] C.A. Mirkin, R.L. Letsinger, R.C. Mucic, J.J. Storhoff, *Nature* 382, 607(1996).
- [62] R. Elghanian, J.J. Storhoff, R.C. Mucic, R.L. Letsinger, C.A. Mirkin, *Science* 277, 1078 (1997).
- [63] S. Zeng, K-T. Yong, I. Roy, X-Q. Dinh, X. Yu, F. Luan, “A Review on Functionalized Gold Nanoparticles for Biosensing Applications”, *Plasmonics* 6:491–506 (2011).
- [64] C. Burda, X.B. Chen, R. Narayanan, M.A. El-Sayed, “Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes”, *Chem Rev* 105(4):1025–1102 (2005).
- [65] M.C. Daniel, D. Astruc, “Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology”, *Chem Rev* 104(1):293–346 (2004).

- [66] J. Homola, "Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species", *Chem Rev* 108 (2):462–493 (2008).
- [67] P.N. Njoki, I.S. Lim, D. Mott, H.Y. Park, B. Khan, S. Mishra, R. Sujakumar, J. Luo, C.J. Zhong, "Size correlation of optical and spectroscopic properties for gold nanoparticles", *J. Phys Chem C* 111(40):14664–14669 (2007).
- [68] A. Tiwari, S. Aryal, S. Pilla, S. Gong, "An amperometric urea biosensor based on covalently immobilized urease on an electrode made of hyperbranched polyester functionalized gold nanoparticles", *Talanta* 78 - 1401–1407 (2009).
- [69] T. Coradin, J. Livage, "Mesoporous alginate/silica biocomposites for enzyme immobilization", *C. R. Chim.* 6 (2003) 147–152.
- [70] X. Luo, J. Xu, Y. Du, H. Chen, "A glucose biosensor based on chitosan–glucose oxidase–gold nanoparticles biocomposite formed by one-step electrodeposition", *Analytical Biochemistry* 334 - 284–289 (2004).
- [71] X. Chen, J. Jia, S. Dong, "Organically modified sol–gel/chitosan composite based glucose biosensor", *Electroanalysis* 15-608–612 (2003).
- [72] G. Wang, J-J. Xu, H-Y. Chen, Z-H. Lu, "Amperometric hydrogen peroxide biosensor with sol–gel/chitosan network-like film as immobilization matrix", *Biosens. Bioelectron.* 18-335–343 (2003).
- [73] Y. Miao, S.N. Tan, "Amperometric hydrogen peroxide biosensor with silica sol–gel/chitosan film as immobilization matrix", *Anal. Chim. Acta* 437-87–93 (2001).
- [74] C.G.J. Hayden, S. E. Cross, C. Anderson, N. A. Saunders, M. S. Roberts, "Skin Pharmacol", *Physiol.* 18, 170–174 (2005).
- [75] X. Duiven, "Spectrometers, Sensors and Accessories", *Ocean Optics Catalog*, Pag 51-55 (2006).
- [76] X. Carlsbad, "The Practical Application of Light. Filters", *Melles Griot*, X, pp. 13.7-13.9 (2006).
- [77] F. Toadere, N. Tosa, "Functioning of the protective UV filters based on gold nanoparticles", *American Institute of Physics, AIP Conf. Proc.* 1425, 93 (2012).
- [78] N. Hickey, P.A. Larochette, C. Gentilini, L. Sordelli, L. Olivi, S. Polizzi, T. Montini, P. Fornasiero, L. Pasquato, M. Graziani, *Chem. Mater.* 19 (2007) 650.
- [79] K.E. MacArthur, N.P. Young, J.W. Critchell, A.I. Kirkland, "Ex-Situ' Annealing and Structural Transformations in Gold Nanoparticles", *J. of Physics: Conference, Series* 371-012068 (2012).

