



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 : Pharmacotoxicologie

**Nanotoxicité et réponse hépatique au
nanoparticule d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3)**

Présenté par :

GHELLAB MAROUA

Devant le jury :

M. Menaceur Fouad	MCA	Université de Tébessa	Président
M. Gasmi Salim	MCB	Université de Tébessa	Examineur
M. Rouabhi Rachid	Pr	Université de Tébessa	Rapporteur

2020/2021

Résumé

Notre étude Expérimentale a porté sur l'évaluation de la toxicité hépatique et le stress Oxydatif causé par l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) particules ultrafines (nanoparticules). Pour définir la toxicité d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur les rats (wistar) en exposant l'animal à deux doses différentes de nanoparticule (Al_2O_3) (5mg/kg/jour, 50mg/kg/jour) par voie orale (L'appareil digestif) pendant 40 jours après une période d'adaptation de 30 jour

Après le sacrifice et le prélèvement d'organe en fait le dosage des métabolites et de transaminases (TGO/TGP) pour obtenir les résultats de travail

Les résultats obtenus montrent que : L'oxyde d'aluminium entraîne une diminution de poids relatif du foie.

Les résultats obtenus y compris les effets nocifs aux métabolites : glucides, Protéines, lipides, où on constate une augmentation significative de la proportion des glucides, Protéines et une diminution de taux des lipides (matières grasses).

L'augmentation des paramètres non enzymatique: MDA, Une augmentation de l'activité GST
Les résultats d'analyse biochimiques du sang montrent également une augmentation des concentrations des transaminases : TGO et TGP.

Mots clés : Nanoparticules (NPs) - Oxyde d'aluminium - Stress oxydatif - Toxicité hépatique.

Abstract

Our Experimental study focused on the assessment of liver toxicity and stress Oxidative caused by aluminum oxide (Al₂O₃) ultrafine particles (nanoparticles).

To define the toxicity of aluminum oxide (Al₂O₃) on rats (wistar) by exposing the animal to two different doses of products (Al₂O₃) (5mg/kg/day, 50mg/kg/day) orally (The digestive system) for 40 days after an adaptation period of 30 days

After the sacrifice and the organ removal, the metabolites and transaminases assay in order to obtain the work results

The results obtained show that: Aluminum oxide causes a reduction in the weight of the liver

The results obtained including the negative effects on metabolites: carbohydrates, Proteins, lipids, where there is a significant increase in the proportion of carbohydrates, Protein and a decrease in lipid (fat) levels, Increased non-enzymatic parameters: MDA, Increased GST activity Blood test results also show increased concentrations of transaminases: TGO, TGP.

Key words: Nanoparticles (NPs), iron Oxide, Oxidative Stress , Liver toxicity,

الملخص

ركزت دراستنا التجريبية على تقييم سمية الكبد والتوتر و الإجهاد التاكسدي الناتج عن أكسيد الألمنيوم بشكل جزيئات فائقة الدقة نانوية

تم تحديد سمية أكسيد الألمنيوم على الجرد من خلال تعريضه لجرعتين مختلفتين من المادة عبر الفم لمدة أربعين يوماً بعد فترة تأقلم مدتها 30 يوماً

بعد التضحية بالجرذان و سحب العضو قمنا بمعايرة المستقلبات و الناقلات الامينية من اجل الحصول على نتيجة العمل

النتائج التي تحصلنا عليها بينت إن أكسيد الألمنيوم أدى إلى نقص وزن الكبد.

كما اظهرت النتائج المتحصل عليها وجود تأثيرات سلبية مست كل من المواد الايضية : الكربوهيدرات البروتينات الليبيدات حيث نلاحظ زيادة معتبرة في نسبة الكربوهيدرات و البروتينات و بالمقابل انخفاض في نسبة الليبيدات

زيادة المؤشرات غير الإنزيمية MDA

زيادة في نشاط GST كما ان نتائج تحليل الدم أثبتت زيادة في تركيز TGP و TGO

الكلمات المفتاحية : الجزيئات النانوية, أكسيد الألمنيوم, الإجهاد التاكسدي, السمية الكبدية

REMERCIEMENT

*Je remercie tout d'abord «ALLAH» le tout puissant de m'avoir
donné La force et le courage pour achever ce travail.*

*Ce mémoire ponctue le fruit de connaissances, Expériences et réflexions
échangées entre de nombreuses personnes en divers endroits et moments.
J'espère que chacune s'y retrouvera un peu et que ceux qui m'ont aidé à
réaliser Ce travail prendra autant de plaisir à le lire que j'en ai eue à le faire.*

Je tiens à remercier tout particulièrement

Pr. ROUABHI Rachid

*Pour l'orientation, La confiance, la patience qui a
constitué un apport considérable sans lequel ce travail
n'aurait pas pu être menée au bon port.*

Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, ton humour et ton soutien.

- *Merci a tous les membres du jury*

*Je tien également a remercie Mr. Menaceur Fouad qui j'a fait l'
honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail*

*Je remercie s'orientent ensuite vers Mr. Gasmi Salim qui j'a fait l'
honneur d'avoir accepté d'examiner ce travail*

Je tiens à remercier vivement

SARRA ZOUAOUI

- *A Nos frères et sœur*
- *A toutes familles respectives*



DEDICACE

AVANT DE DÉDIER CE TRAVAIL EN TIENT D'ABORD

À REMERCIER ALLAH LE TOUT PUISSANT QUI NOUS A

PERMIS DE MENER À BIEN CE MODESTE

TRAVAILLE

- ***A MES PROCHES AMIES***

MABROUKA, AHLEM, MAROUA, SARRAH, ICHRAK,

IMENE HAFYAN

SARRA ZOUAOUI

- ***A NOS FRÈRES ET SŒUR***
- ***A TOUTES FAMILLES RESPECTIVES***

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre de tableau	Page N°
01	<i>Propriétés de l'oxyde de l'aluminium</i>	19
02	<i>Variation du poids corporelle (PC) chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement</i>	40
03	<i>Variation de poids relatif du foie chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement.</i>	41
04	<i>La variation du taux des glucides dans le foie chez les rats témoins et les rats traités</i>	42
05	<i>Variation de taux des lipides hépatiques chez les rats dans les différents lots expérimentaux.</i>	43
06	<i>Variation des taux de protéine hépatique des rats dans les différents lots expérimentaux.</i>	44
07	<i>Taux de MDA hépatique des rats dans les différents groupes expérimentaux.</i>	45
08	<i>Activité enzymatique de GST hépatique des rats dans les différents groupes expérimentaux.</i>	46
09	<i>Variation du taux de TGO dans les différents lots expérimentaux</i>	47
10	<i>Variation du taux de TGP dans les différents lots expérimentaux</i>	48

Liste des figures

Figure N°	Titre de figure	Page N°
01	<i>Gamme de tailles des nanoparticules comparées à celles des principales structures chimiques et biologiques</i>	4
02	<i>Récapitulatif de différentes nanoparticules existantes classées selon leur nature et leurs provenances</i>	5
03	<i>Structure cristalline du corindon</i>	15
04	<i>Le procédé Deville</i>	16
05	<i>Le Procède bayer</i>	18
06	<i>Schéma représentatif de foie</i>	24
07	<i>Mode de Traitement des rats</i>	27
08	<i>Mesure du poids des rats dans laboratoire</i>	28
09	<i>Le sacrifice de rat</i>	28
10	<i>Prélèvement des foies</i>	29
11	<i>Schéma récapitulatif du protocole expérimental</i>	30
12	<i>Méthodes d'extraction et dosage des principaux constituants biochimiques (glucides, lipides, protéines.)</i>	32
13	<i>Evolution du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités et témoin durant 40 jours.</i>	40
14	<i>Evolution de poids relatif du foie (PRf) chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement</i>	41
15	<i>Variation du taux des Glucide ($\mu\text{g/g}$) chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement</i>	43
16	<i>Variation de la teneur hépatique en lipide chez les rats témoins et traité par l'Al_2O_3.</i>	44
17	<i>Variation des taux de protéine hépatique chez les rats témoins set traités après 40 jours de traitement.</i>	45
18	<i>Variation du taux de MDA hépatique ($\mu\text{mol/mg}$ de protéine) chez les rats témoins et traités après 40 jours.</i>	46
19	<i>Activité enzymatique de GST hépatique chez les Rats témoins et traités après 40 jours de traitement.</i>	47
20	<i>les effets du l'Al_2O_3-NPs sur la concentration du taux de TGO.</i>	48
21	<i>les effets du l'Al_2O_3-NPs sur la concentration de le taux de TGP.</i>	49

Liste des abréviations

Abréviation	Désignation
ADN	Acide désoxyribonucléique
Al	Aluminium
Al ₂ O ₃	Alumine
BBC	Microlitre Bleu brillant de coumassie
°C	Celsius
CDNB	1-chloro2, 4 di nitrobenzène
Ca ⁺⁺	Calcium ⁺⁺
CAT	Catalase
C	Concentration
Cd	cadmium.
Cm	Centimètre
Cu ²⁺	ion cuivrique
COX-2	Cyclooxygenase
Cu	Le cuivre
DO	Densité optique
DTNB	Acide 5,5`-dithio-bis-2-nitrobenzoïque
EGF	Epidermal growth factor
Puf	Particules ultra fines
EOA	Espèces oxygénées actives
ERO	Espèces réactives oxydantes
EDTA	Acide éthylène diamine tétra acétique
FGF	Fibroblast growth factor
Fe	Le fer
Fd	Facteur de dilution
GPx	Glutathions peroxydases
GST	Glutathion-S-transférase
GSSG	Glutathion oxydé
GSH	Glutathion
G	Gramme
GR	La glutathion réductase
H	Heure
H ₂ O	Eau
HO	hydroxyle.

