



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



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

ETUDE DE TOXICITE D' Al_2O_3 -NPs ET LEUR IMPACT SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Présenté par :

Melle. CHELTIT Wafa

Devant le jury:

M. GOUDJIL Tahar	MCB	Université de Tébessa	Président
MM. BOUSSEKINE Samira	MCA	Université de Tébessa	Examinatrice
M. ROUABHI Rachid	Pr	Université de Tébessa	Rapporteur

Date de soutenance : 09/06/2021

Note :

Mention :

Résumé

Les Al_2O_3 -NP sont les plus produits et largement utilisés dans une large gamme de produits tels que colorants alimentaires, crème solaire.

L'objectif de ce travail est d'étudier et d'évaluer l'effet de L'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur les cellules du cœur.

Notre étude est réalisée par une expérimentation sur les rats de la race Wistar. Le traitement des rats par L'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) solution à deux doses de 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour pour 40 jours a provoqué une perturbation du métabolisme général qui s'est traduit par une modification des paramètres biochimiques et enzymatiques.

Cette étude montre que L'oxyde d'aluminium (Al_3O_2) a provoqué un effet cardiovasculaire par la présence d'un effet globalement pro-oxydant, ceci est révélé par la diminution du taux de lipides et glucides dans le cœur, d'une part, et d'autres part, nous avons enregistré une augmentation de l'activité enzymatique de la GST et du taux du MDA, et du taux de protéine. Ainsi, nous avons remarqué une augmentation du taux de TGO et TGP et Triglycérides et Cholestérol

L'ensemble de ces paramètres sont des signes d'une éventuelle des anomalies cardiaques.

Aussi, nous avons remarqué que L'administration d' Al_3O_2 , provoque Une diminution de la croissance du poids corporel et des poids relatifs du cœur.

Mots clés :

L'oxyde d'aluminium, Cœur, Stress Oxydant ...

Abstract

Al₂O₃ -NP are the most produced and widely used in a wide range of products such as food coloring...ntaries, sunscreen.

The objective of this work is to study and evaluate the effect of aluminum oxide (Al₂O₃) on heart cells.

Our study is carried out by an experiment on rats of the Wistar breed. Treatment of rats with aluminum oxide (Al₃O₂) caused disturbance of the general metabolism which resulted in changes in biochemical and enzymatic parameters.

This study shows that aluminum oxide (Al₃O₂) using two doses 5mg/kg and 50mg/kg for 40days caused a cardiovascular effect by the presence of an overall pro-oxidant effect, this is revealed by the Decrease in the level of lipids and carbohydrates in the heart on the one hand, and on the other hand, we recorded an increase in the enzymatic activity of GST and MDA level, and in the level of protein. Thus, we noticed an increase in the level of TGO and TGP and Triglycérides and Cholestérol

All of these parameters are signs of possible heart abnormalities.

Also, we have noticed that the administration of Al₃O₂ causes a decrease in the growth of body weight and the relative weights of the heart.

Keywords:

Aluminum Oxide, Heart, Oxidative Stress....

ملخص

Al₂O₃-NP هو الأكثر إنتاجاً واستخدماً على نطاق واسع في مجموعة واسعة من المنتجات مثل تلوين الطعام ... النتاري

، وافي الشمس.

الهدف من هذا العمل هو دراسة وتقييم تأثير أكسيد الألومنيوم (Al₃O₂) على خلايا القلب.

تم إجراء دراستنا من خلال تجربة على الفئران من سلالة ويستار. تسبب علاج الفئران بأكسيد الألومنيوم (Al₃O₂) في

اضطراب التمثيل الغذائي العام مما أدى إلى تغيرات في البارامترات البيوكيميائية والإنزيمية.

أظهرت هذه الدراسة أن أكسيد الألومنيوم (Al₃O₂) بجرعتين 5 مع/كغ و 50 مع/كغ لمدة 40 يوم تسبب في حدوث تأثير

على القلب والأوعية الدموية من خلال وجود تأثير مؤيد للأكسدة بشكل عام ، تم الكشف عن ذلك من خلال

انخفاض في مستوى الدهون والكربوهيدرات في القلب من ناحية ، ومن ناحية أخرى ، سجلنا زيادة في النشاط الأنزيمي للـ

GST وفي مستوى MDA وفي مستوى البروتين. وبالتالي ، لاحظنا زيادة في مستوى TGO و TGP و Triglycérides و

.Cholestérol

كل هذه المعايير هي علامات على وجود تشوهات محتملة في القلب.

كما أننا لاحظنا أن تناول Al₃O₂ يسبب انخفاضاً في نمو وزن الجسم والأوزان النسبية للقلب.

الكلمات المفتاحية :

أكسيد الألومنيوم ، القلب ، الإجهاد التأكسد ..



Remerciement

Nos sincères remerciements vont d'abord à Dieu tout puissant qui nous entoure avec ses soins et qui nous a donné le courage et la volonté d'achever ce travail.

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promoteur Mr **ROUABHI RACHID***

, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son assistance et ses conseils pour assurer le succès de ce travail, pour ses efforts, son disponibilité, son soutien et son confiance.

*Nous exprimons aussi nos remerciements à Mr **GOUDJIL Tahar.**, qui nous avons fait l'honneur de présider ce Jury et à MM. **BOUSSEKINE Samira.** D'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à exprimer notre grand respect à eux.*

Nous tenons à remercier profondément tout qui nous aide pour faire ce travail, et surtout tous les travailleurs du laboratoire de la faculté des sciences de la nature et de la vie, université de tébessa.

Nos vifs remerciements à toute l'équipe de laboratoire d'établissement public de santé de proximité SKANSKA, tébessa, tout les travailleurs du laboratoire hopitalkhaldiAbdelazizr pour leur aide

Dédicace

Après un remerciement sincère à dieu. Avec les bons sentiments je dédie ce modeste travail en signe de respect et de reconnaissance respectivement.

A mon père SALAH:

Le soleil de ma vie, le bon coeur, le meilleur père, je vous suis redevable à tous les efforts que vous avez fournis pour moi

Papa.....merci

A celle qui reliée par le paradis, A ma chère mère. (Que dieu le tout puissant accorde au défunt sa sainte miséricorde et l'accueille en son vaste paradis).

A ma mère "ZARFA"

Si tu savais combien je t'aime, tu comprendras que déjà personnellement sans toi je n'ai

pas jamais survécu, merci pour la patience, le soutien de tous les jours.

Mes très chers frères : Laamari, AbdArhman, Lazhar, Tayeb, Mounir, Yassinne

Ma très chère sœur : Hadda, Nouara, Naima, Salima,

A les femmes de mes chers frères : fouzia, zoulikha, hayet, nadhira, layla, mouna

A ma collègue ma sœur mon cœur Imene : qui m'aidez, m'encouragez et qui m'a soutenu dans les moments difficiles.

Mes sœurs et mes cousines : farida, fatih, hayet, hassna, bouka, siham, karima, hadil, nassima, aya, ahlem, sabrinassouad, mouna.

A les fleurs de notre vie : habib, houssin, manar, haninrahil, tawba.

Tous les membres de ma famille grands et petits

A mes très chers amis : houta, sabrine, doudou, meriem, karima, kahina, ikram, rayhana, A ma fille à naître Aziza, et tous les amis asala, natcha, najlaa, zayneb, rachida, fatiha, basma, souria, soror, gouta, roumaysaa, amira, ranya

WAF A

Liste Des abréviations

ABV	DEFINITION
NPs	Nanoparticules
Al₃O₂	Aluminium oxydé
SCV	système cardiovasculaire
TGO	transaminase glutamique oxaloacétique
TGP	transaminase glutamique purivique
Tgl	triglycérides
Cho	Cholestérol
RI	radicaux libre
PUF	particule atmosphérique ultrafine
D	Dose
ADN	Acide désoxyribonucléique
O₂	Oxygen
EAO	espèce oxygénée activée
OH	groupe hydroxyde
TCA	Trichloracétique
TRi	Tricuspide
BBC	bleu brillant de coomassie
TBS	tri-buffered salice
DO	densité optique
MDA	Acide Malon-dialdéhyde
TBA	L'acide thiobarbiturique
TCA	Trichloroacétique.
GsT	Glutathion S-transférase
ASAT	Aspartate amino transférase
ALAT	Alanine amino transférase
EPSP	Etablissement publique de santé de proximité
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
CAT	catalase
DTNB	acide 5-5-dithio-bis-2-nitrobensoïque
H₂O₂	peroxyde d'hydrogène

Kg	Kilo gramme
L	Litr
Mg	mili gramme
Min	Minute
ml	Mililitre
Mm	Milimole
NaCl	chlorure de sodium

Liste des Figures

N⁰ FIGURE	TITRE	PAGES
1	Gamme de tailles des nanoparticules comparées à celles des principales structures chimiques et biologiques	04
2	Tailles des différents types de nanoparticules	05
3	Les Principaux effets des nanoparticules sur la santé humaine.	07
4	TEM d'Al ₂ O ₃	12
5	Sources des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène	15
6	Mécanisme de la peroxydation lipidique	16
7	Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants	17
8	Anatomie de cœur	22
9	Circulation générale de système cardiovasculaire	24
10	Rat male Rattus rattus de la race wistar	26
11	Conditions d'élevage des rats Rattus rattus	26
12	méthode de traitement par voie orale	27
13	La mesure de poids des rats à l'aide d'une balance électronique.	28
14	Sacrifice et prélèvement du sang des rats	28
15	Schéma récapitulatif du protocole expérimental	29
16	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le poids corporels après 40 jours de traitement	42
17	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de protéine après 40 jours de traitement	43

18	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de glucide après 40 jours de traitement	43
19	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de lipide après 40 jours de traitement	44
20	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de MDA après 40 jours de traitement	45
21	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de GST après 40 jours de traitement	46
22	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de TGO après 40 jours de traitement	46
23	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de TGP après 40 jours de traitement	47
24	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de Choléstirol après 40 jours de traitement	48
25	Effet des nanoparticules d'Al ₂ O ₃ sur le taux de TG après 40 jours de traitement	48

Liste des Tableaux

N° de Tableau	TITRE	PAGE
1	Détails des nanoparticules d'Al ₂ O ₃	11
2	Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant	14

Sommaire

	PAGES
Introduction	01
I. Partie bibliographique	03
Chapitre I : Nanoparticule	04
1. Nanoparticule	04
1.1. Définition des nanoparticules	04
1.2. Les différents types de nanoparticules	05
1.3. Effets des nanoparticules sur la santé humaine :	06
1.4. Les principaux facteurs influençant les mécanismes de toxicité	08
1.5. Domaines d'applications	08
2. Nanoparticules d'oxyde d'aluminium	10
2.1. Définition des nanoparticules d'oxyde d'aluminium	10
2.2. Utilisation d'oxyde d'Aluminium	11
2.3. Toxicité de l'oxyde d'Aluminium	12
2.4. Toxicocinétique des NP d'Al ₂ O ₃	12
3. Stress oxydant	13
3.1. Définition de stress oxydant	13
3.2. Radicaux libres	13
Chapitre II : système cardiovasculaire de rat	20
1. généralité sur les rats	20
1.1. Définition de système cardio-vasculaire de rat	21
1.2. Fonction	21
2. Anatomie cardiovasculaire	21
2.1. Le système vasculaire général	21
2.2. Le cœur	22
3. Physiologie cardiovasculaire	23

II. Partie pratique	25
1. Matériel et méthodes	25
1.1. Matériel	26
1.2. Méthode	27
2. Résultats	42
2.1. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur le poids corporel	42
2.2.Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux des protéines	42
2.3 .Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux des glucides	43
2.4. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux des lipides	44
2.5. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux de MDA	44
2.6. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux de GsT	45
2.7. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux de TGO	46
2.8. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux de TGP	47
2.9. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux de Cholestérol	47
2.10. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur Taux de Triglycéride	48
3. Discussion	49
3.1.Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur les métabolites	50
3.2.Effet sur les bio marqueurs enzymatiques	51
3.3.Paramètres biochimiques et activités de l'ALAT et de l'ASAT	52
3.4.L'impact de l'Al ₂ O ₃ sur le taux de TG et cholestérol	53
Conclusion et perspectives	54
Références	56



Introduction

Introduction

Les nanotechnologies semblent avoir pris pied dans notre vie quotidienne. A l'heure actuelle, on recense à travers le monde plus d'un millier de produits affichant contenir des nano-objets, et il en existe probablement beaucoup plus, car il n'y a pas de réglementation spécifique concernant les nano-objets. Cette absence de transparence des produits contenant des nano-objets inquiète certains consommateurs, d'autant plus que les études concernant les effets sur la santé humaine et l'environnement ne permettent pas de dire de manière précise quels risques font courir ces nano objets **Vetroneet al.2009**.

Les nanoparticules ont une application répandue dans tous les aspects de la vie moderne et extrêmement augmenté dans les procédés domestiques et industriels au cours de ces dernières **Matej . 2011**. En raison des caractéristiques uniques des nanoparticules et de leur petite taille et de leur grande surface. Leurs caractéristiques de surface particulièrement élevée font qu'il est très réactif et toxique. Ils peuvent endommager les cellules humaines et animales en augmentant le mécanisme de stress oxydatif **Boczkowski J., Lanone S. 2010**.

Les nanoparticules peuvent facilement traverser la membrane cellulaire et même traverser la barrière hémato-encéphalique et la barrière hémato-testiculaire **McAuliffe et al. 2007** , **DhamiaK.,et al, 2013.**, ce qui peut affecter tous les organes du corps **YousefiB,et al.2012**. Les nanoparticules peuvent pénétrer dans la circulation sanguine et atteindre rapidement les organes (y compris le cerveau, le coeur et le foie ; les reins) par la circulation sanguine **Yousefi B, et al.2012**.

L'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) est un biocéramique largement utilisé dans diverses applications médicales telles que le remplissage et l'implantation des dents, qui est également rentable, biocompatible et a de bonnes propriétés mécaniques, y compris une forte résistance à la corrosion et à l'usure (**Dong et al., 2012**).

En toxicologie, la majorité des recherches ne concernaient que l'investigation des effets toxiques des xénobiotiques, tandis que les mécanismes et les agents de détoxification et de neutralisation n'ont pas encore pris leur valeur comme des objectifs des études expérimentales. C'est pour cela, dans ce travail, nous nous sommes intéressés comme objectifs:

- Mise en évidence d'une éventuelle toxicité d' Al_2O_3 sur les paramètres biochimiques des rats de laboratoire (*Rattusrattus* de la race wistar) comme modèle biologique.

Introduction

- Estimation de l'activité enzymatique suite à une intoxication orale par l'oxyde de l'aluminium et plus spécifiquement au niveau du coeur.
- Voir les effets sur l'être humain après extrapolation de nos résultats.



***partie J Synthèse
bibliographique***

Chapitre I : Nanoparticule

1.1. Définition des nanoparticules

Les nanoparticules (NPs) sont des structures composées de quelques centaines à quelques milliers d'atomes. Du fait de leur taille (1 à 100 nanomètres), les caractéristiques physiques et chimiques de ce dernier sont différentes de celles des matériaux classiques (Chuto 2010). Les nanoparticules ont une taille qui les place entre la matière macroscopique et l'échelle moléculaire (Djaalali , Gouasmoa,2018) .