- [80] F. Zuo, C.H. Luo, Z.H. Zheng, X.B. Ding, Y.X. Peng, "Supramolecular assembly of beta-Cyclodextrin-capped gold nanoparticles on Ferrocene-functionalized ITO surface for enhanced voltammetric analysis of ascorbic acid", *Electroanalysis* 20:894(2008).
- [81] T. Ishida, S. Okamoto, R. Makiyama, M. Haruta, "Aerobic oxidation of glucose and 1-phenylethanol over gold nanoparticles directly deposited on ion-exchange resins", *Applied Catalysis A: General* 353-243–248 (2009).
- [82] S. Ivanov, V. Tsakova, V.M. Mirsky, "Conductometric transducing in electrocatalytical sensors: detection of ascorbic acid", *Electrochem Commun* 8:643 (2006).
- [83] S. He et al., "Design of a gold nanoprobe for rapid and portable mercury detection with the naked eye," *Chem. Commun.* (40), 4885–4887 (2008).
- [84] C.C. Huang, H.T. Chang, "Parameters for selective colorimetric sensing of mercury (II) in aqueous solutions using mercaptopropionic acid-modified gold nanoparticles," *Chem. Commun.* (12), 1215–1217 (2007).
- [85] J.S. Lee, M. S. Han, C.A. Mirkin, "Colorimetric detection of mercuric ion (Hg^{2+}) in aqueous media using DNA-functionalized gold nanoparticles," *Angew. Chem. Int. Ed.* 46(22), 4093–4096 (2007).
- [86] D. Li, A. Wieckowska, I. Willner, "Optical analysis of Hg^{2+} ions by oligonucleotide gold-nanoparticle hybrids and DNA-based machines," *Angew. Chem. Int. Ed.* 47(21), 3927–3931 (2008).
- [87] A. Gole, C.J. Orendorff, C.J. Murphy, *Langmuir* 20 (2004) 7117–7122.
- [88] M. Brust, D. Bethell, C.J. Kiely, D.J. Schiffrin, *Langmuir* 14-5425–5429 (1998).
- [89] N. Sakai, Y. Fujiwara, M. Arai, K. Yu, T. Tatsuma, "Electrodeposition of gold nanoparticles on ITO: Control of morphology and plasmon resonance-based absorption and scattering", *Journal of Electroanalytical Chemistry* 628-7–15 (2009).
- [90] H-H. Chen, H. Suzuki, O. Sato, Z-Z. Gu, "Biosensing capability of gold-nanoparticle-immobilized three-dimensionally ordered macroporous film", *Applied Physics A-Materials Science & Processing* 81, 1127–1130 (2005).
- [91] R.K. Dutta, P.K. Sharma, H. Kobayashi, A.C. Pandey, "Functionalized Biocompatible Nanoparticles for Site-Specific Imaging and Therapeutics", *Adv Polym Sci* 247: 233–276 (2012).
- [92] D.D. Gutierrez, M. Surtchev, E. Eiser, C.J. Elsevier, "Ru(II)-based metallosurfactant forming inverted aggregates", *Nano Lett.* 6-145e147 (2006).

- [93] B.G.G. Lohmeijer, U.S. Schubert, “Supramolecular engineering with macromolecules: an alternative concept for block copolymers”, *Angew. Chem., Int. Ed.* 41-3825e3829 (2002).
- [94] P.S. Xu, E.A. Van Kirk, Y.H. Zhan, W.J. Murdoch, M. Radosz, Y.Q. Shen, “Targeted charge-reversal nanoparticles for nuclear drug delivery”, *Angew. Chem., Int. Ed.* 46-4999–5002 (2007).
- [95] C.M. Paleos, D. Tsiourvas, Z. Sideratou, L. Tziveleka, Acid- and salt-triggered multifunctional poly(propylene imine) dendrimer as a prospective drug delivery system, *Biomacromolecules* 5-524-529 (2004).
- [96] E.T. Kisak, B. Coldren, C.A. Evans, C. Boyer, J.A. Zasadzinski, “The vesosome a multicompartement drug delivery vehicle”, *Curr. Med. Chem.* 11-199-219 (2004).
- [97] W. Wu, S. Wieckowski, G. Pastorin, M. Benincasa, C. Klumpp, J.P. Briand, R. Gennaro, M. Prato, A. Bianco, “Targeted delivery of amphotericin B to cells by using functionalized carbon nanotubes”, *Angew. Chem., Int. Ed.* 44-6358-6362 (2005).
- [98] A.K. Salem, P.C. Searson, K.W. Leong, “Multifunctional nanorods for gene delivery”, *Nat. Mater.* 2-668-671(2003).
- [99] L. Li, M. Fan, R. Brown, L.J. Van, J. Wang, W. Wang, Y. Song, P. Zhang, “Synthesis, properties, and environmental applications of nanoscale iron-based materials”, *EnViron. Sci. Technol.* 36-405e431 (2006).
- [100] G.F. Paciotti, D.G.I. Kingston, L. Tamarkin, “Colloidal gold nanoparticles: a novel nanoparticle platform for developing multifunctional tumor-targeted drug delivery vectors”, *Drug Dev. Res.* 67 47–54 (2006).
- [101] G.F. Paciotti, L. Myer, D. Weinreich, D. Goia, N. Pavel, R.E. McLaughlin, L. Tamarkin, “Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery”, *Drug Deliv.* 11 169–183 (2004).
- [102] E. Brun, P. Duchambon, Y. Blouquit, G. Keller, L. Sanche, C. Sicard-Roselli, “Gold nanoparticles enhance the X-ray-induced degradation of human centrin 2 protein”, *Radiation Physics and Chemistry* 78 177–183 (2009).
- [103] S. H. Lee, K. H. Bae, S. H. Kim, K. R. Lee, T. G. Park, “Amine-functionalized gold nanoparticles as non-cytotoxic and efficient intracellular siRNA delivery carriers”, *International Journal of Pharmaceutics* 364- 94–101 (2008).
- [104] A.C. Templeton, M. P. Wuelfing, R. W. Murray, “Monolayer protected cluster molecules”, *Acc. Chem. Res.* 33-27–36(2000).