H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène
HO_2^\bullet	Radical hydro peroxy
HCl	Acide chlorhydrique
HOCl	Acide hypochlorique
Ions	Inducible nitric oxide synthas
K	kelvin unité système international de température thermodynamique
K /j/mol	Kilo/joule /mole
KHz	Kilohertz
Kg	Kilogramme
LOX	protein-lysine 6-oxidase
L	Longueur
MDA	Malonyldialdéhyde
Mg	Milligramme
ml	Millilitre
Min	Minute
M	Mole
$M^{-1}cm^{-1}$	Mole ⁻¹ centimètre ⁻¹
mg/ml	Milligramme/millilitre
Mn	Manganèse
Nm	Nanomètre
NAOH	hydroxyde de sodium
NO^\bullet	Monoxyde d'azote
NO_3^-	Peroxynitrite
NP	Nanoparticules
O_2	Oxygène
OH^\bullet	Radical hydroxyle
O_2^-	L'anion super oxyde
PbO_2	le dioxyde de plomb
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PL	Phospholipides
P	risque d'erreur
Pb	Plomb
Ppm	partie par million
RL	Radical libre
ROS	Réactiveoxygènespécies
R^\bullet	Radical

ROO[•]	Radicaux pyroxyles
ROOH	Hydroperoxydelipidique
RO[•]	alkoxyradical.
RNS	Espèces réactives de l'azote
Se	Le sélénium
Si	Silice
S	Seconde
TCA	Acide trichloro-acétique
TP	Tampon phosphate
TRIS	Tris-hydroxyméthyl-aminométhane, (2-Amino-2-Hydroxyméthyl-1,3-
TNF-α	facteur de nécrose tumorale alpha.
UV	ultraviolet.
V	Volume
T	Temps
TBA	Acide thiobarbiturique
t/min	Tour/minute
Vt	Volume total
Ve	Volume de l'extrait enzymatique
4-HNE	4-hydroxynonéal
%	Pourcentage
μg	Microgramme
μl	Microlitre
μmol	Micromole
Mm	Micromètre=10-6m

Sommaire

Résumé

Abstract

ملخص

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction

Partie 01 : Synthèse bibliographique

Chapitre 01:Nanoparticules (NPs.)

1-Définition des nanoparticules (NPs.)	4
2- Origines des nanoparticules.....	4
a. Origines naturelles	4
b. Production humaine	5
3. Divers applications des nanoparticules.....	5
4. Caractéristiques et propriétés physico-chimiques des nanoparticules.....	6
4.1. Taille.....	6
4.2. Diamètre équivalent.....	6
4.3. Propriétés de surface	6
5. Effets des nanoparticules sur l'environnement.....	7
5.1. Toxicité pour la faune.....	7
6. Effets des nanoparticules sur la sante	8
6.1. Particules ultrafines fabriquées en laboratoire	8
6.2. Voies de pénétrations dans l'organisme.....	8
6.2.1 Voie respiratoire.....	8
6.2.2 Voie cutanée.....	8
6.2.3 Voie intestinale.....	8

6.2.3.1. Comportement des nanoparticules après dépôt dans la voie intestinale.....	9
--	---

Chapitre II : Le stress oxydatif

Généralité	11
1. Définition	11
2. Principale cible biologiques des EOA.....	11
2.1. Lipoprotéines	11
3. Pathologie associée au stress oxydant.....	12
3.1. Diabète	12
3.2.L'autooxydation du glucose	12
4. La mettre en évidence un état de stress oxydant	12

Chapitre III : Les nanoparticules d'oxyde d'aluminium Al₂O₃

1. Définition d'Al ₂ O ₃	15
1.1. Extraction d'Al ₂ O ₃	15
1.2. Procède Deville.....	16
2. Procède bayer	17
3. Propriété d'Al ₂ O ₃	18
4. Domaine d'utilisation	20
5- Toxicité d'oxyde d'aluminium	20
6. Toxicocinétique d'Al ₂ O ₃	21
7- Hépatotoxicité	22

Partie 2: Etude pratique

I. Matériel et méthode

1. Matériel	26
1.1. Matériel biologique.....	26
1.2. Matériel chimique.....	26
2. Méthodes.....	27
2.1. Lotissement et traitement.....	27
2.2. Sacrifice et prélèvement d'organe.....	28
3. Méthodes et dosage des paramètres biochimiques	31

3.1. Paramètres métaboliques.....	31
3.1.1. Extraction et dosage des métabolites.....	31
3.2. Méthodes de dosages	33
3.2.1 Dosage des glucides totaux	33
3.2.2 Dosage des lipides totaux	33
3.2.3. Dosage des protéines totaux.....	33
4. Paramètres du stress oxydatives.....	34
4.1. Biomarqueurs non enzymatiques	34
4.2. Biomarqueurs enzymatiques	35
5. Méthode d'étude biochimique	37
5.1. Dosages de transaminases.....	37
6. Résultats.....	40
6.1.Paramètres de croissances.....	40
6.1.1 Action d'Al ₂ O ₃ 5 ,m/kg et sur la croissance corporelle chez les rats traites pendant 40 jours.....	40
6.1.2. Action d'Al ₂ O ₃ 50 mg/kg et sur le poids relatifs du foie pendant 40 jours	41
6.2. Effets d'Al ₂ O ₃ sur les paramètres biochimiques dans le foie chez les rats	42
6.2.1 Effet sur le taux des glucides	42
6.2.2. Effet sur le taux des lipides	43
6.2.3. Effet sur le taux des protéines	44
6.3.Effet d'Al ₂ O ₃ sur les paramètres du stress oxydatif dans le foie chez les rats	45
6.3.1.Effet sur le malondialdehyde (MDA).....	45
6.3.2 .Effet sur les variations de l'activité GST (Glutathion – S- transférases)	46
6.3.3 . Variation du taux du TGO (UI/I) traites par (l'Al ₂ O ₃ -NPs) et témoin.....	47
6.3.4 Variation du taux du TGP (UI/I) traites par (l'Al ₂ O ₃ -NPs).....	48
7. Discussion.....	50
7.1. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al ₂ O ₃) sur les paramètres de croissance	50
7.1.1. Action d'oxyde d'aluminium (Al ₂ O ₃) sur la croissance corporelle chez les rats	50
7.1.2. Action d'oxyde d'aluminium sur le poids relatifs du foie.....	51

7.2. Effet de nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur les métabolites au niveau du foie	51
7.2.1. Effet sur le teneur des lipides	51
7.2.2. Effet sur le teneur des protéines.....	52
7.2.3. Effet sur le teneur des glucides.....	52
7.3.Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur les paramètres du stress oxydant dans le foie chez les rats	53
7.3.1 Effet sur le taux de malondialdehyde (MDA).....	53
7.3.2. Effet sur les variations de l'activité GST (Glutathion-S-transférase).....	54
7.3.3. Variation du taux du TGP et TGP UI/I traite par (L' Al_2O_3 -NPs).....	54
Conclusion	
Hypothèse	
Références bibliographique	
Annexe	

Introduction

Introduction

La nanotechnologie est la science qui traite de la matière à l'échelle d'un milliardième de un mètre. Une nanoparticule est le composant le plus fondamental dans la fabrication d'une nanostructure et est bien plus petit que le monde de tous les jours objets décrits par les lois du mouvement de Newton, mais plus gros qu'un atome ou une simple molécule régie par la mécanique quantique. Le mot «nanotechnologie» a rapidement attiré l'attention des différents médias (réseaux TV, internet, etc.) et l'imagination et la fascination de la communauté dans son ensemble. (**nano.gov**)

Les nanoparticules sont définies comme « une particule dont la longueur en deux ou trois dimensions est supérieure à 1 nm et inférieure à 100 nm et qui peut ne pas présenter de propriété intensive liée à la taille » sont également définis comme des nanomatériaux de dimension zéro, ce qui les distingue des nanomatériaux à une et deux dimensions qui ont respectivement une ou deux dimensions plus grandes que l'échelle nanométrique. Ils se différencient de leurs homologues en vrac en termes de taille, de réactivité chimique, de mobilité, d'absorption d'énergie, etc. (**Murthy, 2019**).

Les nanoparticules d'oxyde métallique ont été largement développées au cours des dernières décennies. Ils ont été largement utilisés dans de nombreux applications telles que les catalyseurs, les capteurs, les semi-conducteurs, le médical science, condensateurs et batteries (**Ueda et al., 2008**). Parmi eux, l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) et ses composés ont connu depuis plus d'un siècle, par exemple, l'aluminium hydroxyde d'oxyde ($Al(OH)_3$) et tri hydroxyde d'aluminium ($Al(OH)_3$).

Le but de ce travail est de définir l'effet toxique de nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) au niveau du foie

Partie 01 :
Synthèse Bibliographique

Chapitre 01:

Nanoparticules

I. Nanoparticules

1. Définition des nanoparticules (NPs)

Le préfixe «nano», dérivé du mot grec «nano» signifiant «nain » représente dans le système international un milliardième d'une unité de base (Buzea *et al.*, 2007).