Les nanoparticules peuvent représenter un risque pour la santé à cause de leur petite taille. Elles sont dangereuses pour l'organisme, car elles sont capable de traversé notamment sans difficulté la barrière encéphalique chez les humains (Djaalali ; Gouasmoa, 2018)

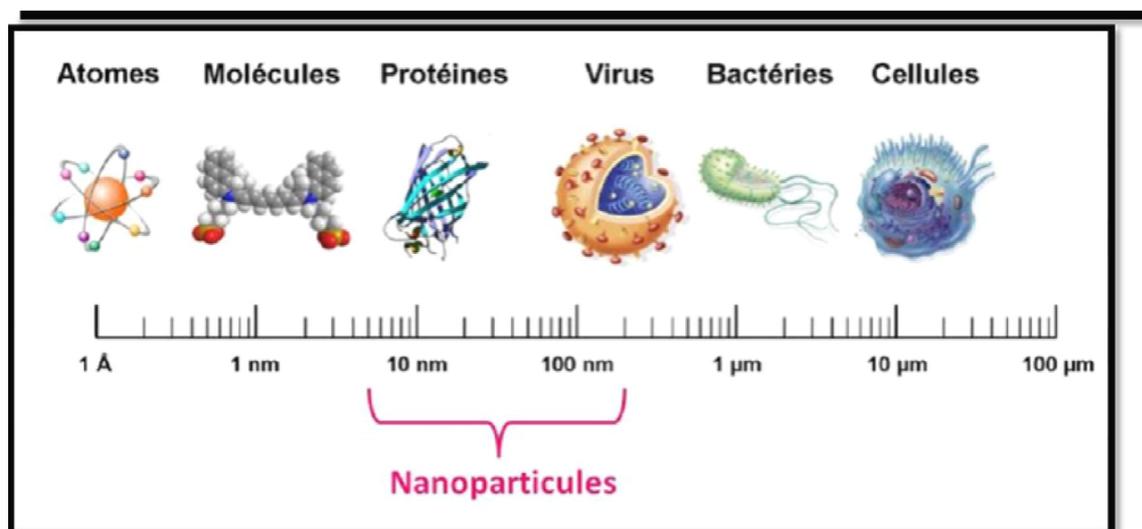


Fig01 : Gamme de tailles des nanoparticules comparées à celles des principales structures chimiques et biologiques

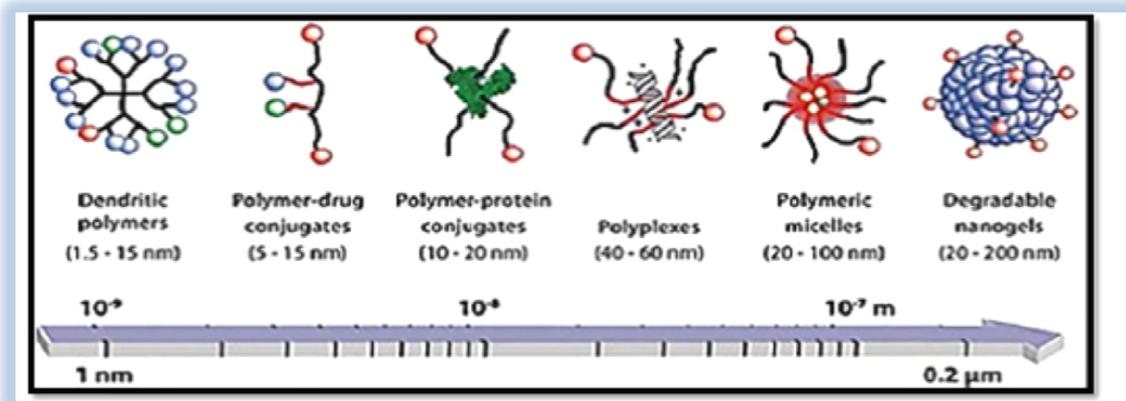


Fig02 : Tailles des différents types de nanoparticules(D.E. Belfennache, 2012)

1.2. Les différents types de nanoparticules

1.2.1. Les nanoparticules naturelles

Un grand nombre de nanoparticules d'origine naturelle sont présentes dans l'environnement (poussières émises par combustion ou par les volcans, produites par érosion). Parmi elles, on note les imogolites et allophanes, nanoparticules naturelles qui se présentent sous la forme de tubes (imogolites) ou une forme décrite comme sphérique mais dont la structure reste imprécise (allophanes). Les imogolites et allophanes sont des aluminosilicates structurés à courte distance résultant de l'altération de verres et de cendres volcaniques.

1.2.2. Les nanoparticules produites par l'homme de façon non intentionnelle (ou nanoparticules non manufacturées d'origine anthropique)

Dans cette catégorie nous retrouvons les particules atmosphériques «ultrafines» (PUF).L'exposition humaine à des PUF est devenue au cours des dernières années une question importante de santé publique, mise en lumière par l'analyse de la composition des particules atmosphériques et de leurs effets biologiques Ces particules, émises notamment par les véhicules Diesel, les véhicules à essence et les chauffages urbains, ont rapidement été suspectées être à l'origine de la morbidité et de la mortalité cardiorespiratoires observées dans les études épidémiologiques sur les effets à court terme de la pollution atmosphérique.**Lanone, 2010.**

1.3. Effets des nanoparticules sur la santé humaine :

1.3.1. Voies d'entrée dans l'organisme :

L'homme peut entrer en contact avec les nanoparticules de trois façons : en les touchant (voie cutanée), en les ingérant (voie digestive) ; ou en les respirant (voie respiratoire). Cette dernière est probablement la plus conséquente et donc la plus étudiée. Chacun présentant une barrière à cette pénétration. Néanmoins, ces barrières peuvent se révéler insuffisantes et certaines particules avoir des effets toxiques sur l'organisme.

- Le contact avec ces nanoparticules peut se faire de différentes façons :
- Directement à partir de nanoparticules contenues par exemple dans des poudres ;
- Indirectement par la libération de nanoparticules, constituants des objets ou des matériaux nanométriques.

1.3.1.1. L'appareil respiratoire

La présence de particules ultrafines dans l'air ambiant pouvait conduire à des impacts respiratoires et cardiovasculaires. La localisation de ce dépôt dépend de la taille, de la forme et de l'état d'agglomération des particules.

L'intensité du dépôt en fonction de leur taille a pu être modélisée dans les différentes régions du tractus respiratoire (la région extra-thoracique, l'arbre trachéo-bronchique et la région alvéolaire).

Suite au dépôt dans les voies respiratoires, l'organisme peut mettre en œuvre différents mécanismes d'élimination des nanoparticules en fonction de leur localisation mais aussi de leur taille et de leur nature. Les macrophages alvéolaires sont les acteurs principaux de l'élimination des particules dans la région alvéolaire. Il s'agit aussi de la première barrière empêchant les nanoparticules de transloquer à travers la barrière épithéliale.

Des effets sur le système cardiovasculaire (notamment des marqueurs sanguins de coagulation, d'inflammation systémique et sur la capacité de diffusion pulmonaire) suite à des expositions à des particules ultrafines carbonées . Le dépôt des nanoparticules dans l'appareil respiratoire se fait essentiellement par diffusion. La localisation de ce dépôt dépend de la taille, de la forme et de l'état d'agglomération des particules.

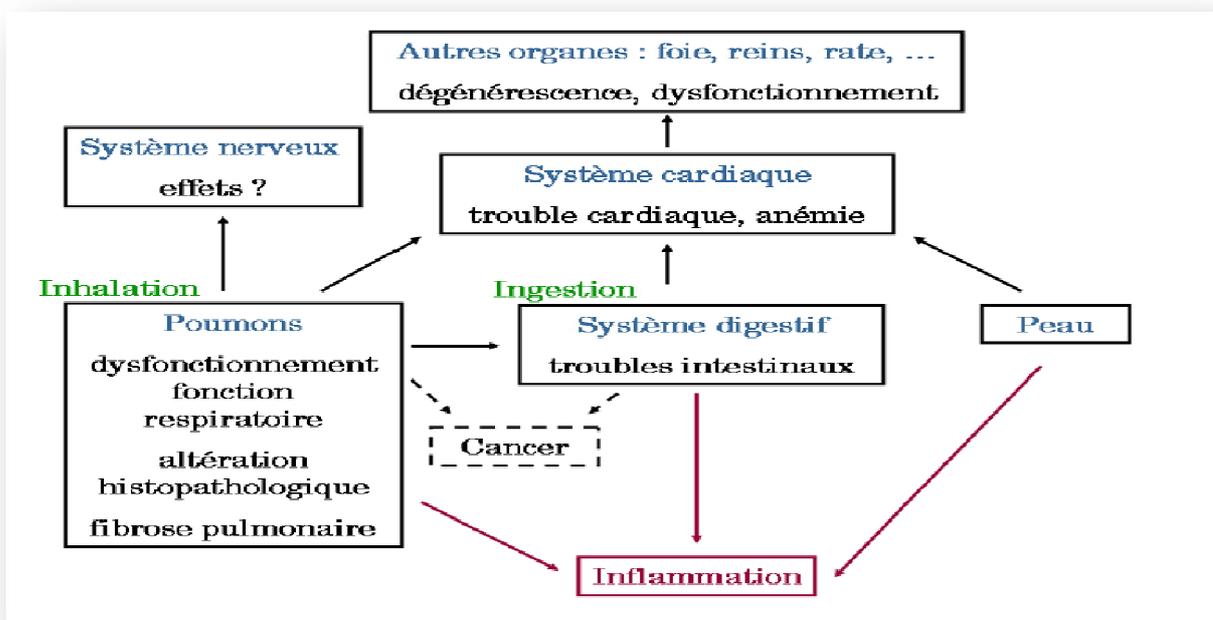
1.3.1.2. Le tractus digestif :

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

- **Les premières** : qui peuvent être ingérées directement avec l'eau, les aliments ou les médicaments,
- **Les secondes** : qui sont éliminées de l'appareil respiratoire (par l'escalier mucociliaire). Les nanoparticules sont éliminées rapidement avec peu de passage à travers la barrière intestinale.

1.3.1.3. La voie cutanée

L'exposition par voie cutanée est probablement faible en raison du temps de dépôt long des nanoparticules sur les surfaces. Cependant elle ne peut pas être négligée dans le cas de manipulations directes des nanoparticules au poste de travail ou encore lors de l'utilisation de crèmes cutanées contenant des nanoparticules telles que les crèmes solaires. Du fait de leur taille réduite, les nanoparticules pourraient avoir plus de facilité à passer la barrière cutanée pour atteindre le derme qui est riche en (Vaisseaux sanguins, lymphatiques, nerfs sensitifs et cellules dendritiques). (BENDOKHANE, 2013).



.Figure 03 : Les Principaux effets des nanoparticules sur la santé humaine. (Ostiguy et al ., 2008)

1.4. Les principaux facteurs influençant les mécanismes de toxicité

rappellent que trois principaux facteurs contribuent à la toxicité des nanoparticules absorbées par un organisme.

Un premier facteur de toxicité serait lié à la composition chimique. Par exemple, pour les nanomatériaux peu solubles, l'émission d'ions toxiques liés à la décomposition partielle des nanomatériaux pourrait être favorisée par leur ratio surface / volume élevé.

Deuxièmement, une toxicité cellulaire non liée à la composition chimique, résulte du potentiel d'adhésion des nanoparticules aux cellules ou à leur incorporation cellulaire. Ceci pourrait être vrai même dans le cas de particules traditionnellement considérées comme biologiquement inertes. Borm et Kreyling (2004) attirent alors l'attention sur les effets liés à leurs propriétés de surface (absorption, liaison et transport) et à leurs dimensions.

Finalement, Kirchner et al. (2005) rapportent une toxicité liée à la forme des nanoparticules, comme le potentiel d'empaler la cellule qu'ont les nanomatériaux de formes longilignes dont les nanotubes de carbone. Pour l'interprétation des effets des particules nanométriques et ultrafines absorbées par inhalation, Borm et Kreyling (2004) postulent qu'on doit s'intéresser aux 5 "D": dose, déposition, dimension, durabilité et mécanismes de défense. Dans le cas des nanoparticules, cette relation dose-dimension permet de relier la toxicité à la concentration surfacique. La dose au site pulmonaire détermine la toxicité potentielle et cette dose est déterminée par la concentration et les dimensions des particules. La déposition des nanoparticules dans l'arbre pulmonaire est extrêmement dépendante de la granulométrie des particules comme nous le verrons un peu plus loin. La durabilité d'un groupe de particules sera plus élevée si elles sont insolubles et ne peuvent être dégradées ou éliminées par le poumon. On assistera alors à une accumulation locale importante, s'il y a une exposition soutenue. Le système respiratoire comporte différents mécanismes de défense visant à éliminer les particules indésirables et la toxicité sera souvent fonction de l'efficacité de ces mécanismes à prendre charge les nanoparticules. (Kirchner et al. (2005)

1.5. Domaines d'applications

Ouvrant indubitablement des perspectives très prometteuses, les nanotechnologies se sont déjà immiscées dans notre environnement quotidien. **Lanone(2010).**

Les secteurs d'activité utilisant les nanomatériaux pour des applications commerciales sont :

1.5.1. Aéronautique et espace

Matériaux renforcés et plus légers, peintures extérieures avec effets de couleur, plus brillantes, anti-rayures, anticorrosion et antisalissures, capteurs optimisant les performances des moteurs, détecteurs de glace sur les ailes d'avion, additifs pour diesel permettant une meilleure combustion, pneumatiques plus durables et recyclables. **Lanone(2010).**

- **Electronique et communications**

Mémoires à haute densité et processeurs miniaturisés, cellules solaires, bibliothèques électroniques de poche, ordinateurs et jeux électroniques ultra-rapides, technologies sans fil, écrans plats. **Lanone(2010).**

- **Chimie et matériaux**

Pigments, poudres céramiques, inhibiteurs de corrosion, catalyseurs multifonctionnels, vitres antisalissures et autonettoyantes, textiles et revêtements antibactériens et ultra résistants, membranes pour la séparation des matériaux (traitement de l'eau), couches ou multicouches fonctionnelles : isolation thermique. **Lanone(2010).**

- **Pharmacie, biomédical et biotechnologie**

Médicaments et agents actifs, surfaces adhésives médicales anti-allergènes, médicaments sur mesure délivrés uniquement à des organes précis, surfaces biocompatibles pour implants, vaccins oraux, régénération des os et des tissus, kits d'autodiagnostic. **Lanone(2010).**

- **Cosmétique**

Crèmes solaires transparentes, pâtes à dentifrice plus abrasives, maquillage et notamment rouge à lèvres avec une meilleure tenue. **Lanone(2010).**

- **Santé**

Appareils et moyens de diagnostic miniaturisés et nano détection, tissus et implants munis de revêtements améliorant la biocompatibilité et la bioactivité, capteurs multifonctionnels, analyses d'ADN, membranes pour dialyse, destruction de tumeurs par chauffage, thérapie génique : nano-vecteurs pour transfert de gènes, microchirurgie et médecine réparatrice : nano-implants et prothèses. **Lanone(2010).**

- **Energie**

Cellules photovoltaïques nouvelle génération, nouveaux types de batteries, fenêtres intelligentes, matériaux isolants plus efficaces, photosynthèse artificielle (énergie « verte »), entreposage d'hydrogène combustible. **Lanone(2010).**

- **Environnement et écologie**

Diminution des émissions de dioxyde de carbone, production d'eau ultra pure à partir d'eau de mer, pesticides et fertilisants plus efficaces et moins dommageables, couches non toxiques fonctionnelles de capteurs pour la dépollution environnementale, récupération et recyclage des ressources existantes, analyseurs chimiques spécifiques. **Lanone(2010).**

- **Défense**

Détecteurs et correcteurs d'agents chimiques et biologiques, systèmes de surveillance miniaturisés, systèmes de guidage plus précis, textiles légers et qui se réparent d'eux-mêmes. **Lanone(2010).**

- **Secteur manufacturier**

Ingénierie de précision pour la production de nouvelles générations de microscopes et d'instruments de mesure et de nouveaux outils pour manipuler la matière au niveau atomique. **Lanone(2010).**

2. Nanoparticules d'oxyde d'aluminium

2.1. Définition des nanoparticules d'oxyde d'aluminium

L'oxyde d'aluminium est une nanoparticule atmosphérique. Il a la formule chimique d' Al_2O_3 . il est utilisé dans diverses applications chimiques, industrielles et commerciales. Il est considéré comme un additif indirect utilisé dans les substances en contact avec les aliments par la FDA.

L'oxyde d'aluminium est une poudre cristalline blanche inodore. Insoluble dans l'eau. Les propriétés varient selon la méthode de préparation; différentes méthodes donnent différentes modifications cristallines. La variété formée à très haute température est chimiquement assez inerte

2.1.2. Utilisation d'oxyde d'aluminium

L'oxyde d'aluminium (d' Al_2O_3) est un bioceramique largement utilisé dans diverses applications médicales telles que le remplissage et l'implantation des dents, qui est également rentable, biocompatible et a de bonnes propriétés mécaniques, y compris une forte résistance à la corrosion et à l'usure (**Dong et al., 2012**).

Tableau01 : détails des nanoparticules d' Al_2O_3 (Ahmed, et al, 2018)

Objet	Specification
Fabricant	Nanotech company Egypt
Nom chimique	Oxyded'aluminium gama (alumina d' Al_2O_3) Nano poudre, phase gama 99,9%
Taille moyenne des particules	20-50 nm
Superficie(SSA)	>150m ² /g
Aspect	Blanc
Conductivité thermique	~35 W/ m.K
Point de fusion	2045 °C
Point d'ébullition	2980 °C
Densité	3,9g/ cm ³

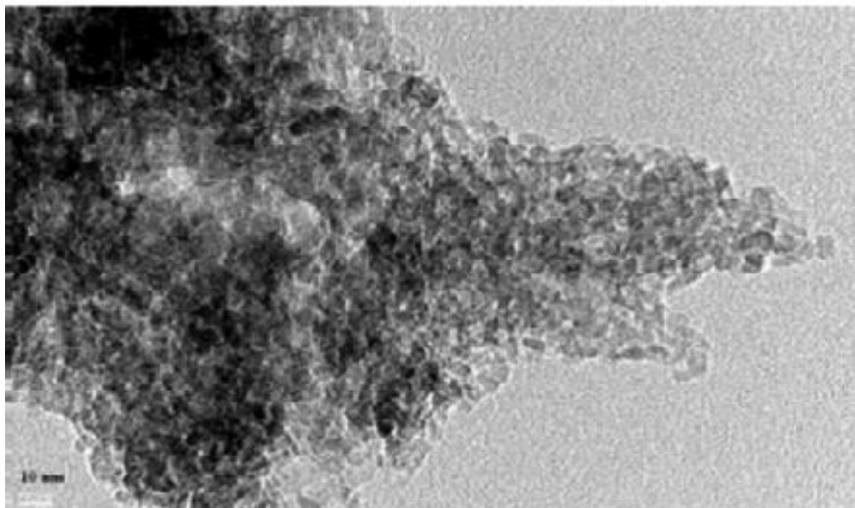


Fig4. : TEM d'Al₂O₃(Ahmed, et al, 2018).