- [105] X. Jurvilliers, R. Schneider, Y. Fort, S. Begin-Colin, J. M. Dubois, B. Lartiges, O. Tillement, F. Sonvico, C. Dubernet, P. Couvreur, “Nanoparticules fonctionnalisées pour une vectorisation médicale active”, *J. Matériaux* (2002).
- [106] D. W. Siemann, M. R. Horsman, “Targeting the tumor vasculature: A strategy to improve radiation therapy,” *Expert Rev. Anticancer Ther.* 4,321-327 (2004).
- [107] D. W. Siemann, A. M. Rojiani, “The vascular disrupting agent ZD6126 shows increased antitumor efficacy and enhanced radiation response in large, advanced tumors,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 62, 846–853 (2005).
- [108] S. Boehm, C. Rothermundt, D. Hess, M. Joerger, “Antiangiogenic drugs in oncology: A focus on drug safety and the elderly-A minireview,” *Gerontology* 56, 303–309 (2010).
- [109] M. R. Horsman D. W. Siemann, “Pathophysiologic effects of vascular-targeting agents and the implications for combination with conventional therapies,” *Cancer Res.* 66, 11520–11539 (2006).
- [110] M. R. Horsman, R. Murata, “Vascular targeting effects of ZD6126 in a C3H mouse mammary carcinoma and the enhancement of radiation response,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 57, 1047–1055 (2003).
- [111] D. J. Chaplin, G. R. Pettit, S. A. Hill, “Anti-vascular approaches to solid tumour therapy: Evaluation of combretastatin A4 phosphate,” *Anticancer Res.* 19, 189–195 (1999).
- [112] G. M. Tozer, C. Kanthou, G. Lewis, V. E. Prise, B. Vojnovic, S. A. Hill, “Tumour vascular disrupting agents: Combating treatment resistance,” *Br. J. Radiol.* 81(Spec No1), S12–S20 (2008).
- [113] W. R. Wilson, A. E. Li, D. S. Cowan, B. G. Siim, “Enhancement of tumor radiation response by the antivascular agent 5,6-dimethylxanthenone-4- acetic acid,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 42, 905–908 (1998).
- [114] L. Li, A. Rojiani, D. W. Siemann, “Targeting the tumor vasculature with combretastatin A-4 disodium phosphate: Effects on radiation therapy,” *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 42, 899–903 (1998).
- [115] D. W. Siemann, “The unique characteristics of tumor vasculature and preclinical evidence for its selective disruption by tumor-vascular disrupting agents,” *Cancer Treat. Rev.* 37, 63-74 (2011).
- [116] M. R. Horsman, A. B. Bohn, M. Busk, “Vascular targeting therapy: Potential benefit depends on tumor and host related effects,” *Exp. Oncol.* 32, 143–148 (2010).
- [117] C. Lasagna-Reeves, D. Gonzalez-Romero, M. A. Barria, I. Olmedo, A. Clos, V. M. Sadagopa Ramanujam, A. Urayama, L. Vergara, M. J. Kogan, C. Soto, “Bioaccumulation