Les nanoparticules (NPs) sont des structures composées de quelques centaines de milliers d'atomes. Du fait de leur taille (1 à 100 nanomètres), les propriétés physiques et chimiques de ces nano-objets sont différentes de celles des matériaux classiques de taille supérieure, en particulier une réactivité de surface très élevée. Leur champ de développement est extrêmement vaste et inclut la recherche médicale (Chuto et Chaumet, 2009).

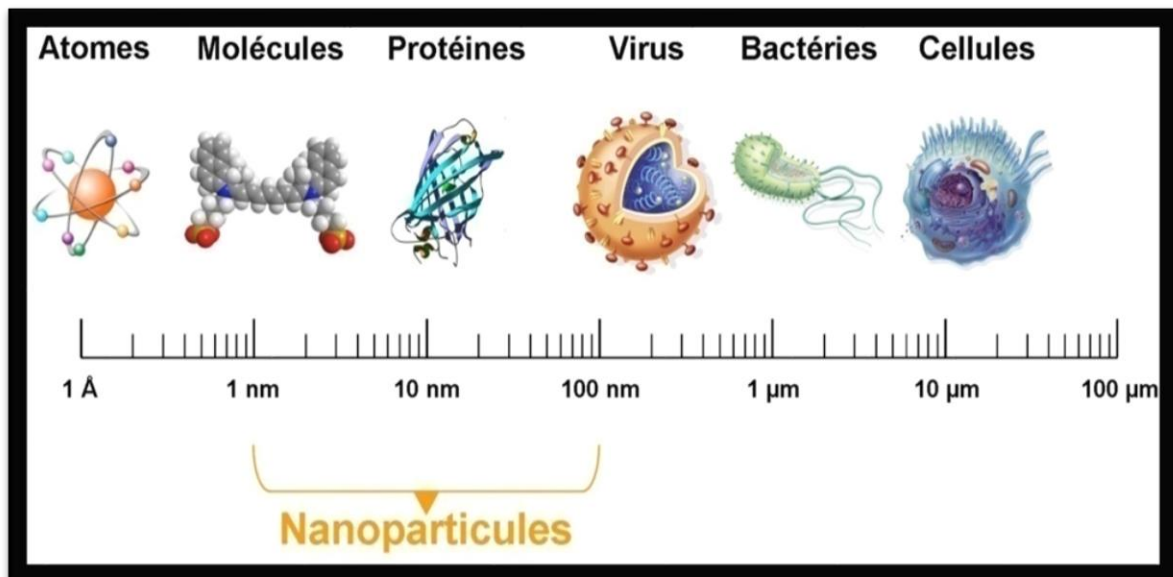


Figure 01. Gamme de tailles des nanoparticules comparées à celles des principales structures chimiques et biologiques (Kumar, 2006).

2. Origine des nanoparticules

a. Origine naturelle

Les NPs sont abondantes dans la nature. Chaque année, les tempêtes de sables sahariennes propulsent entre 500 millions et 1 milliard de tonnes de particules sont produits par des procédés naturels tels que des éruptions volcaniques, des feux de forêts, ou simplement par l'érosion de sol. La proportion de ces particules naturelles avoisine 90% ce qui fait de la Terre la principale productrice mondiale (Buseck et Pósfai, 1999).

b. Production humaine

La présence de NPs dans l'environnement est également imputée à l'homme qui en produit des milliards avec notamment les rejets industriels, les moteurs des automobiles, en particulier diesel, sont par ailleurs la première source de particules atmosphériques en milieux urbains. Les moteurs d'avion, les pneus, les cigarettes, la destruction des bâtiments sont également des générateurs de NPs. l'homme crée enfin de manière délibérée ses nano-objets pour des applications diverses détaillées (Buzea et al., 2007).

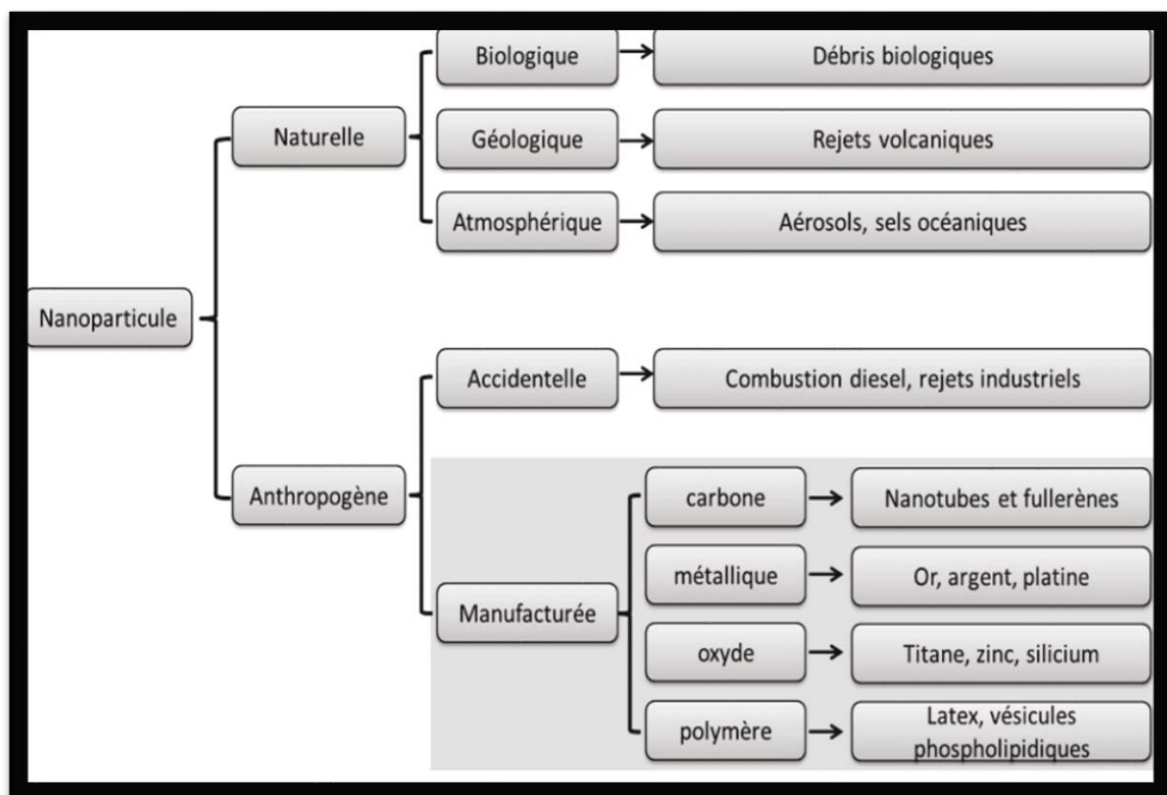


Figure 2. Récapitulatif de différentes nanoparticules existantes classées selon leur nature et leurs provenances (Murray et Wriedt, 1987).

3. Diverses applications des nanoparticules

L'utilisation des nanoparticules sont très nombreux dans tous les domaines:

- Les économies d'énergie des véhicules de transport.
- le développement des énergies renouvelables.
- la réduction des pollutions.
- la filtration de l'eau potable, etc.

On peut donc s'attendre à un développement rapide de l'usage des nanoparticules dans un grand nombre d'industries, notamment dans l'agro-alimentaire, la chimie, la construction, la cosmétique... etc. (Fontan et al., 2006).

4. Caractéristiques et propriétés physico-chimiques des nanoparticules

4.1 Taille

On appelle nanoparticules, ou particules ultrafines, les particules de dimension inférieure à 100 nanomètres (nm), en notant que cette valeur est arbitraire, choisie par l'observation mais non représentative d'une quelconque barrière physique. (Hervé, 2007).

4.2 Diamètre équivalent

Les nanoparticules sont rarement sphériques, mais plutôt de formes irrégulières (Cnrs et Sargent, 2006).

4.3 Propriétés de surface

Les réactions ayant lieu entre les nanoparticules et le milieu environnant se produisent pour la majorité à la surface de ces particules. On pourra donc caractériser les nanoparticules en fonction de la surface exposée, ou tout du moins les comparer entre elles à surface exposée égale. Les nanoparticules réagissent aussi en fonction de la nature et de la composition de la surface (Marchand, 2008).

4.3.1 Coagulation des particules

La coagulation est le phénomène selon lequel différentes particules fusionnent ou adhèrent entre elles. Plus la coagulation est élevée, moins la concentration en nombre

de particules est importante et plus les diamètres sont grands. Son étude permet d'observer l'évolution de certains édifices nanométriques dans le temps (**Witschger, 2005**).

4.3.2. Nucléation, évaporation et condensation

Les nucléations homogène, hétérogène ou induite par des ions sont les procédés selon lesquels des particules se forment à partir d'une phase gazeuse. Suivant la pression du gaz, les collisions entre les molécules peuvent augmenter, et des agrégats de molécules peuvent se former. Ils deviendront dans ce cas de taille plus importante et atteindront une taille critique où ils seront stables. Ils grossiront ensuite par condensation. Suivant les espèces, au delà d'un rapport de saturation critique, les phénomènes de nucléation homogène seront observés (**Witschger, 2005**).