2.1.3. Toxicité de l'oxyde d'aluminium

Il existe des preuves expérimentales que l'oxyde d'aluminium inhibe la minéralisation osseuse en partie par le dépôt d'Al₂O₃ à la limite ostéoïde / os calcifié, inhibant ainsi directement l'afflux de calcium, et en partie par l'accumulation l'oxyde d'aluminium dans les glandes parathyroïdes avec suppression de la sécrétion d'hormone parathyroïde

2.1.4. Toxicocinétique d'Al₂O₃

2.1.4.1 Absorption, distribution, élimination

• Absorption

Chez un adulte en bonne santé, seuls 15 µg environ de l'apport alimentaire quotidien moyen en aluminium de 3 à 5 mg sont absorbés (Winship, 1992). L'absorption intestinale de l'aluminium et de son oxyde est améliorée par le citrate (que l'on trouve fréquemment dans les formulations médicamenteuses effervescentes) et réduite par la silice. L'oxyde d'aluminium étant insoluble, il est mal absorbé après l'inhalation.

• Distribution

L'oxyde d'aluminium étant insoluble, une partie sera retenue dans les poumons après l'inhalation. Plus de 90% de ce qui est systématiquement absorbé est lié à la transferrine qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Les dix pour cent restants sont associés à des complexes de faible poids moléculaire, comme le citrate, qui peuvent s'accumuler dans les tissus cérébraux. L'aluminium systématiquement absorbé est stocké principalement dans les os (jusqu'à 40 pour cent) et le foie.

➤ **Excrétion**

L'aluminium est principalement excrété par les reins et s'accumule donc chez les patients insuffisants rénaux (Alfrey, 1980). À la suite d'une inhalation professionnelle à long terme, les travailleurs exposés à l'oxyde d'aluminium et dont la fonction rénale est normale peuvent également accumuler de l'aluminium. Dans deux de ces cas, la demi-vie totale de l'aluminium corporel a été estimée à trois ans (Elinder et al, 1991).

➤ **Inhalation**

- Il n'y a pas de rapports de cas relatifs à une exposition aiguë.
- L'exposition professionnelle chronique provoque une conjonctivite, pharyngite et irritation nasale. L'asthme professionnel a ont été signalés chez les travailleurs des fonderies d'aluminium, mais ces les individus sont exposés à plusieurs autres allergènes potentiels (y compris les fluorures et le dioxyde de soufre).
- L'inhalation chronique d'oxyde d'aluminium peut provoquer une pneumoconiose avec toux et dyspnée d'effort, réticulonodulaire diffus ombrage sur la radiographie thoracique et un schéma restrictif de fonction pulmonaire. Dans les cas graves, la mort peut résulterinsuffisance respiratoire ou corpulmonale.
- Il existe des preuves issues d'études contrôlées sur l'aluminium travailleurs exposés à l'oxyde d'aluminium chronique avec un une augmentation de la charge d'aluminium corporelle peut être associée à dysfonctionnement neurocognitif mais pas d'augmentation de la mortalité.

3. Stress oxydant

3.1. Définition de stress oxydant

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénéesactivées (ERO) et les défenses antioxydants de l'organisme, en faveur des premières (**Halenget al., 2007**). Ce qui conduit à des dommages au niveau des molécules, des cellules, desorganes(**Durackovaet al., 2008**). Dans les circonstances normales, on dit que la balanceantioxydants/pro-oxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit enantioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux estappelé stress oxydant (**Favier., 2003**).

3.2. Radicaux libres

Les radicaux libres (RL) (**Tableau 02**) sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leurcouche externe (**Halliwell, 2006**). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène et appelés

Partie I : Synthèse bibliographique

espèces oxygénées réactives (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

Tableau 02: Nature des différentes espèces radicalaires impliquées dans le stress oxydant (**Delattre, 2005**).

<i>Radicaux libres primaires</i>	<i>Dérivés oxygénés non radicalaires</i>
$O_2^{\circ-}$ = Radical superoxyde.	$1/2O_2$ = Oxygène singulet
HO_2° = Radicale perhydroxyle	H_2O_2 = Peroxyde d'hydrogène.
$^{\circ}OH$ = Radical hydroxyle	$ONOOH$ = Nitroperoxyde
RO_2° = Radical peroxyde	$ONOO^-$ = Peroxynitrite
RO° = Radical alkoxyde.	
NO° = monoxyde d'azote	

3.2.1. Sources des radicaux libres

Les RL sont produits par de nombreux mécanismes tant endogènes qu'exogènes: phagocytose, chaîne respiratoire mitochondriale, cellules endothéliales, cellules microgliales, métaux lourds, rayonnements ultraviolets ou ionisants, oxydation dans l'organisme des catécholamines, des pesticides ou certains médicaments...etc. (**Fig.8**) (**Leverveet et al., 2001**).

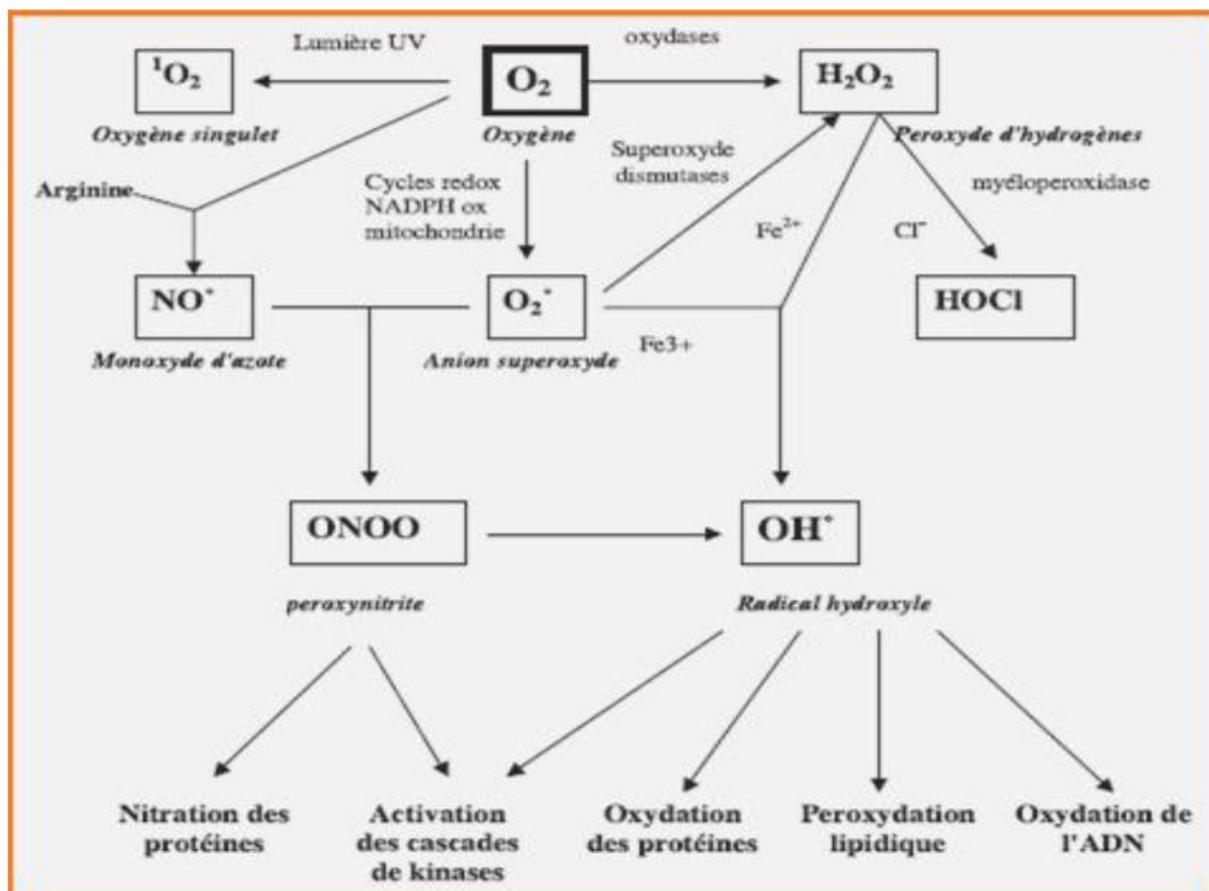


Figure 5: Sources des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène (Favier, 2003).

3.2.2. Rôle des d'espèces oxygénées activées

Le rôle des EOA est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration (Haleng *et al.*, 2007). Les RL participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire et au fonctionnement de certains neurones (Favier, 2003). Ce paradoxe peut être, au moins en partie, expliqué par des effets dose-dépendants (Delattre, 2005).

3.2.3. Cibles biologiques des radicaux libres

Toutes les macromolécules cellulaires sont des cibles potentielles des ERO (Barouki, 2006).

3.2.3.1. Acide désoxyribonucléique ADN

L'ADN est une cible privilégiée pour les EOA. La guanine, par exemple, peut réagir avec OH pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (Haleng *et al.* 2007). Encore, Les aldéhydes issus de la peroxydation lipidique (4- HNE et l'MDA) sont des agents carcinogènes via la

formation des adduits avec les bases nucléiques (Feng *et al.*, 2004).

3.2.3.2. Protéines

Les structures (primaire, secondaire et tertiaire) et les fonctions des protéines sont altérées par les ERO. Les protéines sont aussi des cibles pour les EAO en particulier certains acides aminés comme la cystéine, la méthionine et la tyrosine (Tratner, 2003). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (Halengat *et al.*, 2007).

3.2.3.3. Lipides

Les acides gras polyinsaturés (RH) comme l'acide linoléique ou l'acide arachidonique sont les cibles privilégiées des ERO (Pincemilet *et al.*, 2005) qui conduisent à la formation des radicaux et des peroxydes lipidiques (Tratner, 2003; Delattre, 2005).

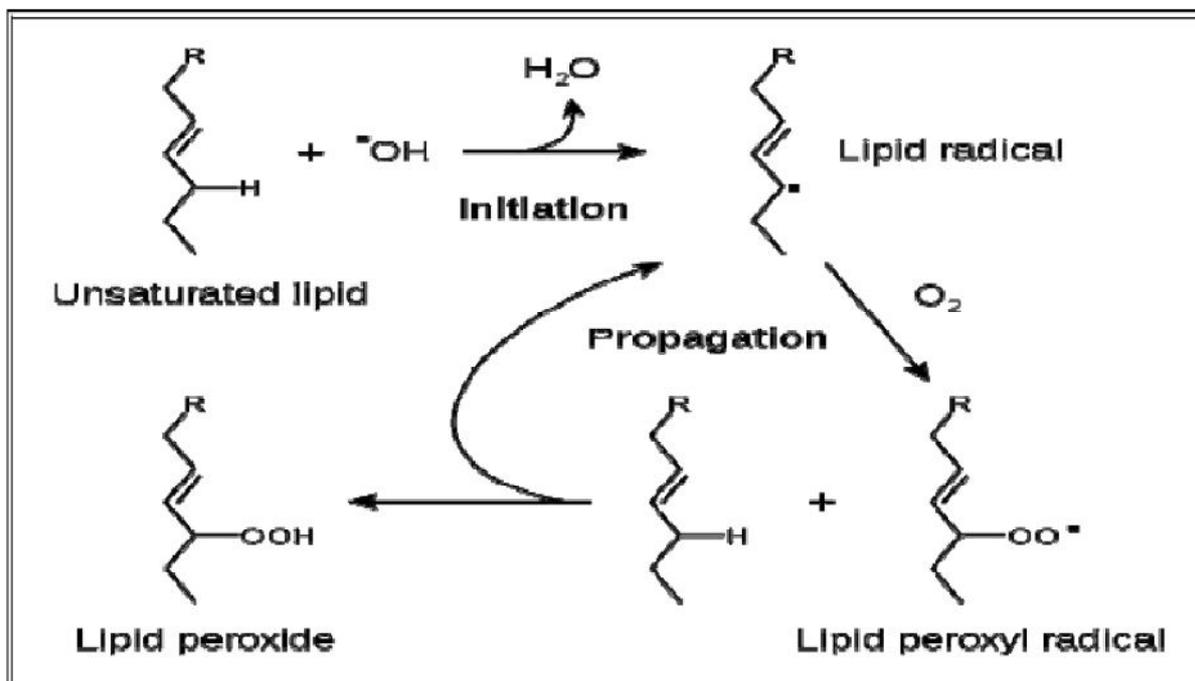


Figure 6 :Mécanisme de la peroxydation lipidique (Tim., 2009).

3.2.3.4. Lipoprotéines

Les lipoprotéines de faible densité sont susceptibles d'être oxydés par les RL qui provoquent un changement dans leur structure conduisant à la formation des aldéhydes (MDA et HNE) (Nicolosiet *et al.*, 1999). EAO peuvent aussi oxyder les lipoprotéines de faible densité (LDL), riches en acides gras polyinsaturés causant un nombre de changements structuraux et fonctionnels (Aruoma, 1999). Ces LDL modifiées sont reconnues par les macrophages au sein desquels elles s'accumulent en formant des cellules spumeuses, ces cellules contribuent au développement de l'athérosclérose (Pincemilet *et al.*, 1999).

3.2.3.5. Glucides

Le glucose peut s'oxyder en présence des ions métalliques conduisant à la libération descétoaldéhydes, H₂O₂ et OH. qui peuvent entrainer la coupure des protéines ou leur glycationpar attachement du cétoaldéhyde. Ce phénomène de glycose oxydation est très important chezles diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine (Favier,2003).

3.2.4. Systèmes de défenses antioxydants

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques d'EAO (Favier, 2003). Il existe une quantité innombrable d'antioxydants et ceux-ci peuvent être non enzymatiques ou enzymatiques (You *et al.*, 2003).

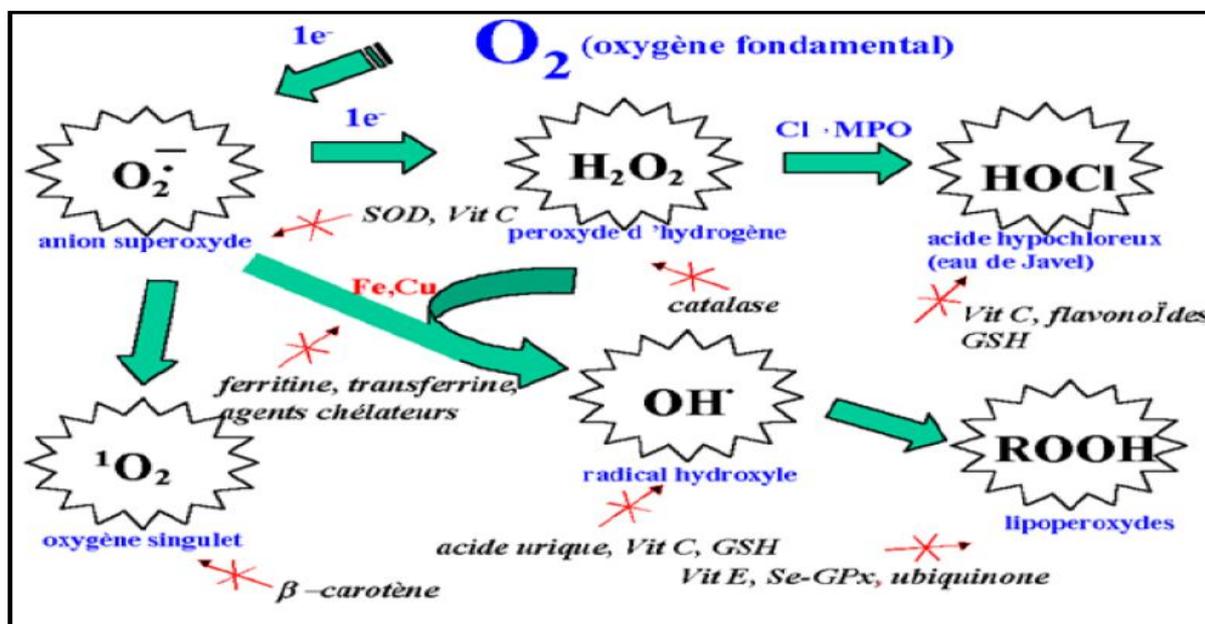


Figure 7: Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants (Halengat *et al.*, 2007).