- and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 393, 649-655 (2010).
- [118] W. Ngwa, G. M. Makrigiorgos, R.I. Berbeco, “Applying gold nanoparticles as tumor-vascular disrupting agents during brachytherapy: Estimation of endothelial dose enhancement,” *Phys. Med. Biol.* 55, 6533–6548 (2010).
- [119] R. I. Berbeco, W. Ngwa, G. M. Makrigiorgos, “Localized dose enhancement to tumor blood vessel endothelial cells via megavoltage x-rays and targeted gold nanoparticles: New potential for external beam radiotherapy,” *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 81, 270–276 (2011).
- [120] W. Ngwa, G.M. Makrigiorgos, R. I. Berbeco, “Gold nanoparticle-aided brachytherapy with vascular dose painting: Estimation of dose enhancement to the tumor endothelial cell nucleus”, *American Association of Physicists in Medicine, Med. Phys.* 39, (2012).
- [121] B.D. Chithrani, A.A. Ghazani, W.C. Chan, “Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticle Uptake into Mammalian Cells”, *Nano Lett.*, 6: 662–668 (2006).
- [122] X. Huang, I.H. El-Sayed, X. Yi, M.A. El-Sayed, “Gold Nanoparticles: Catalyst for the Oxidation of NADH to NAD (+)”, *J. Photoch. Photobio. B.*, (2005).
- [123] A. Koenig, L. Hervé, V. Jossierand, M. Berger, J. Boutet, A.D. Silva, J.M. Dinten, P. Peltié, J.L. Coll, P. Rizo, “In vivo mice lung tumor follow-up with fluorescence diffuse optical tomography,” *J. Biomed. Opt.* 13(1), 011008 (2008).
- [124] X. Gao, Y. Cui, R.M. Levenson, L.W.K. Chung, S. Nie, “In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots,” *Nature Biotechnol.* 22, 969–976 (2004).
- [125] C.T. Xu, N. Svensson, J. Axelsson, P. Svenmarker, G. Somesfalean, G. Chen, H. Liang, H. Liu, Z. Zhang, S. Andersson-Engels, “Autofluorescence insensitive imaging using upconverting nanocrystals in scattering media,” *Appl. Phys. Lett.* 93, 171103 (2008).
- [126] Y. Sun, E. Sobel, H. Jiang, “Quantitative three-dimensional photoacoustic tomography of the finger joints: an in vivo study,” *J. Biomed. Opt.* 14(6), 064002 (2009).
- [127] J.L. Li, D. Day, M. Gu, “Ultra-low energy threshold for cancer photothermal therapy using transferrin-conjugated gold nanorods,” *Adv. Mater.* 20(20), 3866–3871 (2008).
- [128] K. Kneipp, M. Moskovits, H. Kneipp, “Surface-Enhanced Raman Scattering: Physics and Applications”, Springer, Berlin (2006).
- [129] F. Cai, J. Qian, L. Jiang, S. He, “Multifunctional optical imaging using dye-coated gold nanorods in a turbid medium”, *J. Biomedical Optics* 16(1), 016002 (2011).

- [130] M. Xu, L. V. Wang, "Photoacoustic imaging in biomedicine," *Rev. Sci. Instrum.* 77-4, 041101 (2006).
- [131] X. Wang, G. Ku, M.A. Wegiel, D.J. Bornhop, G. Stoica, L.V. Wang, "Noninvasive photoacoustic angiography of animal brains in vivo with near-infrared light and an optical contrast agent," *Opt. Lett.* 29-7, 730 (2004).
- [132] G. Kim, S.W. Huang, K.C. Day, M. O'Donnell, R.R. Agayan, M.A. Day, R. Kopelman, S. Ashkenazi, "Indocyanine-green embedded PEBBLEs as a contrast agent for photoacoustic imaging," *J. Biomed. Opt.* 12-4, 044020 (2007).
- [133] G. Ku, L.V. Wang, "Deeply penetrating photoacoustic tomography in biological tissues enhanced with an optical contrast agent," *Opt. Lett.* 30-5, 507 (2005).
- [134] A. De la Zerda, C. Zavaleta, S. Keren, S. Vaithilingam, S. Bodapati, Z. Liu, J. Levi, B.R. Smith, T.J. Ma, O. Oralkan, Z. Cheng, X. Chen, H. Dai, B.T. Khuri-Yakub, S.S. Gambhir, "Carbon nanotubes as photoacoustic molecular imaging agents in living mice," *Nat. Nanotechnol.* 3(9), 557 (2008).
- [135] J.A. Copland, M. Eghtedari, V.L. Popov, N. Kotov, N. Mamedova, M. Motamedi, A.A. Oraevsky, "Bioconjugated gold nanoparticles as a molecular based contrast agent: implications for imaging of deep tumors using optoacoustic tomography" *Mol. Imaging Biol.* 6(5), 341 (2004).
- [136] K.H. Song, C. Kim, C.M. Cobley, Y. Xia, L.V. Wang, "Near- infrared gold nanocages as a new class of tracers for photoacoustic sentinel lymph node mapping on a rat model," *Nano Lett.* 9(1), 183 (2009).
- [137] K. Kim, A. Agarwal, S.W. Huang, M.F. Denny, M.J. Kaplan, S. Ashkenazi, M. Donnell, N.A. Kotov, "Photoacoustic imaging of early inflammatory response using gold nanorods," *Appl. Phys. Lett.* 90 (22), 223901 (2007).
- [138] M. Eghtedari, A. Oraevsky, J.A. Copland, N.A. Kotov, A. Conjusteau, M. Motamedi, "High sensitivity of in vivo detection of gold nanorods using a laser optoacoustic imaging system," *Nano Lett.* 7(7), 1914 (2007).
- [139] L-C. Chen, C-W. Wei, J. S. Souris, S-H. Cheng, C-T. Chen, C-S. Yang, P-C. Li, L-W. Lo, "Enhanced photoacoustic stability of gold nanorods by silica matrix confinement", *J. Biomedical Optics* 15(1), 016010 (2010).
- [140] W.S. Cho, M. Cho, J. Jeong, M. Choi, H-Y. Cho, B.S. Han, S.H. Kim, H.O. Kim, Y.T. Lim, B.H. Chung, J. Jeong, "Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles", *Toxicology and Applied Pharmacology* 236 16–24 (2009).