4.3.2 Elasticité

La structure nanométrique à aussi pour effet de rendre le matériau superplastique. Ces matériaux permettent donc d'améliorer la résistance des matériaux classique, sans altérer leur ductilité car la taille des nanoparticules limite les concentrations de contraintes (**Witschger, 2005**).

5. Effets des nanoparticules sur l'environnement

5.1. Toxicité pour la faune

La toxicité des nanoparticules vis-à-vis de la faune est de nouveau mal connu et peu documentée. Plusieurs études ont été réalisées sur des organismes aquatiques, (**Oberdörster, 2004**). Que l'on a exposé à 0,5mg/l de fullerène pendant 48 heures, sans que cela provoque de mortalité. Que peut-on en conclure sur les effets des nanoparticules de fullerène? Beaucoup critique le protocole expérimental pour son absence de répliquas et l'utilisation d'un solvant sur le fullerène, qui pourraient modifier les propriétés et la toxicité des nanoparticules considérées. D'autant plus que d'autres études tentent à prouver que le solvant utilisé n'est pas neutre, et fausse donc les résultats.

6. Effets des nanoparticules sur la santé

Plusieurs études épidémiologiques ont en effet prouvé par le passé que ces particules fines provoquaient des réactions respiratoires et cardiovasculaires chez une partie significative de la population. Cependant, en ce qui concerne les nanoparticules elles-mêmes, les données manquent pour l'instant. Les chercheurs savent qu'en raison de certaines de leurs propriétés physico-chimiques, ces particules induisent des réponses de l'organisme. Mais ils n'ont pu établir si les effets observés étaient en rapport avec une éventuelle toxicité (Witschger, 2005).

6.1 Effets des particules fines sur la santé

6.1.1 Particules ultrafines fabriquées en laboratoire

L'étude de la déposition et des effets des particules ultrafines fabriquées en laboratoire a permis de constater :-une forte déposition sur l'ensemble du système respiratoire chez des sujets sains.-une déposition encore plus élevée des particules ultrafines chez des sujets asthmatiques ou présentant une affection pulmonaire chronique.-des effets sur le système cardiovasculaire suite à des expositions à des particules ultrafines carbonées.(Pekkanen, 2000).

6.2 Voies de pénétration dans l'organisme

6.2.1 Les voies respiratoires

Sont les principales voies de pénétration des nanoparticules dans l'organisme. En effet, pendant la phase d'inhalation, les voies respiratoires apportent l'oxygène nécessaire à l'organisme, mais constituent aussi une porte d'entrée idéale pour les polluants de l'air, dont les nanoparticules qui sont en suspension dans l'air (Herve, 2007; Wiesenter et Oberdörster, 2004 ; Witschger, 2005).

6.2.2 Voie cutanée

Une fois que les nanoparticules ont traversé les trois couches constituant la peau, elles peuvent alors atteindre le système sanguin, et ainsi se répandre dans l'organisme (Herve et Nilsson, 2007; Verma, 2003; Schaefer, 2001).

6.2.3 Voie intestinale

Les intestins sont une zone d'échange avec le milieu extérieur. En effet, les nanoparticules peuvent se retrouver dans l'appareil digestif après avoir été ingérées, par exemple si elles sont contenues dans des aliments ou si elles sont utilisées dans des cosmétiques. Elles accèdent à l'appareil digestif après déglutition lorsqu'elles sont inhalées. (Ostiguy, 2006).

6.2.3 Comportement des nanoparticules après dépôt dans la voie intestinale

Il a été prouvé que des particules de taille micrométrique peuvent subir une translocation à travers l'épithélium soit via le tissu lymphatique intestinal, soit à travers les cellules épithéliales intestinales. Il est ainsi probable que des nanoparticules subissent également une translocation intestinale. Enfin, certaines études ont montré que des nanoparticules ingérées par un rat étaient retrouvées dans le cerveau, les poumons, le cœur, les reins, les intestins, l'estomac, le foie et la rate (Herve, 2007; Oberdörster, 2004).

Chapitre 02:

Le stress oxydatif

. Généralité

L'oxygène, molécule indispensable à la vie, est susceptible d'entraîner des effets dommageables dans l'organisme via la formation de radicaux libres et d'espèces oxygénées activées (EOA). Ces notions ne sont cependant pas nouvelles puisque, vers le milieu des années 50, Gerschman et Hartman avaient déjà évoqué la toxicité de l'oxygène et la «théorie des radicaux libres» pour faire exploser le processus de vieillissement. En 1969, les Américains McCord et Fridovich isolent à partir de globules rouges humains, un système enzymatique antioxydant, le superoxyde dismutase (SOD), capable d'éliminer l'anion superoxyde, ainsi que pour la première fois, que notre organisme. Cette découverte sera le point de départ, dans le monde entier, de nombreuses recherches sur le stress oxydant et les antioxydants. Les conséquences de cette activité mitochondriale sont doubles et paradoxales. D'une part, la mitochondrie fournit à la cellule une source d'énergie importante puisque 36 molécules d'ATP à haut potentiel énergétique sont générées lors de la réduction de l'oxygène. Par contre, dans les conditions physiologiques, environ 0,4 à 4 % d'électrons s'échappent, réagissent directement avec l'oxygène dissous dans le cytoplasme et donnent naissance à des EOA. Celles-ci sont soit des radicaux libres comme l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), ou le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), soit des molécules comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou l'oxygène singulet (1O_2) (Delattre et al., 2005).

1. Définition

Le stress oxydant est le résultat des processus de multi-étapes causant par un déséquilibre dans la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants (enzymatique et non enzymatique) et menant aux dommages tissulaires conduisant en premier lieu à de nombreuses maladies et finalement à l'apoptose. (Lee et al., 2016).

2. Principale cible biologique des EOA

2.1 Les lipoprotéines

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes sur la formation de LDL oxydées, qui sera captée par des récepteurs spécifiques des macrophages. L'activité de ces récepteurs n'étant pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol, les macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses (rôle important dans les premières étapes de l'athérosclérose) (Nakajima et al., 2006). En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et

les complexes immuns peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro inflammatoires par les macrophages (**Saad et al., 2006**).

3. Pathologie associée au stress oxydant

3.1 Diabète

De nombreuses pathologies, impliquant le stress oxydant dans leur développement, ont été recensées. Outre les maladies cardio-vasculaires (oxydation des lipides) et le cancer (oxydation de l'ADN), c'est certainement dans le cadre du diabète (obésité, syndrome métabolique) que des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années. Plusieurs mécanismes pathogéniques conduisent à une augmentation du stress oxydant et semblent impliqués dans l'apparition des complications du diabète (**Defraigne, 2005; Vincent et Taylor, 2006**).

3.2 L'auto-oxydation du glucose

En présence de fer, le glucose s'oxyde, entraînant la génération d'EOA, mais aussi la production de la forme aldéhyde du glucose, le glyoxal. Cette molécule se fixe rapidement sur les protéines dans lesquelles apparaît un résidu carboxy méthyllysine (CML). Ce groupement capte facilement le cuivre, ce qui provoque le déclenchement de réactions de type Fenton avec production de radicaux libres : il s'ensuit une augmentation de la peroxydation lipidique (**Devaraj et al., 2001**). Ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi le diabète est souvent associé à des complications cardio-vasculaires.

4. Mettre en évidence un état de stress oxydant

A l'aide des marqueurs comme peroxydes lipidiques Ces marqueurs se répartissent selon quatre axes (**Defraigne et Limet, 1996; Dalle-Donne, 2006**).

- 1.** la détermination des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques;
- 2.** le dosage des oligo-éléments;
- 3.** la mesure des dommages oxydatifs au niveau des lipides, de l'ADN et des protéines;
- 4.** l'identification de sources génératrices de stress oxydant (inflammation, hyperglycémie, hyperhomo cystéinémie).

Parmi tous ces paramètres, pointons quelques analyses intéressantes

- ❖ **Rapport vitamine C / α -tocophérol.** ces deux antioxydants agissent en synergie et la valeur optimale du rapport doit être supérieure à 1,3. Des valeurs inférieures sont clairement associées avec un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires (**Gey, 1998**).

- ❖ **Rapport Cu/Zn.** à concentration élevée, le cuivre devient pro-oxydant et favorise la formation des EOA. A l'opposé, le zinc inhibe les réactions radicalaires induites par le cuivre. La mesure du rapport plasmatique Cu/Zn est donc un excellent marqueur du stress oxydant. De plus, il existe une corrélation positive étroite entre la valeur de ce rapport et le taux circulant de peroxydes lipidiques (**Pincemail et al., 2007**).

Chapitre 03:

Les nanoparticules d'oxyde d'Aluminium

II. Nanoparticules d'oxyde d'aluminium Al_2O_3 (Alumine)

1. Définition

Al_2O_3 ou alumine se réfère généralement au corindon. C'est un oxyde blanc. L'alumine a plusieurs phases telles que gamma, delta, thêta et alpha. Cependant, la phase alpha-alumine est la phase la plus stable thermodynamiquement. En général, l'alumine possède de nombreuses propriétés intéressantes, par exemple une dureté élevée, une stabilité élevée, une isolation élevée et une transparence (Hart, 1990).

L'alumine est également largement utilisée dans l'ignifuge, l'isolant de catalyseur, le revêtement protecteur de surface et les matériaux composites (Laachachi, 2009; Lach, 2011).