II.2.6.1. Systèmes enzymatique

A. Superoxidedismutase

Le superoxydedismutase (ferreux (Fe-SOD), SOD à cuivre (Cu-SOD) et SOD à manganèse (Mn-SOD) qui diffèrent selon la localisation chromosomique du gène, le contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire (Zelko *et al.*, 2002).



Partie I : Synthèse bibliographique

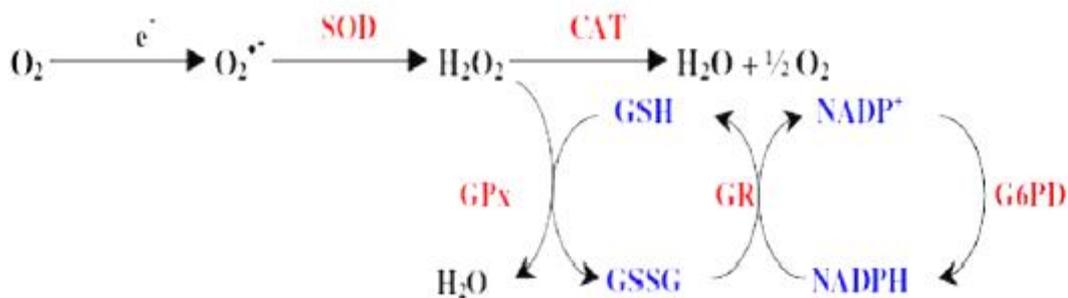
B. Catalase

La Catalase (Ec 1,11,1,6 ; H₂O₂ oxydoréductase) est présente en particulier dans les hématies et les peroxysomes hépatiques. Elle agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (Sorg, 2004).



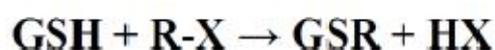
C. Glutathions peroxydases et réductases

Ces deux enzymes sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries. La glutathion peroxydase est une sélénoenzyme (Se-GPx) qui joue un rôle très important dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène, mais aussi d'autres hydroperoxydes résultants de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras en couplant la réduction de ces dérivés réactifs avec l'oxydation de substrats réducteurs comme le glutathion (GSH). La glutathion réductase (GR), quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG tout en utilisant le NADPH comme un cofacteur (Martínez-Cayuela, 1995 ; Sorg, 2004). Au total, le mécanisme réactionnel invoqué dans cette détoxification enzymatique peut être résumé dans le schéma suivant :



D. Glutathionne-S-transférase

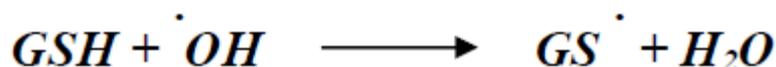
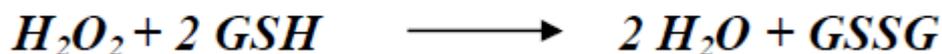
Glutathion S-transférase (GST EC 2.5.1.18) est une famille des enzymes multifactorielles présentes chez tous les organismes (Renukaet al., 2003). La glutathion-S-transférases (GST) est un système très important dans la protection de la cellule contre les espèces réactives de l'oxygène, par sa capacité de conjuguer le glutathion avec les composés électrophiles et la réduction des peroxydes (Zhihuaet al., 2004). L'activité de conjugaison du GSH avec les composés électrophiles est présentée comme suit:



3.2.5. Antioxydants non enzymatiques

A. Glutathion

Le glutathion est un tripeptide (γ -Glu-Cys-Gly) dont la concentration intracellulaire est importante puisqu'elle est de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-3} mol.L⁻¹ (Halliwell, 2006). La fonction thiol confère au glutathion un rôle d'antioxydant, c'est-à-dire de réducteur, qu'il exerce vis-à-vis de nombreuses espèces oxydées, en particulier vis-à-vis de l'eau oxygénée et des radicaux hydroxyles:



Toutefois, le rôle protecteur de GSH semble provenir de sa capacité à réagir avec les radicaux centrés sur le carbone R \cdot (Gardès-Albert *et al.*, 2003):



B. Protéines plasmatiques

Les protéines chélatrices de métaux de transitions comme l'haptoglobine, la ferritine, l'Albumine et la céruloplasmine agissent en diminuant la disponibilité d'agents oxydants,

comme les ions Fe²⁺ /Fe³⁺ ou Cu²⁺/Cu⁺ permettant par ce biais de prévenir la production de radicaux libres par la réaction de Fenton (Martinez-Cayuela., 1995).

C. Acide urique

Produit terminal majeur du métabolisme des purines, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux (OH \cdot , ROO \cdot , NOO \cdot ...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites

(notamment par la vitamine C) (Halengat *et al.*, 2007).

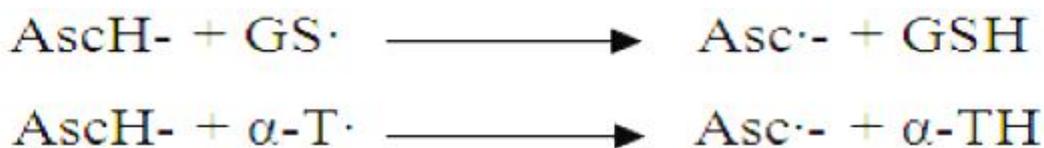
D. Bilirubine

La bilirubine représente un produit terminal de la dégradation de l'hémoglobine. La bilirubine est un puissant agent réducteur et un antioxydant physiologique potentiel. Au niveau des fluides extracellulaires, elle est principalement liée à l'albumine, ce qui rend ce pigment hydrophobe, hydrosoluble. La molécule libre et celle liée à l'albumine ont la capacité de réduire la vitamine E et d'inhiber la peroxydation lipidique dans le plasma et les lipoprotéines (Rabovsky *et al.*, 2006).

E. Acide ascorbique

C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra-etextracellulaires. La vit C peut directement réagir avec des espèces réactives de l'oxygène comme HO• ou O₂ (Vertuani et al., 2004). De plus, l'ascorbate est muni d'une propriété

importante: la réparation de deux autres antioxydants, le glutathion (GSH) et l'α-tocophérol(α-TH) à partir de leurs formes radicalaires (Gardes et al., 2003).



F. Vitamine E

Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (α, β, δ, γ). Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. Seuls α et δ tocophérols possèdent les propriétés antioxydants les plus intéressantes (Vertuani et al., 2004).

G. Oligoéléments

Ces oligo-éléments interviennent comme cofacteurs d'enzymes indispensables dans la lutte contre les RL (l'homéostasie radicalaire). Parmi ces oligo-éléments, le zinc, le sélénium, le cuivre...etc., ont une action définie (Favier & Hininger-Favier, 2005).

H. Flavonoïdes

Les polyphénols sont des antioxydants ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyl, superoxyde et peroxy.

Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (Delattre, 2005).

I I. système cardiovasculaire de rat

1. généralité sur les rats :

Les rats sont des animaux dociles et faciles à manipuler et sont similaires aux organes humains, ils sont les espèces les plus couramment utilisées pour l'expérimentation animale.

Partie I : Synthèse bibliographique

Les rats et les souris représentent plus de 90% des mammifères utilisés dans la recherche biomédicale, et par ordre d'importance, le rat se classe deuxième juste derrière la souris. Pour donner un ordre d'idées, aux États-Unis, plus de quatre millions de rats sont utilisés en laboratoire chaque année (**Descat, 2002**). Le corps du rat est composé de trois parties : la tête, le tronc et les membres. Un cœur de rat est composé de quatre cavités, deux atria et deux ventricules; le système cardio-vasculaire exécute une série de fonctions ; nutriments et déchets de mouvement des gaz respiratoires. Le rat est le premier mammifère domestiqué pour l'expérimentation biologique (**Rao et coll., 1990**).

1.2. Définition de système cardio-vasculaire de rat :

Le système cardio-vasculaire de rat (CVS) se compose de deux réseaux parallèles (le système vasculaire) le réseau veineux qui transporte le sang des tissus au cœur et le réseau artériel qui transporte le sang du cœur aux tissus, au cœur, et au fluide (sang) le système cardio-vasculaire assure le flux sanguin à tous les organes du corps (**Bradley et Calvert, 2009**).

1.3. Fonction

Il a pour fonction de transporter des substances entre différentes parties du corps et la communication intercellulaire, tout en éliminant leurs déchets (**Dee unglaub, 2007**). Ainsi, il transporte l'oxygène, les nutriments, les hormones et de nombreuses autres substances essentielles à l'homéostasie du corps aux cellules, et les débarrasse de leurs déchets. La force qui propulse le sang à l'intérieur du corps est fournie par l'action de pompage du cœur (**Marieb, 2008**).

2. Anatomie cardiovasculaire

2.1. Le système vasculaire général

La structure générale du système circulatoire du rat est presque identique à celle des humains; la circulation pulmonaire transporte le sang à travers les poumons pour l'oxygénation, puis retourne au cœur, la circulation systémique fait circuler le sang à travers le corps après qu'il quitte le cœur

(https://www.biologycorner.com/worksheets/rat_circulatory.html).

2.2. Le cœur

Dans le corps de rat, l'organe central de la circulation ; Le cœur est un muscle et un organe creux, Le cœur d'un rat est relativement petit, mais extrêmement fort. Son poids moyen est de 0,3 g chez le rat adulte de 300 g (**Bailly et Duprat, 1990**). Un adulte a une fréquence cardiaque de 250 à 450 battements par 4 minutes (**Akingbemi et Aire, 1994**). Il est

Partie I : Synthèse bibliographique

situé entre les deux poumons, il a quatre cavités, deux ventricules et deux atria, et il pompe le sang vers les artères.

2.2.1. Anatomie du cœur

2.2.1.1. Cavité cardiaque

Communiqués les uns aux autres par l'orifice mitral (MI), l'atrium et le ventricule droit sont communiqués les uns aux autres par l'orifice tricuspide (TRI)

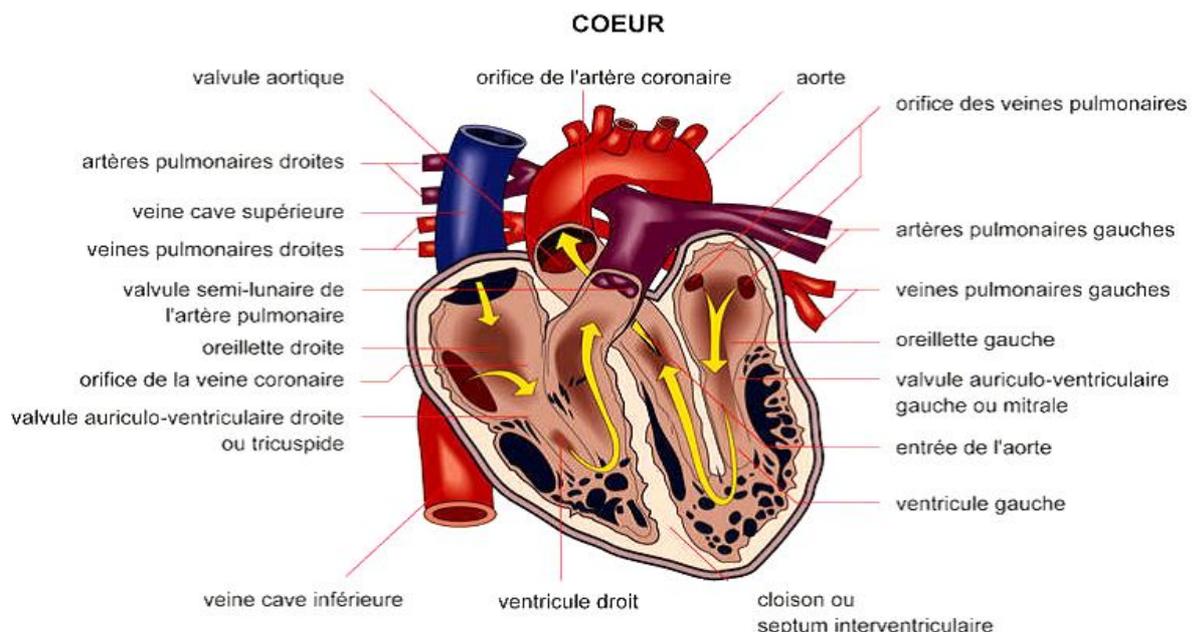
(<https://www.passeportsante.net/fr/partyr-corps/Fiche.aspx> ?

2.2.1.2. Valves cardiaques

Quatre valves donnent la circulation à sens unique du sang. Chaque oreillette communique avec le ventricule correspondant via une valve : les valves tricuspides à droite et la valve mitrale à gauche, les deux autres valves sont situées entre les ventricules et l'artère correspondante : valve aortique et valve pulmonaire (<https://www.passeportsante.net/fr/partyr-corps/Fiche.aspx> ?

2.2.1.3. Mur de cœur

Le mur du cœur se compose de trois tuniques, de l'extérieur à l'intérieur; péricarde, myocarde et endocardium. Le péricarde, qui est la tunique extérieure du mur, est composé d'un tissu conjonctif délicat qui rend la texture de la face extérieure du cœur lisse et glissante. Le myocarde est le tissu musculaire cardiaque; il constitue la majeure partie de la masse du cœur et est responsable de l'action de pompage fournie par le cœur. L'endocardium est une fine couche de tissu conjonctif (Tortora et Derrickson, 2007).



www.infovisual.info

Fig 8: Anatomie de Cœur(Tortora et Derrickson, 2007).

2.2.2. Fonction de cœur

Assure la circulation sanguine par contraction rythmique et avec le système respiratoire, il permet l'oxygénation du sang et l'élimination du dioxyde de carbone. Le cœur droit propulse le sang pauvre dans la circulation pulmonaire en oxygène à partir du réseau veineux périphérique. Le cœur gauche propulse le sang oxygéné à travers le filtre pulmonaire vers le réseau artériel périphérique. (Tortora et Derrickson, 2007).

3. Physiologie cardiovasculaire

Le rat a un système circulatoire fermé, le sang désoxygéné coule dans l'oreillette droite par la valve tricuspide dans le ventricule droit, le sang est pompé du ventricule droit par la valve semi-lémurienne pulmonaire dans le tronc pulmonaire qui se divise en artères pulmonaires droites et gauches se dirigeant vers les poumons. Dans les poumons, le sang est oxygéné, puis retourne à l'oreillette gauche par des veines pulmonaires. Le sang est maintenant dans l'oreillette gauche et passe à travers la valve bicuspidale dans le ventricule gauche. L'aorte pompe le sang vers le reste du corps (Tortora et Derrickson, 2007).

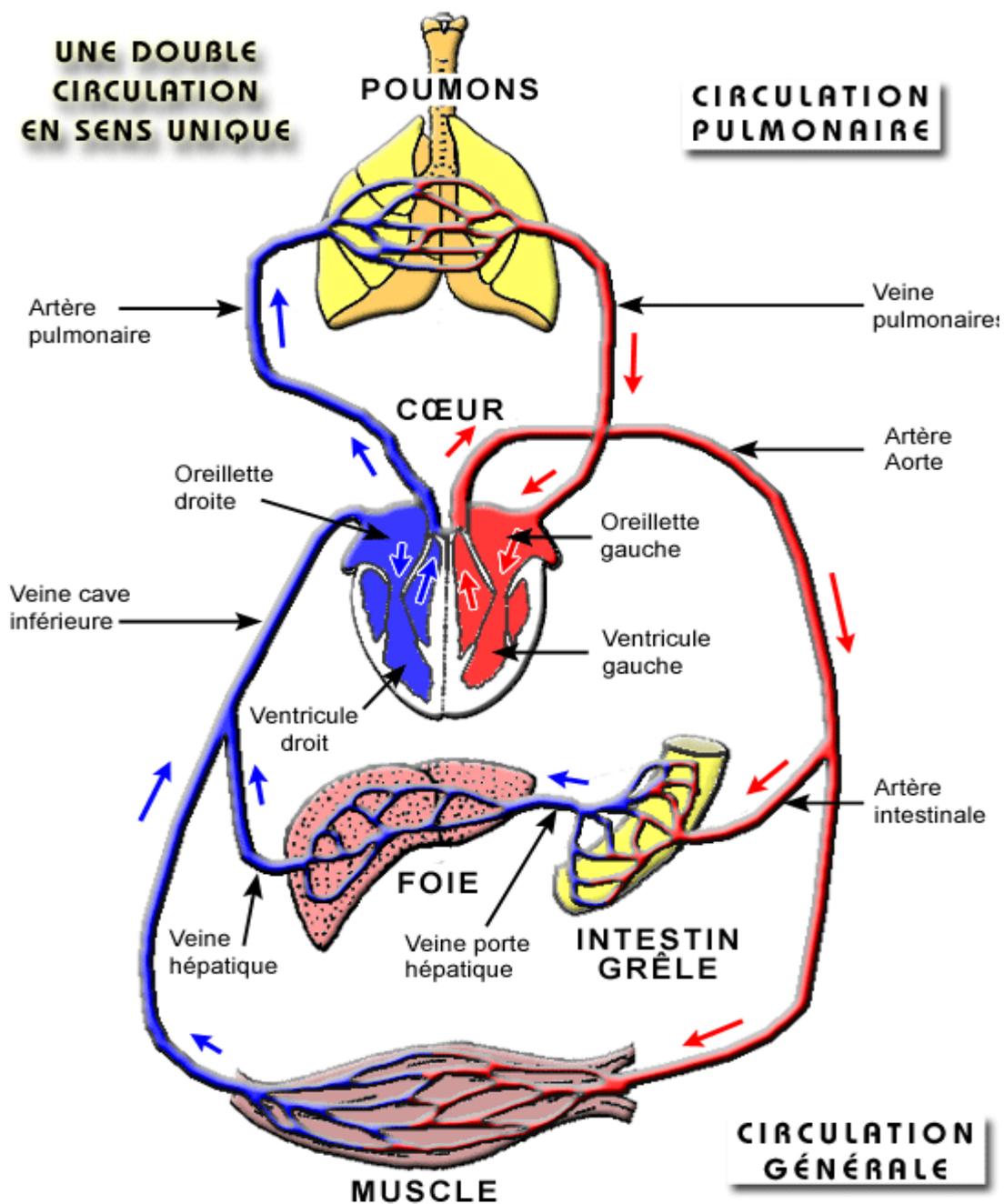


Fig 9 : circulation générale de système cardiovasculaire (Descat, 2002).



partie JJ
partie
expérimental

1. Matériel

1.1. Matériel biologique et condition d'élevage

Les expérimentations ont été effectuées au niveau de laboratoire de l'université L'Arbi Tébessi de Tébessa. Nous avons utilisé 30 rats blancs mâles *Rattusrattus* de la souche Wistar, provenant de l'institut pasteur d'Alger (Centre d'élevages El Kouba, Alger). Agés de neuf semaines, d'un poids corporel vif moyen de 200 à 250 g. Après la souris d'expérimentation, le rat est le mammifère d'expérimentation de l'ordre des rongeurs le plus utilisé en recherche scientifique.