- [141] R. Rudolf, B. Friedrich, S. Stopic, I. Anzel, S. Tomic, M. Colic, "Cytotoxicity of Gold Nanoparticles Prepared by Ultrasonic Spray Pyrolysis", *J. Biomater Appl*, 26: 595 (2012).
- [142] M. Tsoli, H. Kuhn, W. Brandau, H. Esche, G. Schmid, "Cellular Uptake and Toxicity of Au₅₅ Clusters", *Small*, 1: 841–844 (2005).
- [143] N.L. Swanson¹, B.D. Billard, "Optimization of extinction from surface plasmon resonances of gold nanoparticles", *Nanotechnology* 14 - 353–357 (2003).
- [144] X. Zhong, R. Yuan, Y. Chai, Y. Liu, J. Dai, D. Tang, "Glucose biosensor based on self-assembled gold nanoparticles and double-layer 2d-network (3-mercaptopropyl)-trimethoxysilane polymer onto gold substrate", *Sensors and Actuators B* 104 -191–198 (2005).
- [145] H.H. Chen, H. Suzuki, O. Sato, Z.Z. Gu, "Biosensing capability of gold-nanoparticle-immobilized three-dimensionally ordered macroporous film", *Applied Physics A-Materials Science & Processing* 81, 1127–1130 (2005).
- [146] Y. Bai, S. Zhao, K. Zhang, C. Sun, "Covalently attached multilayer assemblies of citrate-capped colloidal gold nanoparticles and diazo-resins", *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 281- 105–112 (2006).
- [147] I.K. Kandela, R. Bleher, R.M. Albrecht, "Multiple Correlative Immunolabeling for Light and Electron Microscopy Using Fluorophores and Colloidal Metal Particles", *J. Histochem Cytochem* 55: 983 (2007).
- [148] Y. Wang, W. Wei, X. Liu, X. Zeng, "Carbon nanotube/chitosan/gold nanoparticles-based glucose biosensor prepared by a layer-by-layer technique", *Materials Science and Engineering C* 29 50–54 (2009).
- [149] Q. Wei, Z. Zhong, Z. Nie, J. Li, F. Wang, Q. Li, "Catalytically active gold nanoparticles confined in periodic mesoporous organosilica (PMOs) by a modified external passivation route", *Microporous and Mesoporous Materials* 117-98-103 (2009).
- [150] L. Zhu, S. Letaief, Y. Liu, F. Gervais, C. Detellier, Clay mineral-supported gold nanoparticles, *Applied Clay Science* 43- 439–446 (2009).
- [151] B. Leng, L. Zou, J. Jiang, H. Tian, "Colorimetric detection of mercuric ion (Hg²⁺) in aqueous media using chemodosimeter-functionalized gold nanoparticles", *Sensors and Actuators B* 140- 162–169 (2009).
- [152] D. Chithrani, M. Dunne, J. Stewart, C. Allen, D. Jaffray, "Cellular Uptake and Transport of Gold Nanoparticles Incorporated in a Liposomal Carrier", *Nanomedicine: Nanotechnology, NANO* 279 (2009).