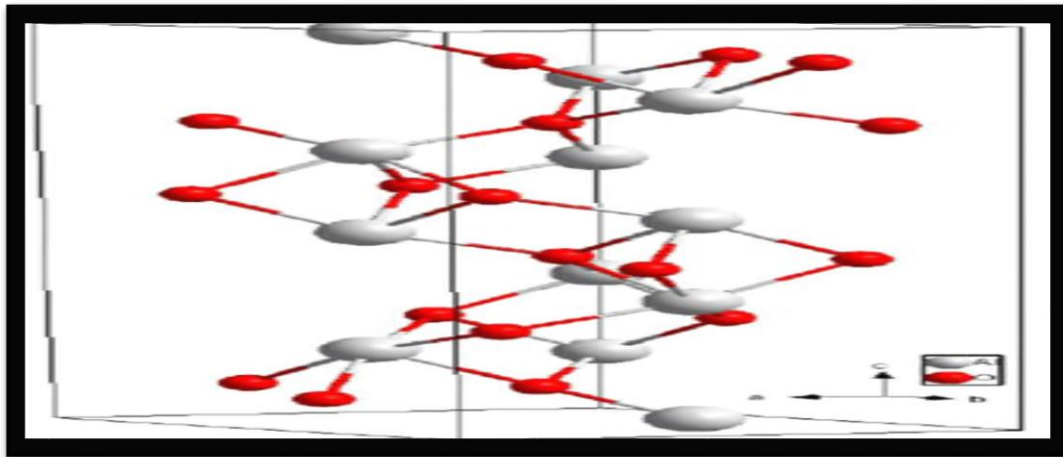


Figure 03. Maille élémentaire de l'alumine- α (Nicolas, 2007).

2.Extraction de l'alumine

2.1. Procédé Deville

Il est basé sur l'extraction de l'alumine contenu dans la bauxite par du carbonate de sodium. La première opération consiste à calciner à 1 200°C un mélange de bauxite broyée avec du carbonate de sodium et un peu de charbon. L'alumine se transforme en aluminat de sodium. L'oxyde de fer reste inchangé et la silice forme un silicate double. Par addition de soude (NaOH), il y a dissolution de l'aluminat de sodium alors que les autres composés restent sous forme solide. La quantité de soude utilisée dépend de la quantité de silice contenue dans le minerai. Par filtration, on sépare la liqueur d'aluminat de sodium des autres corps. On fait barboter du dioxyde de carbone gazeux dans la liqueur afin de précipiter de l'alumine hydratée et de reconstituer du carbonate de sodium. Ce dernier peut être réutilisé. L'alumine hydratée est ensuite calcinée pour donner de l'alumine. Ce procédé a été largement utilisé en France dans l'usine de Salindres jusqu'en 1923. En Grande-Bretagne et en Allemagne ce procédé a été utilisé jusqu'à la seconde guerre mondiale. (Baudart, 1955).

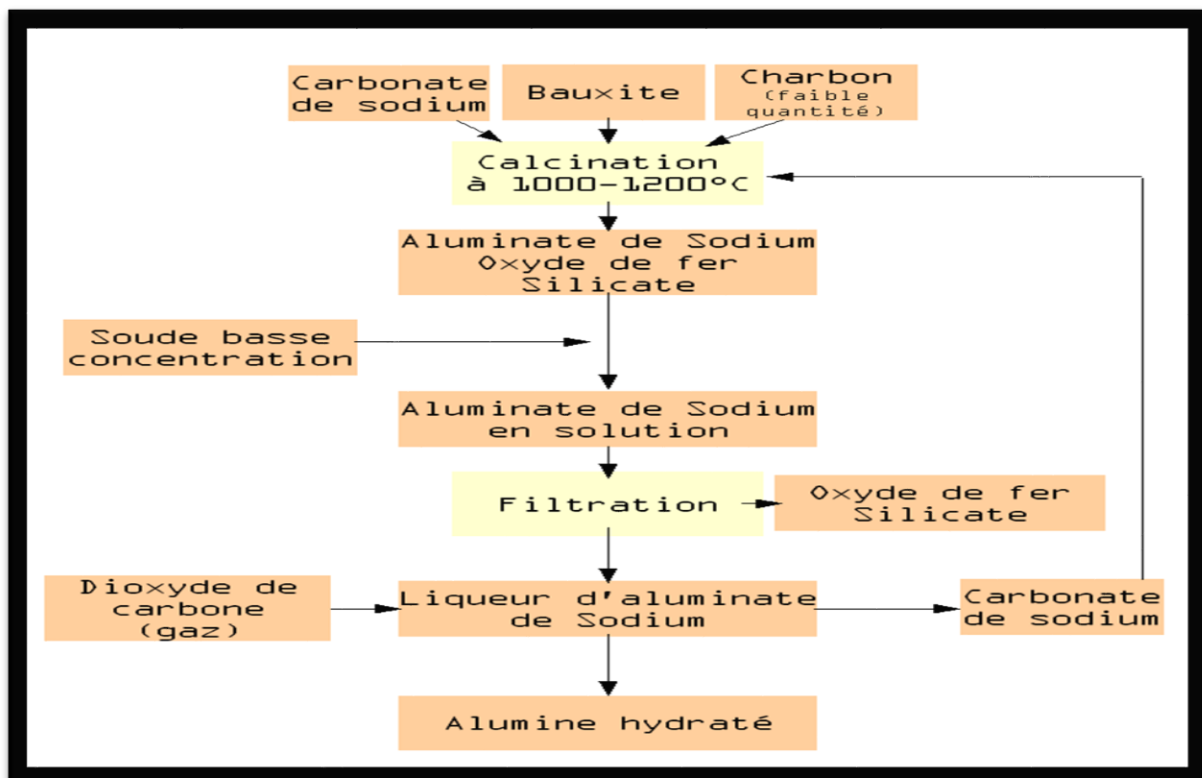
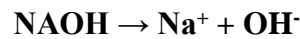


Figure 04. Le procede deville (Baudart, 1955).

2.2. Procédé Bayer

Il a été mis au point par Karl Josef Bayer en 1887. Il est basé sur la dissolution de l'alumine provenant de la bauxite par de la soude. Dans la bauxite, l'alumine est présente sous forme d'hydrate:

La soude est une base forte qui fournit des ions hydroxyde :



A chaud, la soude dissout l'alumine alors que les impuretés (oxyde de fer, silice, oxydes divers), restent insolubles.

Les réactions de dissolution sont les suivantes :

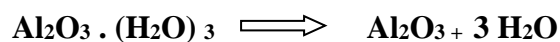


Pour être efficace, la décomposition demande la présence d'hydrate d'aluminium fraîchement extrait. Une partie de l'hydrate d'alumine produit est réutilisée dans le processus de production.

Les impuretés sont séparées de la liqueur d'alumine par décantation et filtration. En refroidissant et en diluant la liqueur, la réaction est inversée. Il y a précipitation d'un hydrate d'alumine.

Le tri hydrate d'alumine est calciné afin de produire de l'alumine

1050c°



La calcination permet donc au tri hydrate d'alumine de perdre ses 3 molécules d'eau pour devenir de l'alumine (un procédé toujours utilisé). Le démarrage est difficile. Il ne deviendra réellement viable qu'en 1907. Le passage des travaux de laboratoire à la réalisation industrielle pose pas mal de problèmes

En France, l'usine qui utilisera la première ce procédé est l'usine de Gardanne à partir de 1894. Karl Bayer viendra aider au démarrage de l'usine. Malgré sa présence, la production n'atteint pas les espérances (**Directiva, 1998**). Il faudra de nombreux perfectionnements avant d'obtenir les rendements espérés.

Le procédé Bayer détrônera les autres méthodes de production de l'alumine à partir de la bauxite. Il est toujours utilisé aujourd'hui (Olivier, 1994 ; Baudart, 1955).