Figure 10 : Rat male *Rattusrattus* de la race wistar

Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation de 30 jours, aux conditions de l'animalerie ; à une température de $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ et une photopériode naturelle.

Les rats sont élevés dans des cages en polyéthylène qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée quotidiennement



Figure 11 : Conditions d'élevage des rats *Rattusrattus*

1.2. Matériels chimiques

Dans ce travail, nous avons utilisé d'une part les nanoparticules à base d'oxyde d'Aluminium pour le traitement des rats sous forme solution à deux doses de 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour pour le traitement du rat.

2. Méthode

2.1. Lotissement et traitement

2.1.1. Lotissement

Les rats mâles ont été répartis en 3 groupes de 10 rats chacun, il s'agit de :

Lots n°1 : contient 10 rats comme témoins ne subit aucun traitement.

Lots n° 2 : contient 10 rats traités par Al_2O_3 en raison de 5 mg/Kg par voie orale.

Lots n° 3 : contient 10 rats traités par Al_2O_3 en raison de 50 mg/Kg par voie orale.



Figure 12: méthode de traitement par voie orale

2.1.2. Mesure du poids

La mesure de poids est effectuée sur les rats tous les jours d'une façon régulière pendant la durée d'élevage, soit au cours d'adaptation ou traitement à l'aide d'une balance électronique.



Figure 13 : La mesure de poids des rats à l'aide d'une balance électronique.

2.3. Sacrifice et prélèvement du sang

Après 40 jours de traitement les 3 lots ont été sacrifiés, le sang ont été rapidement collecté dans les tubes spéciaux (tubes héparines et secs) d'analyse et conservé pour les dosages des paramètres biochimiques.

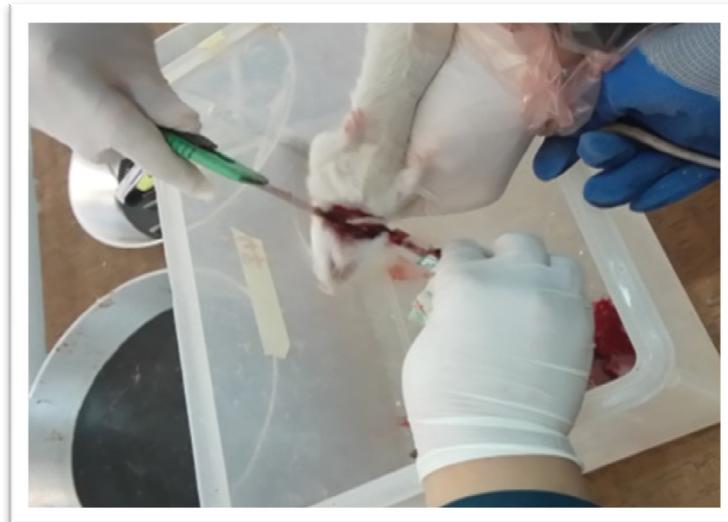


Figure 14: Sacrifice et prélèvement du sang des rats.

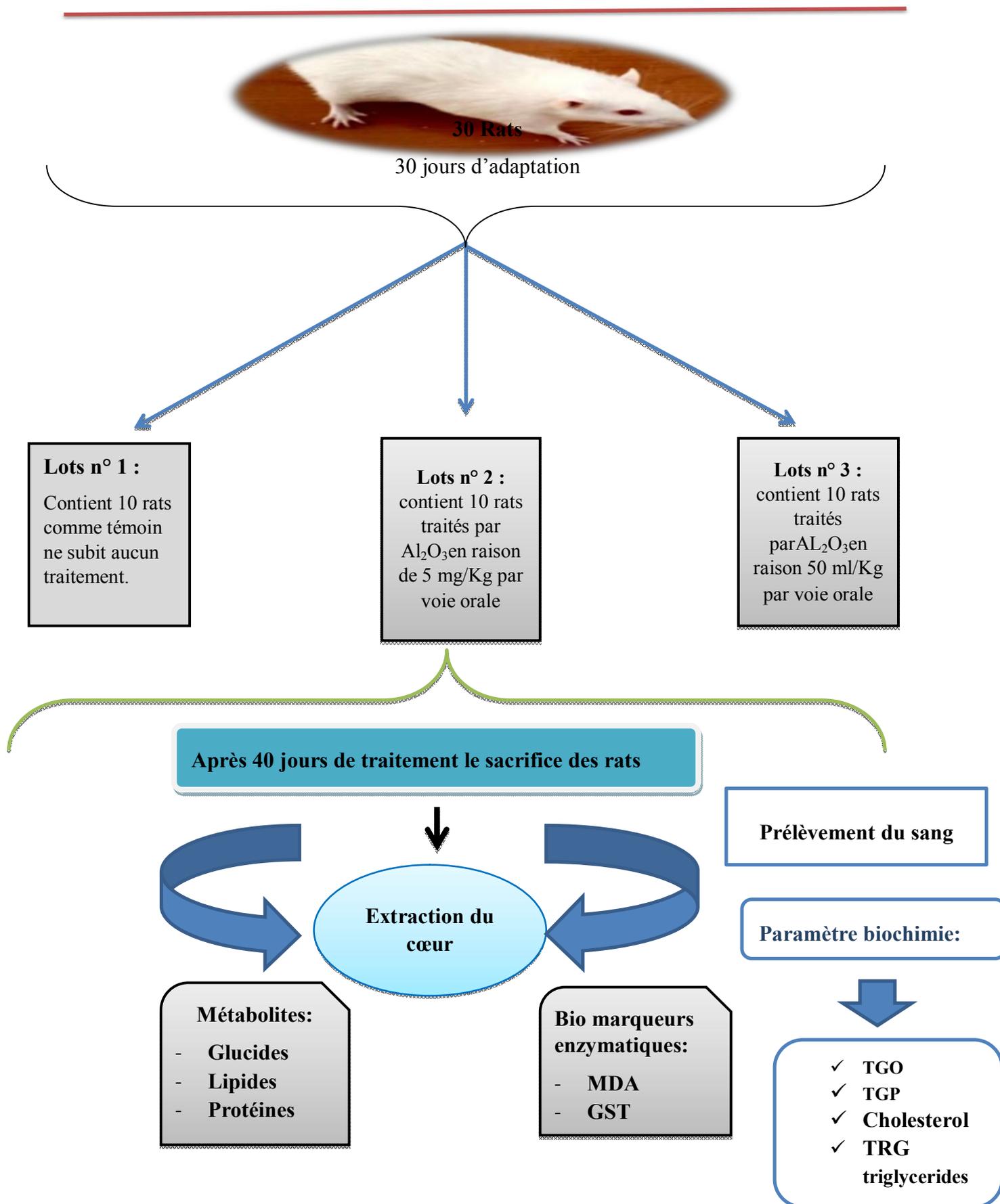


Figure 15: Schéma récapitulatif du protocole expérimental.

2. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques

2.1. Paramètres métaboliques

2.1.1. Extraction et dosage des métabolites

L'extraction des différents métabolites a été réalisée le procédé de **Shibko S., Koivistoinen P., Tratnyek C.A., Newhall A.R., Fridman L .1966.** Les échantillons témoins et traités sont broyés à l'aide d'un broyeur magnétique dans l'acide trichloracétique (TCA) à 20% (200 mg d'organe 1ml de TCA). Après une première centrifugation (5000 tours/min, pendant 10min), le surnageant I obtenu est utilisé pour le dosage des glucides totaux selon la méthode de **Dubois, (1956)**. Au culot I, on ajoute 1 ml de mélange éther/chloroforme (1V/1V) et après une seconde centrifugation (5000 tours/mn, pendant 10mn), on obtient le surnageant II et le culot II, le surnagent II sera utilisé pour le dosage des lipides (**Goldsworthy et al., 1972**) et le culot II, dissout dans la NaOH (0,1 N), servira au dosage des protéines, selon **Bradford M. 1976**.

2.2. Méthodes de dosage

➤ Dosage des glucides totaux

Le dosage des glucides a été réalisé selon la méthode de **Dubois, (1956)**. Cette méthode utilise l'antrone comme réactif (150 mg d'antrone, 75 ml d'acide sulfurique et 25ml d'eau distillée) et une solution mère de glucose (1g/l) comme standard, La méthode consiste à :

➤ Additionner à une fraction aliquote de 100 µl du surnageant contenu dans un tube à essai des différents échantillons, 4 ml de réactif d'antrone.

➤ Chauffer le mélange dans un bain marie à 80 °C pendant 10 min, une coloration verte se développe dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de glucide présente dans l'échantillon.

➤ La lecture de l'absorbance est faite à une longueur d'onde de 620 nm.

➤ Dosage des lipides totaux

Les lipides totaux ont été déterminés selon la méthode de (**Goldsworthy et al., 1972**), utilisant le réactif sulfo-phospho-vanillinique (0,38g de vanilline, 195ml d'acide ortho-phosphorique à 85% et 55 ml d'eau distillée) et une solution mère de lipides (2,5mg/ml) comme standard.

• Additionné 1 ml d'acide sulfurique (98%), après agitation, les tubes sont chauffés un bain marie (100°C pendant 10 min); de chaque tube 200 µl sont ensuite prélevés et il est ajouté 2,5 ml de réactif ;

- Les absorbances ont été lues après 30 min d'obscurité à une longueur d'onde de 530 nm.

➤ **Dosage de protéines totales**

Le dosage des protéines est effectué selon la méthode de **Bradford (1976)** qui utilise le bleu brillant de coomassie (BBC) comme réactif. Celui-ci révèle la présence des protéines en les colorants en bleu. Et (B.S.A) comme standard. La gamme d'étalonnage a été réalisée à partir d'une solution mère d'albumine de sérum de bœuf (BSA). (1 mg/ml) et le B.B.C (conservation environ 21 jours à 4°C) qui se prépare comme suit:

- 100 mg de BBC + 50 ml d'éthanol Agitation pendant deux heures;
- 100 ml d'acide ortho-phosphorique sont alors ajoutés et le tout est complété à 1000 ml avec de l'eau distillée;
- Le dosage des protéines a été effectué dans une fraction aliquote (100 ml);
- Les absorbances ont été lues au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 595 nm.

2.3. Paramètres du stress oxydative

Qui comprend des paramètres enzymatiques et non enzymatiques.

2.3.1. Biomarqueurs non enzymatiques

a. Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

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

- **Principe**

Les malondialdéhydes (MDA) sont dosé selon la méthode de d'Esterbauer et al (1992). Cette méthode est basée sur la mesure colorimétrique de la réaction entre l'acide thiobarbiturique (TBA) et le malondialdéhyde (MDA) dans un milieu acide et chaud (100°C) en donnant un produit rouge brun dont l'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm.

- **Protocole expérimental**

- Préparer les homogénats à partir de 200mg d'organe avec tampon d'homogénéation TP (pH 7,4);
- Centrifuger à 3000 tours/min pendant 10 min;
- Prélever 375 µl de surnageant;
- Ajouter 150 µl de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4);
- Ajouter 375 µl de solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%);
- Agiter et centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min;

- Prélever 400 µl de surnageant;
- Ajouter 80 µl d'HCl 0.6 M;
- Ajouter 320 µl de solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120 mM);
- Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80°C pendant 10 min;
- Lire La densité optique à $\lambda = 530$ nm.

L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés. La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert ($DO = E.C.L$) :

$$[c] \left(\frac{\text{nmol}}{\text{mg}} \text{deprotiènes} \right) = \frac{DO \times 10^6}{\epsilon \times L \times X \times Fd}$$

- **C** : la concentration en nmole /mg de protéines.
- **DO** : densité optique lue à 530 nm.
- **E**: Coefficient d'extinction molaire du MDA = $1,56.10^5$ M-/cm.
- **L** : Longueur de la cuve utilisée (1cm).
- **X** : concentration de l'extrait en protéines (mg/ml)
- **F.d** : Facteur de dilution ($Fd = 0.2083$).

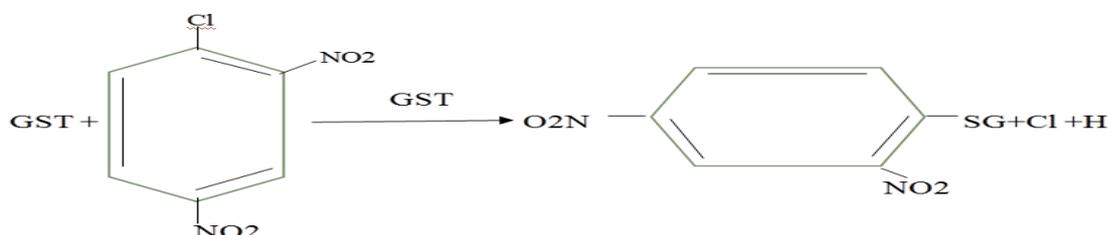
2.3.2.Bio marqueurs enzymatiques

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

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

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

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



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

Pour cela, nous avons procédé aux étapes suivantes:

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

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

- **ΔDO échantillon – ΔDO blanc** : moyenne des DO des échantillons par minute – moyenne des DO des Blancs par minute.
- **ε**: Coefficient d'extinction moléculaire du C-DNB, ε C-DNB=9.6 mM-1.cm-1
- **L**: Trajet optique de la cuve =1cm.

2.4. Dosage des transaminases

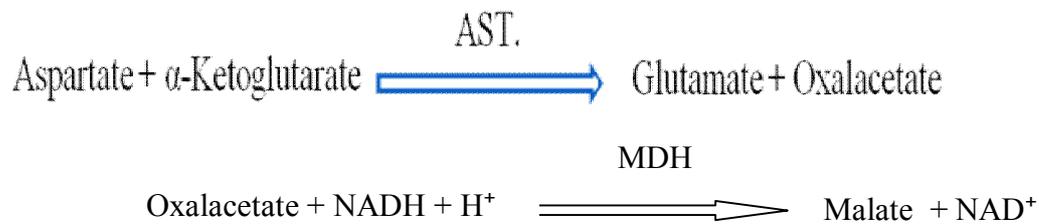
Les transaminases sont des enzymes contenues essentiellement dans le foie et les muscles, mais aussi les reins et le cœur.

- **TGO :**

Est une enzyme localisée essentiellement dans les cellules des muscles striés (muscles squelettiques et cardiaques), dans l'hépatocyte et l'érythrocyte.

- ✓ **Principe selon le Spinreact :**

Aspartate amino-transférase (AST) formellement appelé le glutamate oxaloacétate (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amino de l'aspartate pour former céto-glutarate et le glutamate oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit en malate par la malate déshydrogénase (MDH) et NADH:



Le taux de diminution de la concentration de NADH, mesurée par photométrie, est proportionnelle à la catalytique d'AST présente dans l'échantillon.