- [153] T.I. Abdullin, O.V. Bondar, I.I. Nikitina, E.R. Bulatov, M.V. Morozov, A.K. Hilmutdinov, M.K. Salakhov, M. Çulha, “Effect of size and protein environment on electrochemical properties of gold nanoparticles on carbon electrodes”, *Bioelectrochemistry BIOJEC* 6365, (2009).
- [154] H. Wang, X. Wang, X. Zhang, X. Qin, Z. Zhao, Z. Miao, N. Huang, Q. Chen, “A novel glucose biosensor based on the immobilization of glucose oxidase onto gold nanoparticles-modified Pb nanowires”, *Biosensors and Bioelectronics BIOS* 3347, (2009).
- [155] S. Li, J. Xia, W. Cao, J. Hu, Q. Li, “Direct electrochemistry of Cytochrome c at a novel Gold nanoparticles-attached NH_2^+ ions implantation-modified indium tin oxide electrode”, *J. Electroanalytical Chemistry JEC* 12376 (2009).
- [156] S. Lasagna-Reeves, D. Gonzalaz-Romero, M.A. Barria, I. Olmedo, A. Clos, V.M. Sadagopa Ramanujam, A. Urayama, L. Vergara, M.J. Kogan, C. Soto, “Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice”, *Biochemical and biophysical Research communications* 393, 649-655 (2010).
- [157] S. Ivanov, V. Tsakova, V.M. Mirsky, “Conductometric transducing in electrocatalytical sensors: detection of ascorbic acid”, *Electrochem Commun* 8:643 (2006).
- [158] Y. Kayamori, Y. Katayama, T. Urata, “Nonenzymatic elimination of ascorbic acid in clinical samples”. *Clin Biochem* 33:25 (2000).
- [159] S. Deng, T.M. Fulghum, G. Krueger, D. Patton, J-Y. Park, R. C. Advincula, “Hybrid Gold-Nanoparticle-Cored Conjugated Thiophene Dendrimers: Synthesis”, Characterization, and Energy-Transfer Studies, *J. Chem. Eur*, 17, 8929–8940 (2011).
- [160] Y. Pérez, E. Mann, B. Herradón, “Preparation and characterization of gold nanoparticles capped by peptide–biphenyl hybrids”, *J. Colloid and Interface Science* 359-443–453 (2011).
- [161] H. El Hamzaoui, R. Bernard, A. Chahadih, F. Chassagneux, L. Bois, B. Capoen, M. Bouazaoui, “Continuous laser irradiation under ambient conditions : A simple way for the space-selective growth of gold nanoparticles inside a silica monolith”, *Materials Research Bulletin*, 46 (9), 1530-1533 (2011).
- [162] A. Surawijaya, I. Anshori, A. Rohiman, I. Idris, “Gold Nanoparticles Assisted Silicon Nanowire Growth using Vapor Liquid Solid Method”, *The 4th Nanoscience and Nanotechnology Symposium (NNS2011)*, AIP Conf. Proc. 1415, 36-38 (2011).
- [163] C. Nahm, H. Choi, J. Kim, D-R. Jung, C Kim, J. Moon, B. Lee, B. Park, “The effects of 100 nm-diameter Au nanoparticles on dye-sensitized solar Cells”, *AIP-applied Physics Letters* 99, 253107 (2011).

- [164] R. Ankri, H. Duadi, D. Fixler, “A new diagnostic tool based on diffusion reflection measurements of gold nano particles”, *Imaging, Manipulation, and Analysis of Biomolecules, Cells, and Tissues X*, Proc. of SPIE Vol. 8225 82250L (2012).
- [165] B. Nikoobakht, and M. A. El-Sayed, “Preparation and Growth Mechanism of Gold Nanorods (NRs) Using Seed-Mediated Growth Method,” *Chem. Mater.* , 15, 1957-1962 (2003).
- [166] D. Ray, V. K. Aswal, J. Kohlbrecher, “Block copolymer-dependence on high-yield synthesis of gold nanoparticles”, *American Institute of Physics. AIP Conf. Proc.* 1447, 179-180 (2012).
- [167] S. S. Zhao, O. R. Bolduc, D. Y. Colin, J. N. Pelletier, J.-F. Masson, “Development of LSPR and SPR sensors for the detection of an anti-cancer drug for chemotherapy”, *Plasmonics in Biology and Medicine IX*, Proc. of SPIE Vol. 8234 82340L (2012).
- [168] M. Fumitaka, K. Jun-ya, T. Yoshihiro, K. Tamotsu, “Formation of Gold Nanoparticles by Laser Ablation in Aqueous Solution of Surfactant”, *J. Phys. Chem. B*, 105 (22), 5114–5120 (2001).
- [169] M. Tonelli, S. Turrell, O. Cristini, H. El Hamzaoui, B. Capoen, M. Bouazaoui, C. Kinowski, M. Gazzano, M.C. Cassani, “Direct laser-assisted synthesis of localized gold nanoparticles from both Au (III) and Au (I) precursors within a silica monolith”, *Nanophotonics IV*, Proc. of SPIE Vol. 8424 84242V (2012).
- [170] S. Asiaei, R.C. Denomme, C. Marr, P.M. Nieva, M.M. Vijayan, “Fast self-assembly kinetics of alkanethiols on gold nanoparticles: simulation and characterization by localized surface plasmon resonance spectroscopy”, *Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems X*, Proc. of SPIE Vol. 8251 825107 (2012).
- [171] A.K.S. Braz, R.E. de Araujo, T.Y. Ohulchansky, S. Shukla, E.J. Bergey, A.S.L. Gomes, P.N. Prasad, “In situ gold nanoparticles formation: contrast agent for dental optical coherence tomography, *J. Biomedical Optics* 17(6), 066003 (2012).
- [172] W. Qian, M. Murakami, Y. Ichikawa, Y. Che, “Stable gold nanocolloids with controllable surface modification and Functionalization”, Proc. of SPIE Vol. 8232 82320P (2012).
- [173] S. Pruneanu, L. Olenic, F. Pogacean, L.B. Tudoran, V. Canpean, A. Vulcu, C. Grosan, A.S. Biris, “Nanostructures based on metallic nanoparticles and biomolecules”, *AIP Conf. Proc.* 1425, 144 (2012).