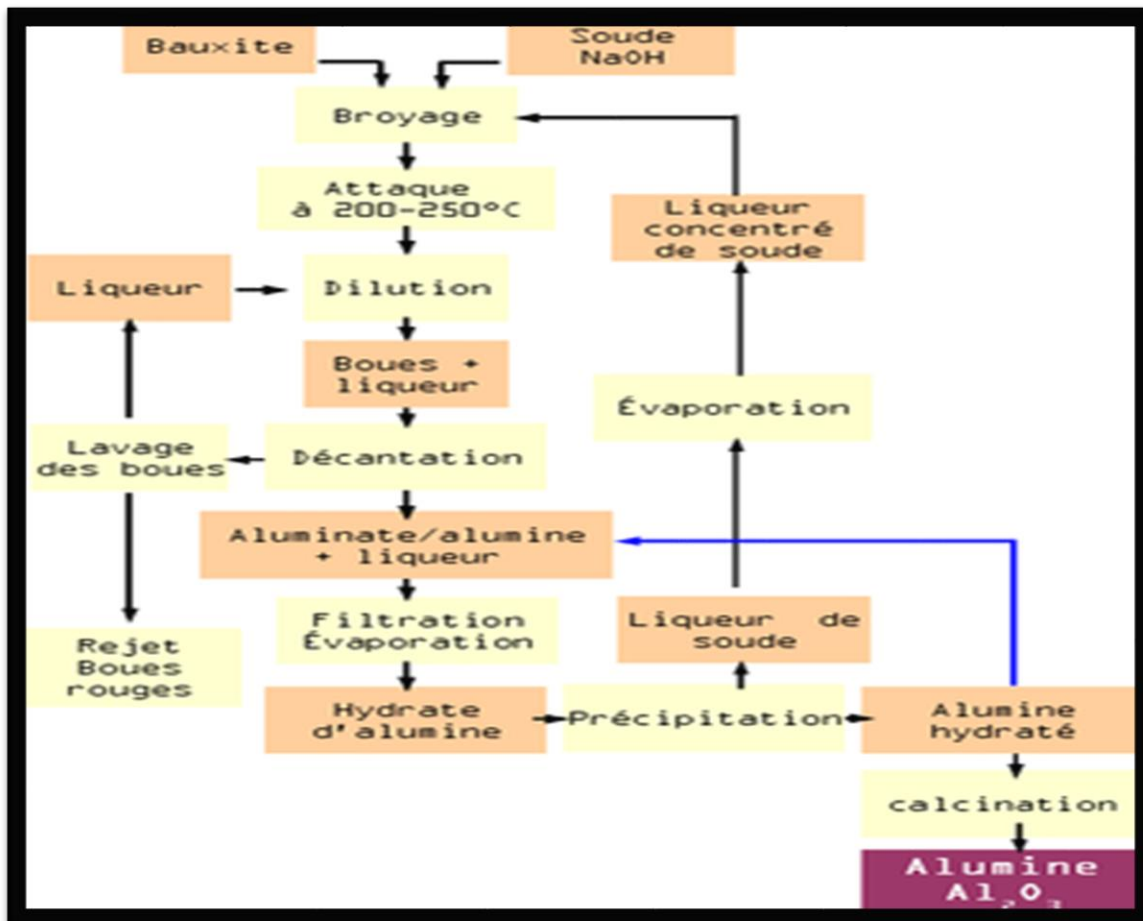


Figure 05. Procédé bayer (Olivier, 1994).

2. Propriétés physicochimique de l'alumine

L'alumine est un composé très dur : seul le diamant et quelques produits de synthèse ont une dureté supérieure. A température ambiante, elle est inattaquée par les composés chimiques courants. Elle fond à plus de 2000 °C (aluminium.hot.lu/alumine). L'alumine très pure peut être utilisée jusqu'à 1700°C. Elle est étanche aux gaz jusqu'à 1300°C).

La combinaison d'un coefficient thermique élevé, d'une faible dilatation thermique et d'une résistance élevée à la compression permet une bonne tenue aux chocs thermiques. On l'utilise donc comme matériau réfractaire, par exemple pour le revêtement de fours ou comme creusets, tubes et gaines de thermocouples soumis à des chocs thermiques. L'alumine offre

également une bonne isolation électrique à température élevée et une bonne résistance à l'usure, ce qui permet de l'utiliser comme matériau d'outillage (Petal, 1980).

Tableau 1. Propriétés de l'alumine

Propriétés	Valeurs
Propriétés physiques [4]	
- Masse volumique (g/cm ³)	3,9
- Poids moléculaire (g/mole)	102
-Température maximale d'utilisation sous air (°C)	1700-1800
Propriétés mécaniques [4] - Dureté	
- Coefficient de Poisson	9
- Résistance à la flexion	0,25
- Ténacité (Mpa.m ^{1/2})	380 2-3
Propriétés électriques [4]	
-Constante diélectrique	9-10
-Résistivité électrique à 20 °C (Ohm.cm)	> 10 ¹⁴
-Résistance diélectrique (kV/mm)	10-2
Propriétés thermiques [3]	
- Chaleur spécifique (J/K/kg)	-
Conductivité thermique	
- Point de fusion (°C)	2050
Résistances chimiques [03]	
-Acides concentrés	Bonne
- Acides – dilués	Bonne
- Alcalins	Bonne
- Halogènes	Bonne
- Métaux	

[3]. goodfellow.com/csp/active/static/F/Alumine.HTML

[4]. ceramic-center.com/alumine.php

4. Domaine d'utilisation

L'oxyde d'aluminium est utilisé comme adsorbant, déshydratant, comme charge pour peintures et vernis, et comme catalyseur pour les produits organiques. L'oxyde d'aluminium est largement utilisé dans la fabrication d'alliages, céramique, verre, isolants électriques et résistance (CSDS, 1989; DOSE, 1992).

5. Toxicité d'AL₂O₃

➤ Effets aigus

L'ingestion d'oxyde d'aluminium est rare et n'entraîne pas de problèmes toxicologiques; la plupart des expositions se font par inhalation. Aucune caractéristique suite à une inhalation aiguë n'a été signalée. (Nielsen et al., 1993).

➤ Effets chroniques

. Exposition oculaire

Dans une étude, la conjonctivite a été signalée significativement plus fréquemment chez les soudeurs d'aluminium (n = 25) que chez les témoins (Nielsen et al., 1993).

. Exposition cutanée

. Toxicité cutanée

Thériault et al (1980) ont décrit une augmentation du nombre de peau télangiectases sur la partie supérieure du torse des travailleurs d'une usine d'aluminium.

Il n'y avait pas de caractéristiques cliniques associées et l'agent causal était considéré comme un hydrocarbure ou un fluorure émis par l'aluminium réacteurs électrolytiques (Thériault et al., 1980).

Il y a des rapports de sensibilité de contact à l'aluminium mais c'est extrêmement rare. Les manifestations cutanées suivant l'oxyde d'aluminium topique sont rares. (Kotovirta et al., 1984).

. Inhalation**. Toxicité pulmonaire**

Dans une étude contrôlée des symptômes respiratoires chez 25 aluminiums les soudeurs Nielsen et al (1993) ont signalé une augmentation significative incidence de la pharyngite. Fait intéressant, les employés exposés à l'aluminium / l'oxyde d'aluminium pendant moins de 2 ans étaient plus susceptibles de ressentir ce symptôme, reflétant peut-être un "travailleur en bonne santé" sélection ou développement de la tolérance Exposition chronique à la poudre d'aluminium estampée (paillettes d'aluminium), produit par le meulage d'aluminium dur non fondu, peut causer pneumoconiose. Les premiers symptômes comprennent la dyspnée et la toux bien que chez certains patients, le premier indice de maladie respiratoire est la découverte des nodules miliaires répandus sur la radiographie pulmonaire (Sjögren et al., 1996). Fibrose pulmonaire possible.

. Toxicité osseuse

l'exposition professionnelle à l'aluminium et à l'oxyde d'aluminium nuire à la densité osseuse (Schmid et al., 1995).

.Cancérogénicité

Sur 521 travailleurs exposés à l'oxyde d'aluminium dans une fabrication d'abrasifs usine et suivi entre 1958 et 1983 (Edling et al., 1987). Ont trouvé pas d'augmentation significative de la morbidité ou de la mortalité par cancer

6. Toxicocinétiques d'Al₂O₃**A. Absorption**

L'absorption intestinale de l'aluminium et de son oxyde est améliorée par citrate (que l'on trouve fréquemment dans les formulations médicamenteuses effervescentes) et réduit par la silice. L'oxyde d'aluminium étant insoluble, il est mal absorbé après inhalation. (Elinder et al., 1991).

B. Distribution

Étant donné que l'oxyde d'aluminium est 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 la barrière hémato-encéphalique facilement. Les dix pour cent restants sont associés à des complexes de faible poids moléculaire, tels que le citrate, qui peut s'accumuler dans les tissus cérébraux. L'aluminium systématiquement absorbé est stocké principalement dans les os (jusqu'à 40 pour cent) et le foie. **(Elinder et al., 1991)**.

C. Excrétion

L'aluminium est principalement excrété par les reins et s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale **(Alfrey., 1980)**. Suivant inhalation professionnelle à long terme, travailleurs exposés à l'oxyde d'aluminium avec une fonction rénale normale peut 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)**.

7. Hépatotoxicité

Le foie est un organe vital important effectue près de 500 fonctions différents. Elles peuvent se résumer à grandes fonctions, l'une exocrine ou biliaire, l'autre endocrine ou métabolique.**(Jocelyne, 2011; Afyaa, 2016)**.

➤ **Fonction de détoxification**

Le foie joue un rôle crucial dans la détoxification des substances qui sont nuisibles pour le corps, notamment l'alcool, les drogues, les pesticides et les métaux lourds **(Duvoix et al., 2005)**. Les systèmes de détoxification assurent une biotransformation des substances étrangères pour diminuer leur lipophile, augmenter leur polarité et favoriser leur élimination **(Ferin et al., 1992)**.

➤ **Fonction immunitaire**

Le foie possède des cellules spéciales, capables de défendre l'organisme contre l'invasion microbienne. **(Aurousseau, 2002; Landsiedel et al., 2014)**.

➤ **Fonction biliaire**

Les cellules hépatiques sécrètent de 800 à 1000 ml de bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine **(Esterbauer, 1996)**.

Le surplus de bile est emmagasiné dans la vésicule biliaire. Les sous-produits provenant de la décomposition de drogues ou de substances toxiques transformées par le foie sont acheminés par la bile et éliminés du corps. Les cellules du foie transforment également l'hème des globules rouges en bilirubine. Si le foie est endommagé, la bilirubine peut s'accumuler dans le sang et ainsi causer un ictère (**Duvoix et al., 2005**).