✓ **Mode opératoire :**

Le prélèvement du sang pour le dosage du TGO s'effectue dans des tubes secs.

- ✓ On prend trois tubes ;
- ✓ On met 1000 µl du réactif 1 (R1) dans chaque tube ;
- ✓ On met 100 µl de la solution du standard dans le tube 2, 100 µl du sérum dans le tube 3 et le tube 1 est un blanc.

✓ **La lecture :**

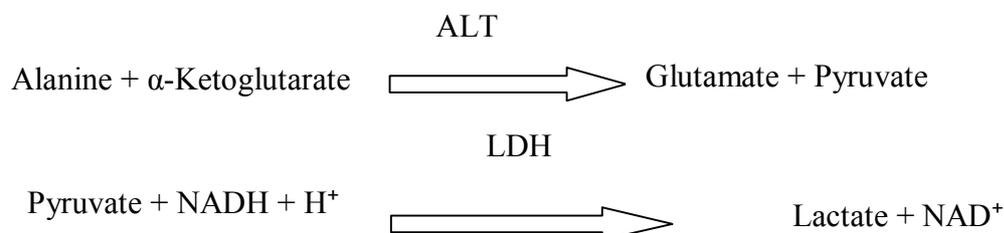
On fait la lecture de la densité optique à l'aide d'un spectrophotomètre à longueur d'onde de 340 nm.

✓ **Calculs :**

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de AST}$$

✓ **Principe selon le Spinreact**

Alanine aminotransférase (ALT) Glutamate pyruvate transaminase (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amino avec alanine pour former glutamate et pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate par lactate déshydrogénase (LDH) et NADH:



Le taux de diminution de la concentration de NADH, mesurée par photométrie, est proportionnelle à la catalytique d'ALT présente dans l'échantillon.

- **Mode opératoire**

Le prélèvement du sang pour le dosage du TGO s'effectue dans des tubes secs.

On prend trois tubes :

- ✓ On met 1000 µl du réactif 1 (R1) dans chaque tube ;
- ✓ On met 100 µl de la solution du standard dans le tube 2, 100 µl du sérum dans le tube 3 et le tube 1 est un blanc.

- **La lecture**

- ✓ On fait la lecture de la densité optique à l'aide d'un spectrophotomètre à longueur d'onde de 340 nm (Young DS., 1995).

➤ **Calculs :**

$$\Delta A / \text{min. } 1750 = \text{U/L de ALT}$$

2.5.Évaluation des paramètres biochimiques

2.5.1. Dosage du cholestérol:

➤ **Selon la fiche technique Spinreact**

- **Principe:** Le cholestérol présent dans l'échantillon donne un lien avec un composé coloré, selon la réaction suivante:



2.5.2. Détermination des triglycérides TRG:

Selon la fiche technique Spinreact.

- **Principe:**

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes:





Incuber pendant 5 min à 37 ° C ou 10 min à température ambiante lire les densités optiques à 505 nm. (Young et Pestaner, 1975; Fossati et Prencipe, 1977)



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présente dans l'échantillon d'essai. Lire la densité optique à 505 nm.

2.5.3. Etude statistique

- Ces calculs ont été effectués à l'aide de logiciel MINITAB d'analyse et de traitement statistique des données (version 17.01)
- Les résultats obtenues sont traités sous la forme de (moyenne \pm écartype) et ensuite sont représentés en des graphes à l'aide de Microsoft office Excel 2010.
- La valeur trouvée par le calcul du test peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :
 - $p > 0,05$ = la différence n'est pas significative ns
 - $0,05 > p > 0,01$ = la différence est significative*
 - $0,01 > p > 0,001$ = la différence est hautement significative**
 - $p < 0,001$ = la différence est très hautement significative***
- Nous avons déterminé, grâce aux statistiques élémentaire ; les paramètres statistiques pour chaque lot expérimental. Les données ont été analysées par l'analyse de la variance à un critère de classification (ANOVA).

3. Résultat

3.1. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur le poids corporel :

Les résultats présentés dans la figure 16 indiquent que le poids relatif augmente d'une façon très hautement significative ($p < 0,001$) chez le groupe traité par la dose 1 (5mg/kg) et une diminution d'une façon significative ($p < 0,01$) chez le groupe traité par dose 2 de l' Al_3O_2 .

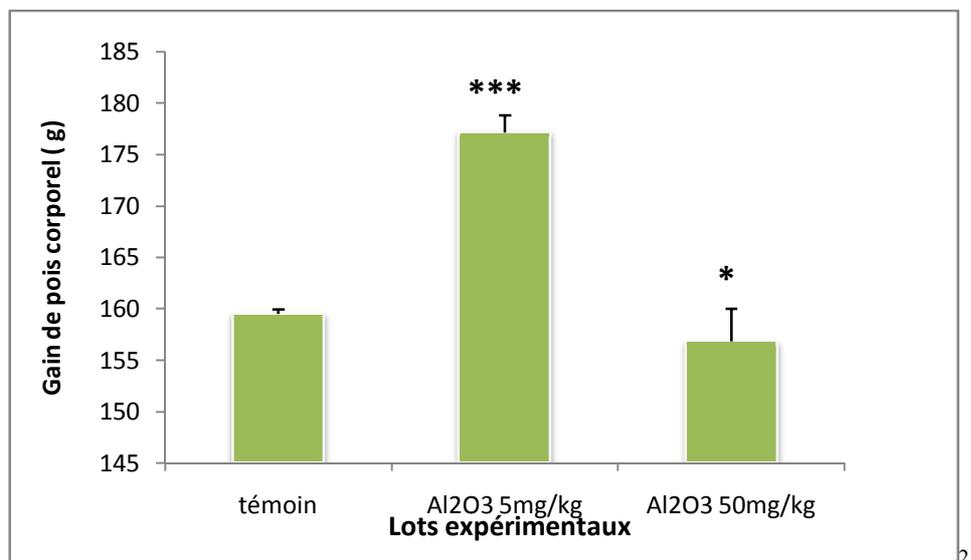


Figure 16: Effet des nanoparticules d' Al_2O_3 sur le poids corporel après 40 jours de traitement

3.2. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur le taux des protéines

La figure illustre les variations de taux des protéines en présence des nanoparticules d'oxyde d'aluminium. Nous remarquons que le taux des protéines a augmenté chez les traités comparé à celui des témoins. L'étude statistique révèle qu'il y a une différence très hautement significative avec ($P \leq 0.001$) entre les témoins et les traités par 5 et 50 mg/kg/jour.

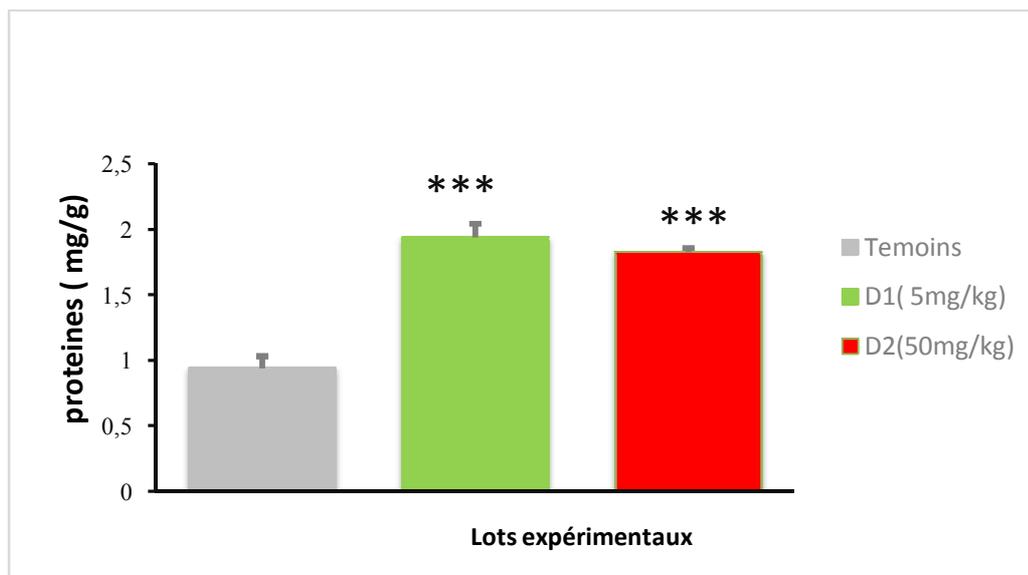


Figure 17 : Effet des nanoparticules d'Al₂O₃ sur le taux de protéine après 40 jours de traitement

3.3. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur le taux des glucides

La figure illustre les variations de taux des glucides en présence des nanoparticules d'oxyde d'Aluminium. Nous remarquons que le taux des glucides a diminué chez les traités comparé à celui des témoins. L'étude statistique révèle qu'il y a une différence très hautement significative avec ($P \leq 0.001$) entre les témoins et les traités par 5 et 50 mg/kg/jour.

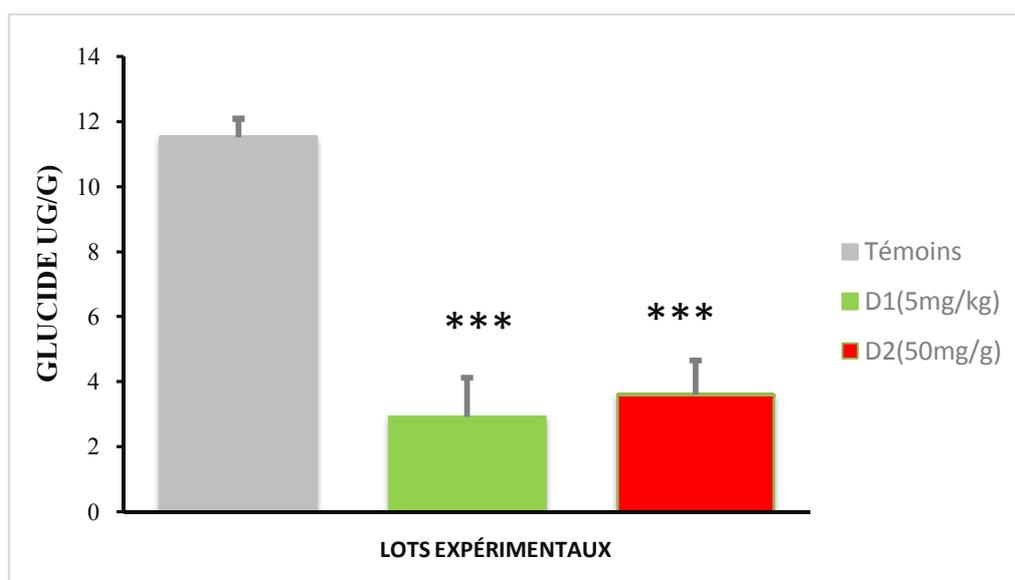


Figure 18: effet des nanoparticules d'Al₂O₃ sur le taux de glucide (µg/g) après 40 jours de traitement.

3.4.Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur le taux des lipides

La figure illustre les variations de taux des lipides en présence des nanoparticules d'oxyde d'aluminium. Nous remarquons que le taux des lipides a diminué chez les traités comparé à celui des témoins. L'étude statistique révèle qu'il y a une différence très hautement significative avec ($P \leq 0.001$) entre les témoins et les traités par 5 et 50 mg/kg/jour.

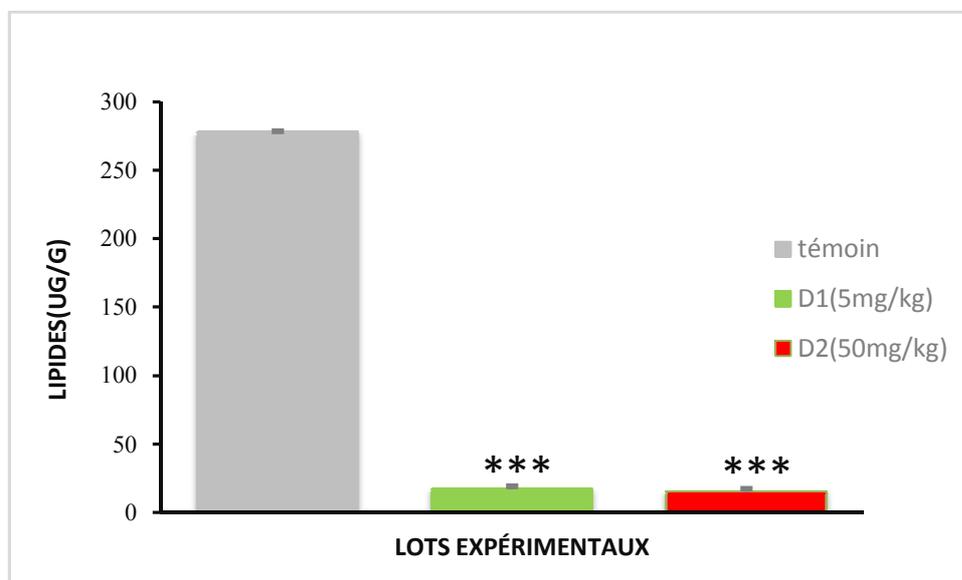


Figure 19 : effet des nanoparticules d' Al_2O_3 sur le taux de lipide après 40 jours de traitement

3.5. Effet des nanoparticules d'oxyde d' Al_2O_3 de sur le taux des Malondialdéhydes

La figure (20) illustre les variations de l'activité de taux des Malondialdéhydes (MDA) au niveau de cœur des rats traités par deux doses des nanoparticules d' Al_2O_3 . Nous remarquons que l'activité taux des Malondialdéhydes (MDA) a augmenté chez les rats traités comparé à celui des témoins. L'étude statistique révèle qu'il y a une différence très hautement significative avec ($P \leq 0,001$) entre les témoins et les traités par la dose 5 mg/kg/jour. Ainsi qu'il y a une différence hautement significative entre les témoins et les traités par la dose 50 mg/kg/jour avec ($P \leq 0,001$) dans l'activité du MDA .

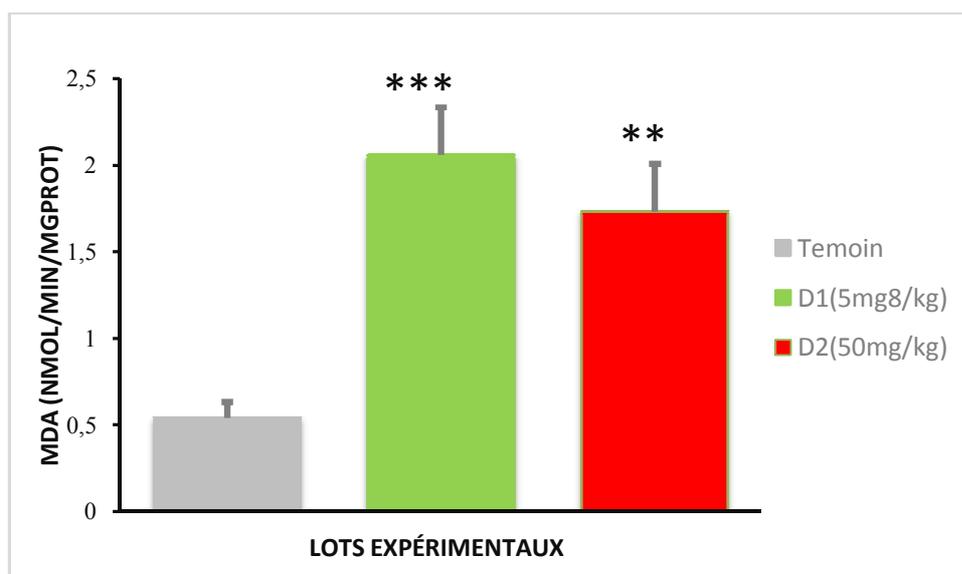


Figure 20: effet des nanoparticules d' Al_2O_3 sur le taux de MDA après 40 jours de traitement.

3.6. Effet sur l'activité de GST après 40 jours de traitement

L'effet du traitement par Al_2O_3 sur l'activité spécifique de l'activité de GST a été évalué. Les résultats de l'estimation de l'activité spécifique de la glutathion S -transférase des témoins et traitées sont présentés dans la figure 21 ; on note une moyenne de $0,08116 \pm 0,002519$ mmole/min/mg chez les témoins $0,093262983 \pm 0,011714902$ mmole/min/mg chez le lot traité par la faible dose et de $0,108925223 \pm 0,012756315$ mmole/min/mg chez les rats traités par la dose 50mg/kg/jour des Al_3O_2 -NPs.