- [174] D. Bartczak, O.L. Muskens, S. Nitti, T. Sanchez-Elsner, T.M. Millar, A.G. Kanaras, "Functional Nanoparticles in Cells", *Colloidal Nanocrystals for Biomedical Applications VII*, Proc. of SPIE Vol. 8232 823202 (2012).
- [175] F. Toadere, N. Tosa, "Functioning of the protective UV filters based on gold nanoparticles", *American Institute of Physics, AIP Conf. Proc.* 1425, 93 (2012).
- [176] J.F.S. Martins, M.L. Castilho, M.A.G. Cardoso, A.P. Carreiro, A.A. Martin, L. Raniero, "Identification of *Paracoccidioides brasiliensis* by Gold Nanoprobes", *Biomedical Vibrational Spectroscopy V: Advances in Research and Industry*, Proc. of SPIE Vol. 8219 82190Z (2012).
- [177] N.N. Nedyalkov, P. A. Atanasov, R. A. Toshkova, E.G. Gardeva, L.S. Yossifova, M. T. Alexandrov, D. Karashanova, "Laser heating of gold nanoparticles: photothermal cancer cell therapy", *Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care III*, Proc. of SPIE Vol. 8427 84272P (2012).
- [178] X. Shi, J. Ma, R. Zheng, C. Wang, H.D. Kronfeldt, "Investigation of optimal size of gold nanoparticles for SERS detection of PAH in water with 671 nm excitation", *Advanced Environmental, Chemical, and Biological Sensing Technologies IX*, Proc. of SPIE Vol. 8366 83660C (2012).
- [179] J. Dintinger, B-J. Tang, X. Zeng, T. Kienzler, G.H. Mehl, G. Ungar, C. Rockstuhl, T. Scharf, "Optical properties of mesogen-coated gold nanoparticles", *Quantum Dots and Nanostructures: Synthesis, Characterization, and Modeling IX*, Proc. of SPIE Vol. 8271 827106 (2012).
- [180] G.D. Spyropoulos, M.M. Stylianakis, E. Stratakis, E. Kymakis, "Organic bulk heterojunction photovoltaic devices with surfactant-free Au nanoparticles embedded in the active layer", *AIP-Appl. Phys. Lett.* 100, 213904 (2012).
- [181] L. Anghinolfi, L. Mattera, M. Canepa, F. Bisio, "Plasmon dispersion in self-organized Au nanoparticle arrays", *PHYSICAL REVIEW B* 85, 235426 (2012).
- [182] M. Gordel, J.O. Banska, K. Matczyszyn, C. Nogues, K. Pawlik, M. Buckle, M. Samoc, "Shape and size separation of gold nanoparticles using glucose gradient Density", *Nanophotonics IV*, Proc. of SPIE Vol. 8424 84242F (2012).
- [183] C. Rozman, E. Montserrat, "Chronic Lymphocytic Leukemia," *New England Journal of Medicine* 333(16), 1052-1057 (1995).
- [184] N. Chiorazzi, K.R. Rai, M. Ferrarini, "Chronic Lymphocytic Leukemia," *New England Journal of Medicine* 352(8), 804-815 (2005).

- [185] J. Hulkkonen, L. Vilpo, M. Hurme, J. Vilpo, "Surface antigen expression in chronic lymphocytic leukemia: clustering analysis, interrelationships and effects of chromosomal abnormalities," *Leukemia* 16(2), 178-185 (2002).
- [186] L. Ginaldi, M. De Martinis, E. Matutes, N. Farahat, R. Morilla, D. Catovsky, "Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias," *J. Clinical Pathology* 51(5), 364-369 (1998).
- [187] Y. Shell, C.M. MacLaughlin, N. Mullaithilaga, M. Joseph, S. Wala, C. Wang, G.C. Walker, "Lipid-encapsulation of surface enhanced Raman scattering (SERS) nanoparticles and targeting to chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells", *Frontiers in Biological Detection: From Nanosensors to Systems IV*, Proc. of SPIE Vol. 8212 821204 (2012).
- [188] T. Radu, D. Benea, R. Ciceo-Lucacel, O. Ponta, S. Simon, "Valence band dependence on thermal treatment of gold doped glasses and glass ceramics", *AIP- Appl. Phys.* 111, 034701 (2012).
- [189] V. Sapozhnikova, B. Willsey, R. Asmis, T. Wang, J.T. Jenkins, J. Mancuso, L.L. Ma, R. Kuranov, T.E. Milner, K. Johnston, M.D. Feldman, "Use of near-infrared luminescent gold nanoclusters for detection of macrophages", *J. Biomedical Optics* 026006 (2012).
- [190] S. Dutta-Gupta, G. Suarez, Ch. Santschi, L. Juillerat-Jeanneret, O.J.F. Martina, "Ultrasensitive system for the real time detection of H₂O₂ based on strong coupling in a bio-plasmonic system", *Plasmonics in Biology and Medicine IX*, Proc. of SPIE Vol. 8234 82340K (2012).
- [191] H-Y. Lin, C-H. Huang, Y-C. Liu, S-H. Chen, L-K. Chau, "Tubular optical waveguide-based particle plasmon resonance biosensor for label-free and real-time detection", Proc. of SPIE Vol. 8351 83510V (2012).
- [192] W. Luo, K. Su, K. Li, G. Liao, N. Hu, M. Jia, "Substrate effect on the melting temperature of gold nanoparticles", *AIP-J. Chem. Phys.* 136, 234704 (2012).
- [193] S. Garabagiu, G. Mihailescu, "Spectroscopic investigation of hemoglobin adsorbed onto gold Nanoparticles" *AIP-Conf. Proc.* 1425, 124 (2012).
- [194] A.K. Srivastava, R. Yadav, V.N. Rai, T. Ganguly, S.K. Deb, "Surface plasmon resonance in gold nanoparticles" *AIP Conf. Proc.* 1447, 305 (2012).
- [195] R. Al-Majmaie, N. Alattar, D. Zerulla, M. Al-Rubeai, "Toluidine blue O-conjugated gold nanoparticles for photodynamic therapy of cultured colon cancer", Proc. of SPIE Vol. 8427 842722 (2012).