➤ **Fonction de Stockage**

La capacité de stockage de foie est d'une grande importance car elle permet de fournir à l'organisme l'énergie nécessaire en dehors des périodes de repas apatrié de glucose (sous forme de glycogène) (**Duke et al., 2002; Highle et franciscus, 2004**).

➤ **Fonction endocrine**

Le foie permet l'hydroxylation du cholécalférol en calcidiol, forme active de la vitamine D. Aussi il effectue la synthèse de différentes hormones.

Fonctions métaboliques (Leverve, 2001; Huet et Fleurentin, 2013).

. **Métabolisme des glucides**

. **Métabolisme des lipides**

. **Métabolisme des protéines**

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments ou plantes...) et quelque soient les mécanismes mis en jeu, provoquer des dommages au foie (**Lahouel et al., 2016**). Ex. la stéatose, nécrose, cancer et cirrhose.

❖ **Stéatose**

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, se traduisant le plus souvent par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie. Un foie Stéatose contient plus de 50% de lipides (**Hougaard et al., 2010**).

❖ Nécrose

La nécrose (mode de mort cellulaire régulée) est un processus dégénératif qui intervient dans des cellules ayant subi des dommages physiques, chimiques ou osmotiques. La nécrose hépatique implique la mort des hépatocytes, elle peut être focale (Centro lobulaire médiane, ou périphérique) ou généralisée : c'est la plupart du temps une lésion aiguë (mort cellulaire ou tissulaire) (Chuto et Chaumet, 2009).

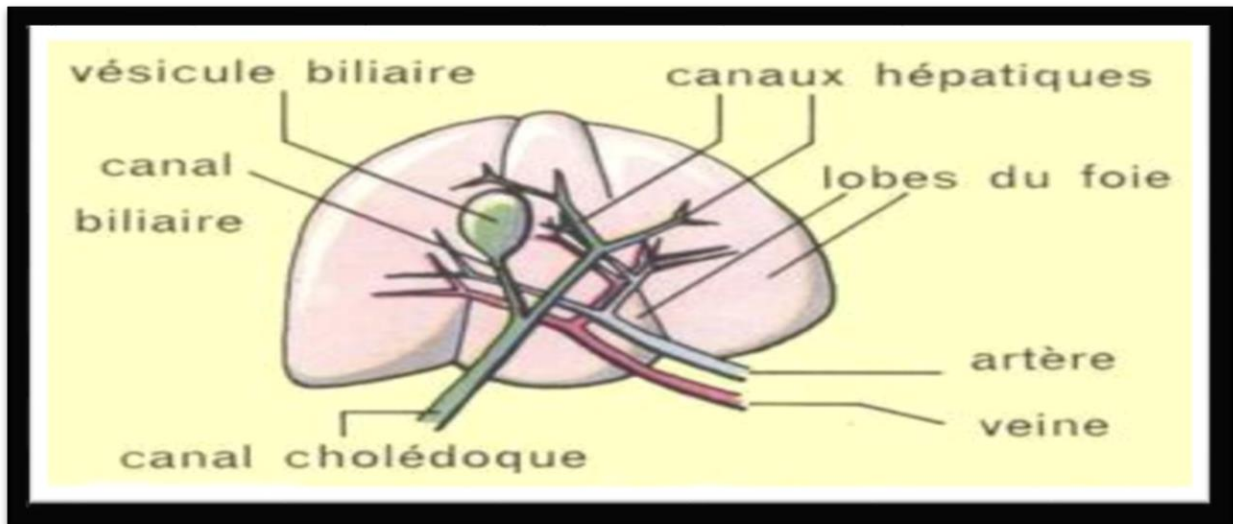


Figure 6. Schéma représentatif de foie (Faouzi *et al.*, 2014).

Partie 02:

Partie Partique

I. Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

Les expérimentations ont été effectuées au niveau de laboratoire de l'université Larbi Tébessi de Tébessa sur 30 rats blancs mâles de la souche Wistar, provenant de l'institut Pasteur (Centre d'élevages El Koubba, Alger). Les rats utilisée sont des rats males Wistar âgés de neuf semaines et ayant un poids corporel entre 200 et 250 g. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs, largement utilisés dans les recherches scientifiques.

Matériel chimique

Dans ce travail, nous avons utilisé :

- Produit d'oxyde d'Aluminium pour le traitement des rats sous forme solution avec l'eau distillé à deux dose de 5 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour pour le traitement du rats.

2. Méthode

2.1. Lotissement et traitement

a. Lotissement

Notre expérience est divisée en 3 lots les suivants

Lot n°1 : contient 10 rats comme témoin ne subit aucun traitement

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

Lot n°3 : contient 10 rats traités par Al_2O_3 en raison 50 ml/Kg par voie orale

Traitement

. Le traitement de notre expérimentation se déroule comme suivante : Après la période d'adaptation nous avons commencé le traitement. Nous pesons les rats chaque jour car ils ont traité selon leurs poids par voie orale à l'aide d'une micropipette variable de 100 à 1000 μ l.



Figure 07. Mode de Traitement des rats

b-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 (avant le traitement) à l'aide de balance électronique.



Figure 08. Mesure du poids des rats dans laboratoire

2.2. Sacrifice et prélèvement d'organes

Après 40 jours de traitement les rats de 3 lots ont été sacrifiés, les foies ont été rapidement prélevés après la dissection et rincés dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% puis pesées et conservées à température (-20°C), pour les dosages des différents paramètres .



Figure 09. Le sacrifice de rat

Les rats sacrifiés ont été pesés puis ouverts centralement pour le prélèvement des foies (figure09).