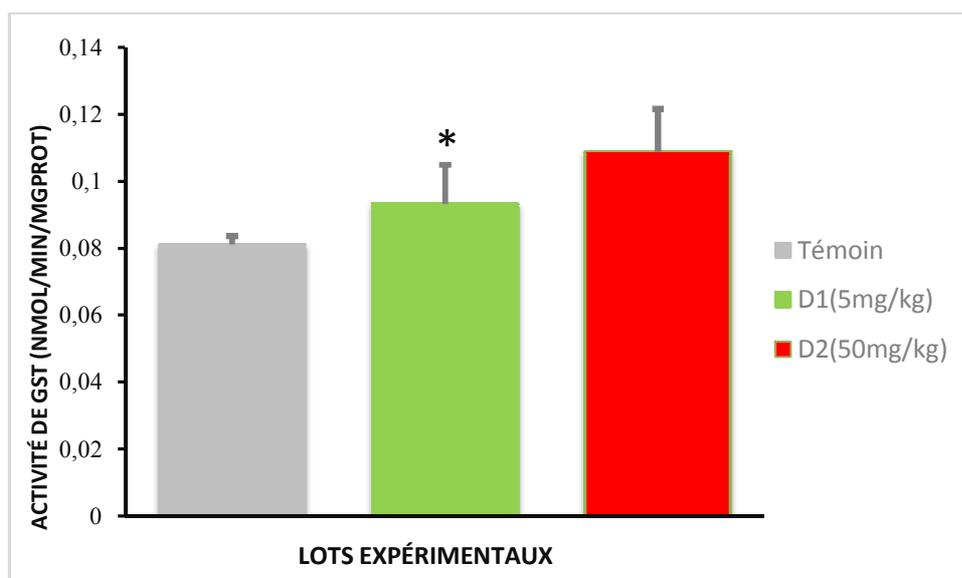


Figure 21: Effet des nanoparticules d Al_3O_2 sur le taux de GST après 40 jours de traitement

3.7. Effet des nanoparticules d'oxyde d'Aluminium sur le taux des TGO

La figure (22) illustre les variations de taux des TGO en présence des nanoparticules d'oxyde d'Aluminium. Nous remarquons que le taux des TGO a augmentation chez les traités comparé à celui des témoins. L'étude statistique révèle qu'il y a une différence hautement significative avec ($P \leq 0.001$) entre les témoins et les traités par 5et 50 mg/kg/jour.

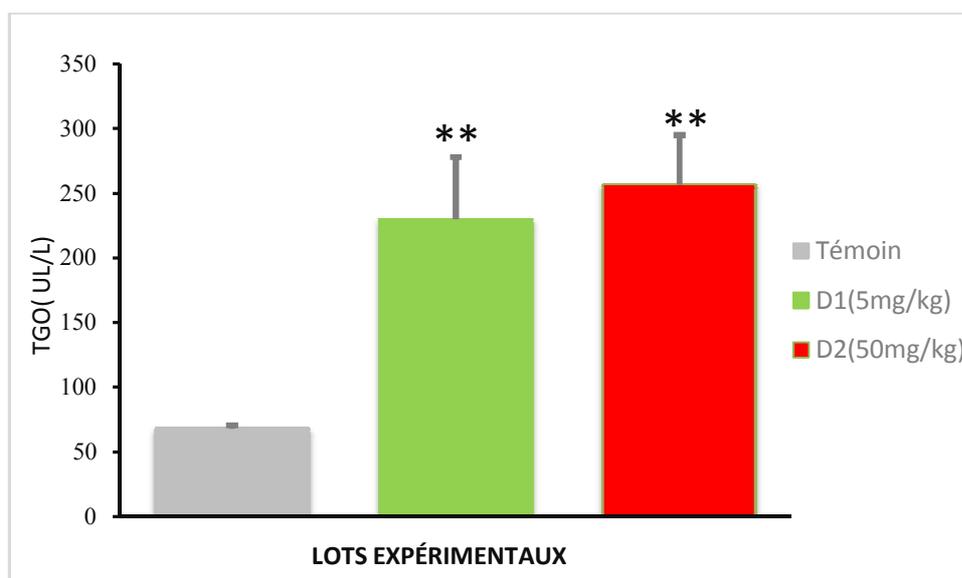


Figure 22: effet des nanoparticules d' Al_2O_3 sur le taux de TGO après 40 jours de traitement.

3.8. Effet des nanoparticules d'oxyde de fer sur le taux des TGP

La figure (23) illustre les variations de l'activité de taux des (TGP) au niveau de cœur des rats traités par deux doses des nanoparticules d' Al_2O_3 . Nous remarquons que le taux de (TGP) a augmenté chez les rats traités comparé à celui des témoins. L'étude statistique révèle qu'il y a une différence très hautement significative avec ($P \leq 0,001$) entre les témoins et les traités par la dose 5 mg/kg/jour. Ainsi qu'il y a une différence très hautement significative entre les témoins et les traités par la dose 50 mg/kg/jour avec ($P \leq 0,001$).

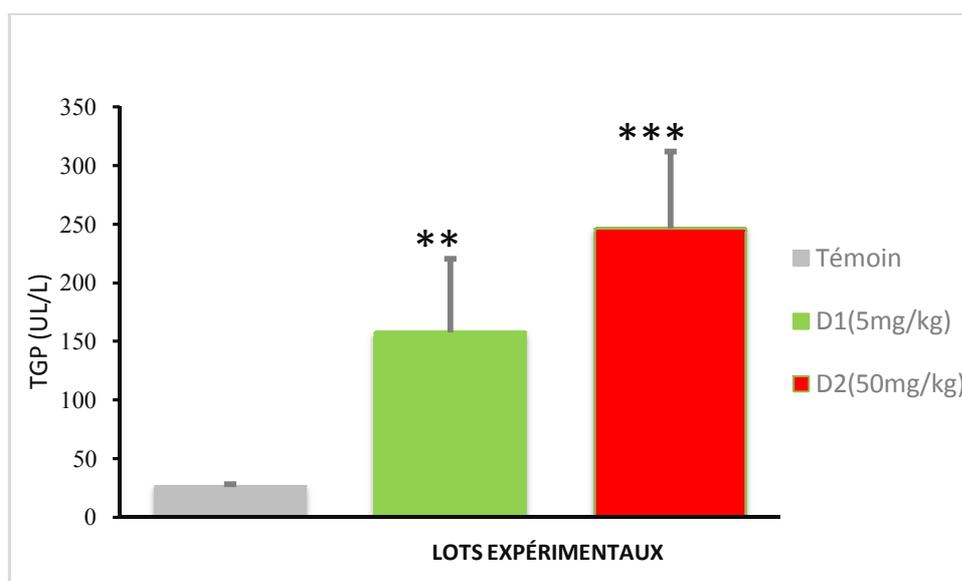


Figure 23: Effet des nanoparticules d' Al_2O_3 les sur le taux de TGP après 40 jours de traitement

3.10. Effet des nanoparticules d'oxyde de fer sur le taux de Cholestérol :

La figure (24) illustre les variations de l'activité de taux de Cholestérol au niveau de cœur des rats traités par deux doses des nanoparticules d' Al_2O_3 . Nous remarquons que le taux de Cholestérol a augmenté chez les rats traités comparé à celui des témoins. L'étude statistique révèle qu'il y a une différence est hautement significative avec ($P \leq 0,001$) entre les témoins et les traités par la dose 5 mg/kg/jour. Ainsi qu'il y a une différence est significative entre les témoins et les traités par la dose 50 mg/kg/jour avec ($P \leq 0,01$) dans l'activité du Cholestérol.

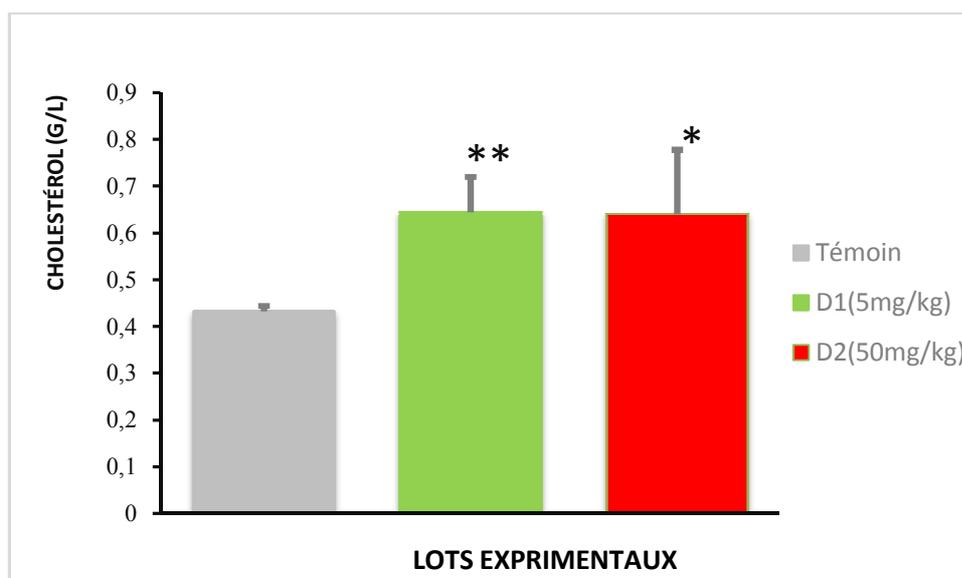


Figure 24: effet des nanoparticules d'Al₂O₃ sur le taux de Cholestérol après 40 jours de traitement

3.11. Effet des nanoparticules d'Al₂O₃ sur le taux de triglycéride

La figure (25) illustre les variations de l'activité de taux de triglycéride au niveau de cœur des rats traités par deux doses des nanoparticules d'Al₂O₃. Nous remarquons que le taux de triglycéride à augmenter chez les rats traités comparé à celui des témoins d'une façon non significative.

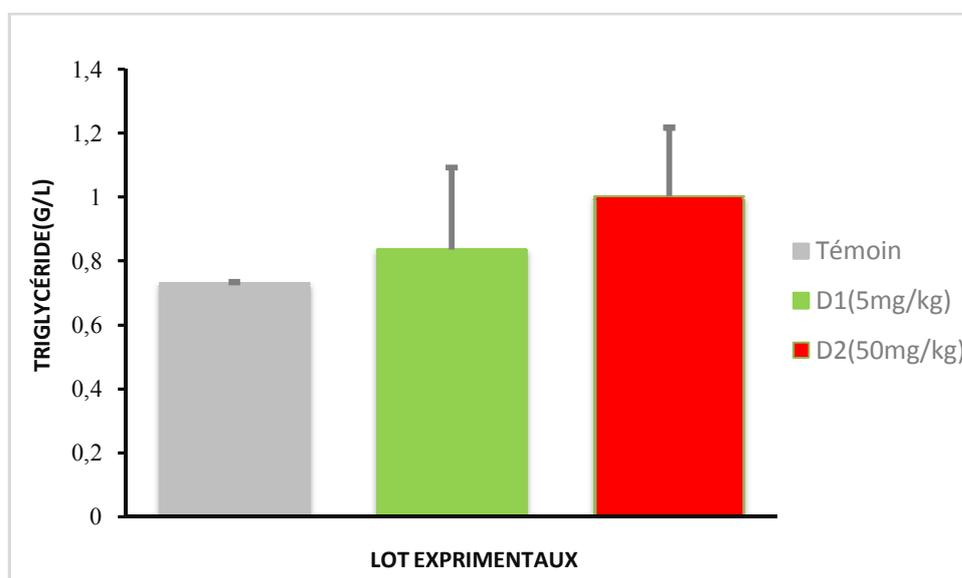


Figure 25: Effet des nanoparticules d'Al₂O₃ sur le taux de triglycéride après 40 jours de traitement



Discussion

Discussion

Les nanomatériaux ont été de plus en plus appliqués pour différents buts de la Technologie et la médecine, en raison de leurs propriétés physico-chimiques uniques (**Szalayet al., 2012**). Parmi les nanoparticules les plus prometteurs Malgré la large gamme d'applications, il ya un grave manque d'informations sur l'impact des nanoparticules sur la santé humaine et l'environnement (**Oberdörster et al., 2004**). Notre travail consiste à la recherche des effets toxiques d'une substance très répandue dans le domaine médical et industriel les nanoparticules d'oxyde d'aluminium

1. Effet des nanoparticules d'Oxyde d'aluminium sur les métabolites

1.1. Les protéines

L'exposition à des nanoparticules d'oxyde d'aluminium à la dose 5 et la dose 50 mg/kg/jour pendant 40 jours chez les rats induit une augmentation de taux des protéines cardiaques en comparaison aux témoins, ces résultats sont en accord avec celles des **taib, 2018 et Redhouane- Salah, 2004 et Rouabhi et al., 2006** qui trouvent qu'il y a une corrélation entre la perturbation du taux des protéines et la toxicité des xénobiotiques. Cet augmentation est expliqué par l'induction de la synthèse des protéines de stress en rapport avec le phénomène de bioactivation/ biotransformation (**Taib, 2018 ; Redhouane- Salah, 2004 ; Rouabhi et al., 2006**).

En raison de leur petite taille, les NPs peuvent facilement atteindre le cœur et ils sont repris par les cellules du cœur. Les mécanismes reconnus de l'absorption des NP comprennent la pinocytose. Les nanoparticules peuvent être incapables de se dégrader, et ils peuvent s'accumuler dans les organes en raison de leur taux de dégradation lente. Ils peuvent affecter les enzymes et les protéines et peuvent perturber les processus biologiques dans le corps (**Feng et al., 2015**).

1.2. Les lipides

La diminution de taux des lipides chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium nanométrique est expliqué par la dégradation des lipides du cœur par l'activation de la peroxydation lipidique (**Esterbauer et al., 1992; Ferrat et al., 2003**).

Des études réalisées par **Apopa et al. (2009)** et **Naqvi et al. (2010)**, confirment que l'exposition à des nanoparticules d'oxyde d'aluminium augmente significativement la production des radicaux libres en une heure.

Les radicaux libres interagissent avec les lipides et les protéines, abondamment présents dans biomembranes, résultant la peroxydation des produits lipidiques associés. Les acides gras polyinsaturés sont soumis à l'oxydation donnant lieu à des hydroperoxydes lipidiques (**Knaapen et al., 2004; Howden et al., 1996**) et un lipídose légère (**Volkovova et al., 2015**).

2. Effet sur les biomarqueurs enzymatiques

2.1. Effet sur l'activité de GST

Les glutathion transférases (GST), également connues sous le nom de glutathion S-transférases) sont des enzymes majeures de détoxification de phase II trouvées principalement dans le cytosol. En plus de leur rôle dans la catalyse, la conjugaison de substrats électrophiles au glutathion (GSH), ces enzymes réalisent également une gamme d'autres fonctions. Ils ont des activités peroxydase et isomérase (**Sheehan et al., 2001**). Ils jouent un rôle important dans la détoxification des Xénobiotiques (**Klibet et al., 2009**). Les glutathion-S-transférases jouent un rôle physiologique dans l'initiation de la désintoxication du potentiel Alkylants comprenant des agents pharmacologiquement actifs. Ces enzymes catalysent la réaction de ces composés avec le groupe -SH du glutathion, ce qui neutralise leurs sites électrophiles et rend les produits plus hydrosoluble. On pense que les conjugués de glutathion métabolisés encore par clivage du glutamate et de la glycine résidu, suivie de l'acétylation de l'amine libre résultant de groupe cysteinyle, pour produire le produit final. Les acides mercapturiques, c'est-à-dire S-alkylés dérivés de la N-acétylcystéine, sont ensuite excrétés. Il y a une quantité volumineuse de littérature qui traite de réactions individuelles de glutathion transférase dans des préparations enzymatiques à partir de foie de rat (**Habig et al., 1974**).

Discussion

D'après nos résultats on observe une augmentation de l'activité de GST au niveau cytosolique donc ces enzymes sont impliqués dans la détoxification. Qui peut être due à l'augmentation des radicaux libres au niveau cytosolique et le ratage des systèmes antioxydants (un déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant. Volkovova et al., 2015, y avait des perturbations à des enzymes antioxydants après le traitement par les nanoparticules Al_3O_2 dans le cœur des animaux après 40 jours d'exposition; avec les modifications les plus sensibles se produisent dans la glutathion transférase (GST).

2.2.Malondialdéhyde

L'augmentation de taux de MDA indique une peroxydation lipidique qui est suivie par changement des structures membranaires, la production de MDA est parallèle à la peroxydation lipidique (Zhang et al., 2009).

Des études réalisés par Shukla et al., (2011) et Turski et Thiele, (2009) confirment que les métaux pro-oxydants tels que Cu et Fe réagissent avec ces hydroperoxydes lipidiques et endommagent les membranes lipidiques avec une augmentation de taux de malondialdéhyde (MDA) comme un sous-produit et 4-hydroxynonanal qui agissent comme médiateurs de l'inflammation. L'exposition à des nanoparticules d'oxyde de métal de Ti, Cu, Si et Fe ont été rapportés pour induire des lésions tissulaires, réponse au stress cellulaire anormale via peroxydation lipidique.