- [196] K.E. MacArthur, N.P. Young, J.W. Critchell, A.I. Kirkland, “Ex-Situ’ Annealing and Structural Transformations in Gold Nanoparticles”, *J. of Physics: Conference Series* 371-012068 (2012).
- [197] M. Takahashi, C. Figus, L. Malfatti, Y. Tokuda, K. Yamamoto, T. Yoko, T. Kitanaga, Y. Tokudome, P. Innocenzi, “Strain-driven self-rolling of hybrid organic–inorganic microrolls : interfaces with self-assembled particles”, *NPG Asia Materials* (2012).
- [198] P. Mohanpuria, N.K. Rana, S.K. Yadav, “Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications”, *J. Nanopart Res*; 10:507-17 (2008).
- [199] S. Dumay, “Elaboration et caractérisation de nanoparticules hybrides et étude en luminescence”, 2002.
- [200] L. Kelly, E. Coronado, L.L. Zhao, G.C. Schatz, “The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment”, *J. PhysChem B*, 107:668–677 (2003).
- [201] C. Roy, P.J. Courtevoy, P. Baudhuin, “Gold nanoparticles”, *J. Histochem. Cytochem*, 35,1191(1987).
- [202] G. Albercht, A. Creighton, “Properties of Gold nanoparticles”, *J. Am. Chem. Soc*, 99, 5215 (1977).
- [203] W.K. Paik, S. Lee, M. Kim, *Langmuir*, 16 10198 (2000).

Fonctionnalisation des nanoparticules hybrides obtenues par la méthode citrate : technique de quantification

BENBEKHTI Fatiha (octobre 2012)

Résumé

Dans les dernières décennies, les nanomatériaux hybrides organiques-inorganiques sont en plein essor. Ce sont des combinaisons de deux ou plusieurs composants qui génèrent de nouveaux matériaux aux propriétés nombreuses et variées. Les nanoparticules métalliques nobles les plus stables sont les nanoparticules d'or. Elles sont explorées, dans le domaine biomédical et pharmaceutique (imagerie médicale, thérapie, les agents de contraste, vectorisation ...), l'électronique (filtre UV, capteur...), l'informatique (stockage, Switch) et produits cosmétiques (savons, shampooings). L'or a été choisi pour sa faible toxicité et son excellente stabilité chimique et sa biocompatibilité. La synthèse de ces nanoparticules est simple. Toutes les approches pour préparer des colloïdes d'or stables impliquent la réduction d'un sel d'or en présence d'un agent réducteur (citrate, NaBH_4 , ...) et d'un stabilisant (citrate, amine, phosphine, thiol ...). La stabilité à long terme de la dispersion colloïdale est d'une grande importance dans de nombreuses industries, un système colloïdal stable est définie par des particules résistant à la floculation ou l'agrégation et montre des signes de longue vie. La fonctionnalisation de ces nanoparticules d'or nues par des molécules organiques à fonction thiol peut empêcher leur agrégation et donc accroît leur stabilité. Ces thiols améliorent la stabilité, la solubilité et la dispersion colloïde, et agissent comme un élément espaceur permettant une deuxième fonctionnalisation par une autre molécule (un fluorophore, un élément biologiquement actif, ...).

Mots-clés: nanoparticules d'or, thiol, la stabilité, les ligands, l'agrégation, le greffage, la taille, la fonctionnalisation.