3.Paramètres biochimiques et activités de l'ALAT et de l'ASAT

L'ASAT et l'ALAT sont deux enzymes hépatiques et cardiovasculaires et leur rôle est de transférer un groupe amine lors des nombreux processus chimiques qui se déroulent au niveau hépatique (RYE., 2009). Leur augmentation est due principalement à leur fuite à travers le cytosol hépatique et cardiaque et leur déversement dans le flot sanguin (SABA., 2010; NAJAFI et al., 2012). Leur activité est proportionnelle au degré de dommages hépatiques (SACOTI., 2012). Ils sont donc deux bons indicateurs de l'hépatotoxicité et cardiotoxicité surtout pour l'ASAT (SHEN., 2009; SONG et al., 2007). Le dosage de leur activité a révélé que les rats traités présentent une activité de l'ALAT différente à celle des rats témoins avec une augmentation hautement significative (différence statistique hautement significative) et pour l'ASAT, on constate une augmentation significative (différence statistiquement significative) de son activité du rats traités par rapport à celle des lapins témoins qui confirme l'effet néfaste sur les cellules cardiaques. Il y a eu donc à priori de

Discussion

toxicité cardiovasculaire ou bien qu'il y a un élevé effet toxique de l'oxyde de aluminium. Certaines études ont mentionné que l'étendue des lésions cardiaques/hépatiques dépend de la quantité et de la voie d'injection d'IONPS (NOT., 2006).

4. L'impact de l'Al₂O₃ sur le taux de TG et cholestérol

Nos résultats nous révèlent une augmentation très hautement significative des taux de TGP et de Cholestérol chez les rats traités par rapport aux témoins, que signifie une souffrance métabolique et effet direct sur la circulation sanguine, ces résultats sont en bon chemin avec les résultats de **El-Hussainy et al., 2016** qui ont trouvé une augmentation des paramètres cardiovasculaires (LDL, MDA, TGs et Choesterol) des rats traités par le mêmexenobiotique.

L'ensemble de ces résultats nous confirment les effets toxiques des nanoparticules de l'oxyde de l'aluminium sur le système cardiovasculaire des rats, cette toxicité un signe de mettre en surveillance l'utilisation de ce type de technologie



Conclusion

Conclusion Et Perspective

Les applications utilisant des nanoparticules métalliques MNP sont nombreuses et touchent les domaines de la biotechnologie **Sönnichsen, et al, 2005**, la bio détection **Wang, et al, 2001, Kwon, et al, 2012**. Le diagnostic clinique et la thérapie **Jain, et al, 2012** **Cheng Y., et al. 2014**, la sécurité alimentaire. **Ricke, Hanning, 2013**, l'eau et le traitement des eaux usées **Patil, Parikh, 2014**. De ce fait, un investissement énorme s'est développé pour la recherche en nanotechnologie.

L'oxyde d'aluminium est une nanoparticule atmosphérique. Il a la formule chimique d' Al_3O_2 . Il est utilisé dans diverses applications chimiques, industrielles et commerciales. Il est considéré comme un additif indirect utilisé dans les substances en contact avec les aliments.

On estime que l'oxyde d'aluminium provoque le stress oxydant en alternant les différents paramètres du métabolisme général.

Pour confirmer les hypothèses précédentes nous nous sommes consacré a chercher l'effet de l'oxyde d'aluminium dans le cœur, pour cela on a organisé 03 groupes de rat Wistar durant une période de traitement 40 jours.

- En conclusion, après avoir fait les dosages nécessaires nous avons trouvés que l'administration de l'oxyde d'aluminium à 5 mg/kg/jours et a 50 mg/kg/jours de poids corporel par gavage orale chez les rats (*Rattus Rattus* de la race Wistar) pendant 40 jours, a provoqué des effets indésirables au niveau du cœur.
- Nos résultats montrent que L'administration de l'oxyde d'aluminium provoque :
 - ✓ Une diminution de la croissance du poids corporel durant la période de traitement.
 - ✓ Une diminution des poids relatifs du cœur.
 - ✓ Des perturbations au niveau des métabolites et les bio marqueurs du stress oxydatif par:
 - ✓ une diminution du taux des lipides et des glucides et une augmentation du taux des protéines.
 - ✓ Une augmentation de l'activité GST
 - ✓ Une augmentation du taux du MDA.
 - ✓ Une augmentation du taux du TGP et TGO
 - ✓ Une augmentation du taux du TG et CL.



Bibliographique

A

Akingbemi B . T., Aire T. A . 1994 . Hematological and serum biochemical changes in the rat due to protein malnutrition and gossypol-ethanol interactions. *Journal of Comparative Pathology*. 111, p 413-426.

Annapurna, A., Reddy, C., Akondi R., & Rao, R. (2009). Cardioprotective actions of two bioflavonoids, quercetin and rutin, in experimental myocardial infarction in both normal and streptozotocin-induced type I diabetic rats. *J Pharm Pharmacol*, 61, 1365-1374. doi: 10.1211/jpp/61.10.0014

Aruoma, O. (1999). Free radicals, antioxidants and international nutrition. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 8(1), 53-63. doi: 10.1046/j.1440-6047.1999.00036.x

Ahmed I. EL-Seesy , Ali M A. Attia, Hashem M . EL-Batsh. The effect of Aluminium oxide nanoparticles addition with Jojoba methyl ester-diesel fuel blend on a diesel engine performance, combustion and emission characteristics.

B

BENDOKHANE , GOUNACHE, MEZRICHE . 2013. Evaluation de la toxicité de certaines nanoparticules métalliques (ZnO, Fe₂O₃ et Al₂O₃) sur un animal bioindicateur de pollution (*Helix aspersa*). UNIVERSITÉ 8 MAI 1945 GUELMA FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS DÉPARTEMENT D'ÉCOLOGIE ET GÉNIE DE L'ENVIRONNEMENT. P 6,7.

Bailly Y, Duprat P. 1990. Normal blood cell values, Rat. Hemopoietic system- Springer, p 27, 38.

Bradley P, Calvert J. 2009. *Biology humaine* . Editing . Paris. P 137,

Barouki, R. (2006). Stress oxydant et vieillissement. *Medecine/sciences*, 22, 266-272.

Beaumont, C., & Canonne-Hergaux, F. (2005). Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin. *Transfus. Clin Biol*, 12, 123-130. doi: 10.1016/j.tracli.2005.04.017.

Boczkowski J., Lanone S. 2010. Nanoparticules : une prévention est-elle possible ? Nanoparticles : Is a prevention possible? *Revue Française d'Allergologie*.(50).P :214-216.

BIBLIOGRAPHIQUE

Bradford M. 1976. Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Analytical Biochemistry*: (72). P : 248.

Buege J.A., Aust S.D. 1984. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* (105) p:302-310.

C

Chuto, G., & Chaumet-Riffaud, P. (2010). *Les nanoparticules. Médecine Nucléaire*, 34(6), 370–376. doi:10.1016/j.mednuc.2010.03.003

Cheng Y., Morshed R.A., Auffinger B. et al. 2014. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* (66).p:42–57.

Cheng Y., Morshed R.A., Auffinger B. et al. 2014. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* (66).p:42–57.

D

DJAALALI . GOUASMIA . 2018 . Néphrotoxicité d'oxyde de titane (TiO₂) sous forme des nanoparticules chez les rats et l'effet opposé de diféruloyl-méthane. Université de Larbi Tébessi –Tébessa- Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie Département : Biologie Appliquée. P 5 ; 6 .

D.E. Belfennache, Elaboration et étude de nanoparticules Au/TiO₂ et Ag/TiO₂, Thèse de Doctorat, Département De Physique, Université MENTOURI, Constantine, 2012, pp.5-6.

Descat F. 2002 . hematologie du rat : hemogramme et myelogramme . School National Veterinary. p19,38,37,36.

Dee unglaub S. 2007. Physiologie humaine. 4th edition, French. P 434, 435.

Delattre J. (2005). *Radicaux libres et stress oxydant*. Paris: TECDOC.

Durackova, Z., (2008). *Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress*. Gvozdjakova, A. (Ed.) (2008). *Mitochondrial Medicine: Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and therapy*. USA: Springer.

Duchateau G., Florkin M. 1959. Cent manipulations biochimiques simples. Edition Masson. USA. p112.

BIBLIOGRAPHIQUE

Dhamia K., Suker R.M., Albadran, Eur. J. 2013. Exper. Biol. (3). P : 354

E

EL-Hussainy M A EL-Hussainy, Abdelaziz M Hussein, Azza Abdzl-aziz, Ibrahim EL-Mehsseb(2016). Effects of aluminium oxide (Al_3O_2) nanoparticules on ECG , and connexin 43 and lipid profile in rats : possible cardioprotective effect of gallic acid . Can J Physiol. Aug ; 94(8) : 868-78. doi : 10.1193/cjpp-2015-0446. Epub 2016 Mars 5.

F

Favier, A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115.

Favier, M., Hininger-Favier, I. (2005). Zinc et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 33(4), 253-258. doi: 10.1016/j.gyobfe.2005.03.011

Feng, Z., Hu, W., & Tang, M. (2004). Trans-4-hydroxy-2-nonenal inhibits nucleotide excision repair in human cells: A possible mechanism for lipid peroxidation-induced carcinogenesis. *PNAS*, 101(23), 8598-860. doi: 10.1073/pnas.0402794101

G

Goldsworthy A.C., Mordue W., Guthkelch J. 1972. Studies on insect adipokinetic hormones Gen.Comp. Endicranal.p:306-314

Groner W., Boyett J., Johnson A ., Scantlebury M . 1986. Variability of erythrocyte size and hemoglobin content observed in Man and four selected Mammals. *Blood Cells*, 12, 65-80

Gardès-Albert, M., Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., & Jore, D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène, Comment l'oxygène peut-il devenir toxique? *L'actualité chimique*, 270, 91-96.

H

Hasegawa A ., Furuham K . 1998 . Atlas of the hematology of the laboratory rat. Elsevier svince et technology . p152.

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., & Chapelle, J.P. (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege*, 62(10), 628-638.

BIBLIOGRAPHIQUE

Halliwell, B. (2006). Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. *Plant Physiol*, 141(2), 312–322.
doi: 10.1104/pp.106.077073

Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*, 344, 721-724. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92211-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92211-X)

Habig W.H., Pabst M.J., Jakoby W.B. 1974. Glutathione-S-transferase the first step in mercapturic acid formation. *Journal of Biology and Chemistry*. (249).p : 7130-7139.

J

Jain S., Hirst D.G., O’Sullivan J.M. 2012. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *Br J Radiol*. (85).p:101–113.

K

Kwon S.J., Bard A.J. 2012. DNA analysis by application of Pt nanoparticles electrochemical amplification with single label response. *J Am Chem Soc.*(134). p:10777–10779.

Kwon S.J., Bard A.J. 2012. DNA analysis by application of Pt nanoparticles electrochemical amplification with single label response. *J Am Chem Soc.*(134). p:10777–10779.

L

Lei, L., Ling-Ling, J., Yun, Z., & Gang, L. (2013). Toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Research strategies and implications for nanomedicine. *Chin. Phys. B*, 22(12), 1-10. doi: 10.1088/1674-1056/22/12/127503.

Lanone, S., & Boczkowski, J. (2010). *Les sources de nanoparticules. Revue Française d’Allergologie*, 50(3), 211–213. doi:10.1016/j.reval.2010.01.039

S. Lanone, J. Boczkowski, Applications utilisant les nanotechnologies, par secteur d’activité Questions de santé publique, France, (2010), pp. 1-4.

M

BIBLIOGRAPHIQUE

McAuliffe et al., 2007 [5] McAuliffe M., Perry M. 2007. *Nanotoxicol.*(1).P:204.

Marieb E., 2008. Biologie humaine : principe d'anatomie et de physiologie. 8th edition, French . P 390

Martínez-Cayuela, M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*,77, 147-161. doi:10.1016/0300-9084(96)88119-3

Meyers, K., Rudolf, J., & Mitchell, A. (2008). Influence of dietary quercetin on glutathione redox status in mice. *J Agric Food Chem*, 56, 830-836. doi: 10.1021/jf0723581

Matej S. 2011.Le dioxyde de titane dans notre vie quotidienne; est-ce sûr? Le Journal de l'Association de Radiologie et d'Oncologie. (45).P : 4 .

N

Nicolosi, R.J., Lawton, C., & Wilson, T. (1999). Vitamin E reduced plasma LDL-c, LDL oxidation, and early aortic atherosclerosis compared with black tea in hypercholesterolemic Hamsters. *Nutrition research*, 19 (8), 1201-1214. doi:10.1016/S0271-5317(99)00081-0

O

Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W., & Cox, C. (2004). Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhalation toxicology*, 16(6), 437-445. doi: 10.1080/08958370490439597.

P

Pincemai, J., Bonjean, K., Cayeux, K & Defraigne, J.O. (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16, 233-239.

doi:10.1016/S0985-0562(02)00166-8

Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., & Defraigne, J. (1999). L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 4(5),

Patil M.A., Parikh P.A. 2014. Investigation on likely effects of Ag, TiO₂, and ZnO nanoparticles on sewage treatment. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* (92).p:109–114.

Patil M.A., Parikh P.A. 2014. Investigation on likely effects of Ag, TiO₂, and ZnO nanoparticles on sewage treatment. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* (92).p:109–114.

R

Raog N ., Boorman G . A ., Suttie A . W., Eustis M . R ., Elwell M R, Mackenzie W. F., Leininger J . R ., Bradley A . E . 1990 . Boorman's Pathology of the Fisher rat: Reference and Atlas. Second Edition, academic press . P 5-7.

Renuka, B., Rajurkar, Z., Govind, T. (2003). Studies on levels of glutathione S transferase, its isolation and purification from *Helicoverpa armigera*. *Current Science*, 85 (9), 1355-1360.

Rabovsky, A., Cuomo, J., Eich, N. (2006). Measurement of plasma antioxidant reserve after supplementation with various antioxidants in healthy subjects. *Clin Chim Acta*,

Rustin P, Chrétien D, Bourgeron T, Gérard B, B, Rotig A, Munnich A. 1994. Biochemical & mol investigation in respiratory chain deficiencies. *Clin Chem Acta* .p: 35-51 371, 55-60. doi:10.1016/j.cca.2006.02.020

Ricke S.C., Hanning I. 2013. Nanotechnology safety. doi: 10.1016/B978- 0-444-59438-9.00009-6

Ricke S.C., Hanning I. 2013. Nanotechnology safety. doi: 10.1016/B978- 0-444-59438-9.00009-6

S

Santos, A., Vyemura, S., & Lopes, J. (1998). Effect of naturally occurring flavonoids on lipid peroxidation and membrane permeability transition in mitochondria. *Free Radic Biol Med*, 24,1455-61. doi:10.1016/S0891-5849(98)00003-3

Sorg, O. (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes Rendus Biologies*, 327, 649-662. doi:10.1016/j.crv.2004.05.007

Szalay, B., Tátrai, E., Nyíró, G., Vezérb, T., &Duraa, G. (2012). Potential toxic effects of iron oxide nanoparticles in in vivo and in vitro experiments. *J. Appl. Toxicol*, 32(6), 446-453. doi: 10.1002/jat.1779

.Sönnichsen C., Reinhard B.M., Liphardt J., Alivisatos A.P. 2005. A molecular ruler based on plasmon coupling of single gold and silver nanoparticles. *Nat Biotechnol* .(23). p:741–745.

Shibko S., Koivistoinen P., Tratnyek C.A., Newhall A.R., Fridman L .1966. A method for sequential quantitative separation and determination of protein, RNA, DNA, lipid, and glycogen

BIBLIOGRAPHIQUE

from a single rat liver homogenate or from a subcellular fraction. *Analytical Biochemistry*. P : 514-528.

T

Tortora G ., Derrickson B ., 2007. Principe d'anatomie et de physiologie. 4th edition , Paris.p 748-749 .

1-7.

Tim, V. (2009). Radical chain reaction mechanism of lipid peroxidation. *J Am Med Inform Assoc*, 16(4), 471-479.

Tratner, I. (2003). Chacun souhaite vivre longtemps, mais personne ne veut être vieux. *Médecine Sciences*, 19(12), 1291-1292. doi: 10.1051/medsci/200319121291

Υ

Yousefi B., L. Najafi, A. Najafi, H. Gholami, M. BeigiZarji J. et al. 2012. J. Pharma. Biomed. Sci. (23).p: 1.

V

Vertuani, S., Angusti, A., Manfredini, S. (2004). The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. *Curr Pharm Des*, 10, 1677-1694.

Υ

You, H., Kim, J., & Jeong, H. (2003). 17 beta-estradiol increases inducible nitric oxide synthase expression in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, 303(17), 1129-1134.

W

.Wang J., Xu D., Kawde A-N., Polsky R. 2001. Metal nanoparticle-based electrochemical stripping potentiometric detection of DNA hybridization. *Anal. Chem.* (73). Pp: 5576–5581.

Z

Zelko, I., Marian, T., & Folz, R.J. (2002). Superoxide dismutase multigene family : a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free radical biology & medicine*, 33, 337-349.