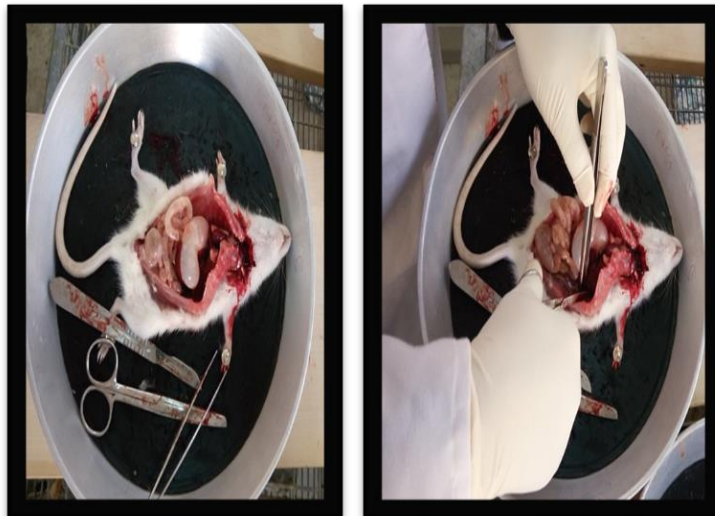


Figure 10. Prélèvement des foies

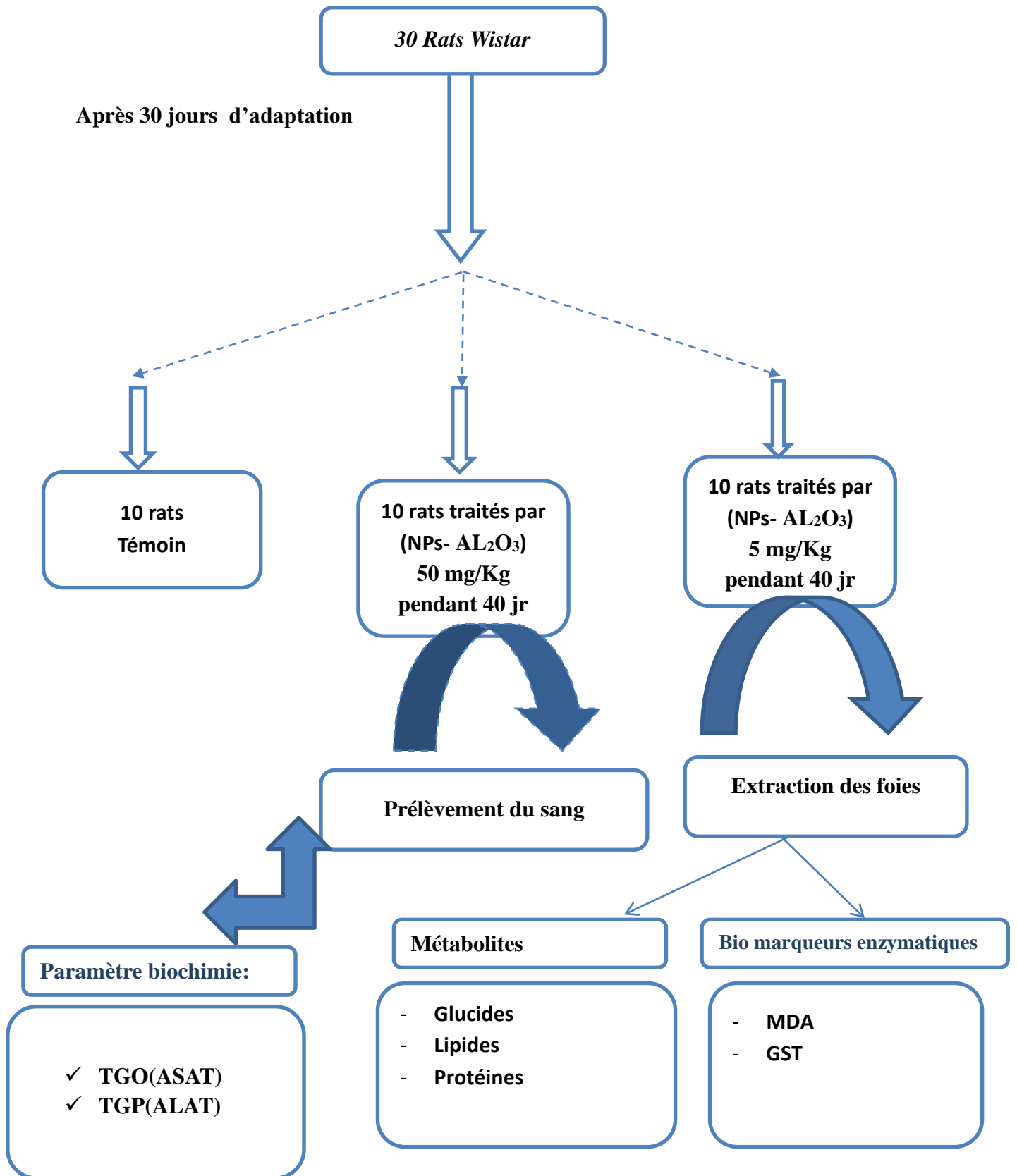


Figure11. Schéma récapitulatif du protocole expérimental

3. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques

3.1. Paramètres métaboliques

3.1.1. Extraction et dosage des métabolites

L'extraction des différents métabolites a été réalisée le procédé de (**Shibko et al., 1966**).et les principales étapes sont résumées dans la (figure 22) 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, 1976**).

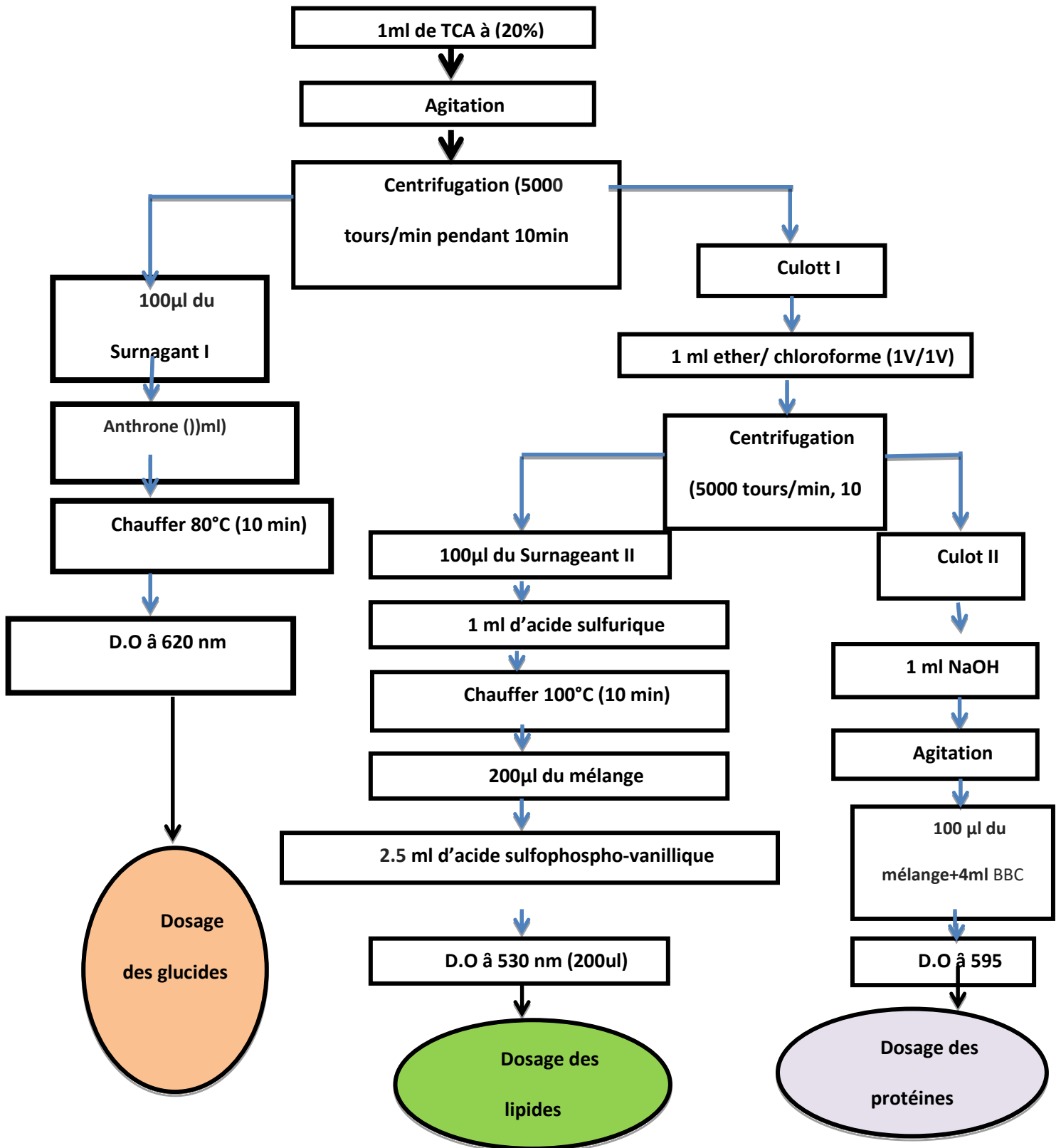


Figure 12. Méthodes d'extraction et dosage des principaux constituants biochimiques (glucides, lipides, protéines.)

3.2. Méthodes de dosage

3.2.1. Dosage des glucides totaux

Le dosage des glucides a été réalisé selon la méthode de **(Dubois, 1956)**. Cette méthode utilise l'anthrone comme réactif (150 mg d'anthrone, 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'anthrone.
- 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.

3.2.2. 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.

3.2.3. 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.

4. Paramètres du stress oxydative

Qui comprend des paramètres enzymatiques et non enzymatiques.

4.1. Bio marqueurs 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 (**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 ($Fd = 0.2083$).

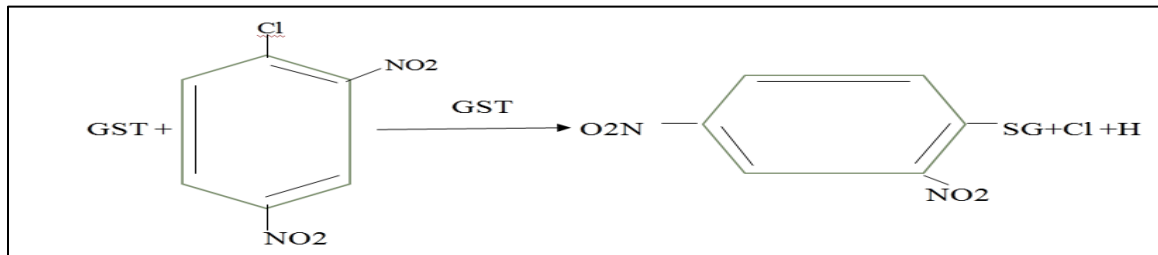
4.2. Biomarqueurs enzymatiques

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 :

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

- $\Delta \text{DO échantillon} - \Delta \text{DO blanc}$: moyenne des DO des échantillons par minute – moyenne des DO des Blancs par minute.
- ϵ : Coefficient d'extinction moléculaire du C-DNB, $\epsilon \text{ C-DNB} = 9.6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$
- **L**: Trajet optique de la cuve = 1cm.

5. Méthode d'étude biochimique

5.1. Dosage des transaminases

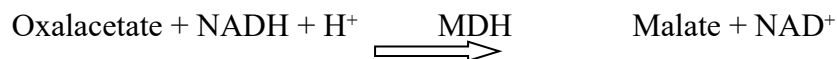
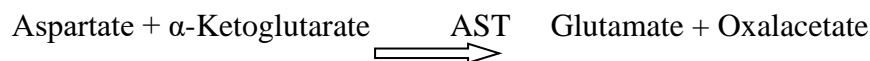
Les transaminases sont des enzymes contenues essentiellement dans le foie et les muscles, mais aussi les reins et le cœur.

5.1.1 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 aminotransférase (AST) formellement appelé le glutamate oxaloacétate (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amino de l'aspartate pour former cétoglutarate 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

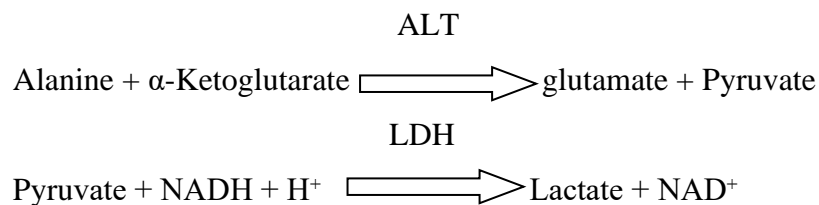
On fait la lecture de la densité optique à l'aide d'un spectrophotomètre à longueur d'onde de 340 nm.

✓ 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, 1995**).

✓ **Calculs :**

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

• **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 obtenus sont traités sous la forme de (moyenne ± écartype) et ensuite sont représenté 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)

6. Résultats

6.1 Paramètres de croissance

6.1.1 Action du Al₂O₃ 5mg/kg et Al₂O₃ 50mg/kg et sur la croissance corporelle chez les rats traités pendant 40 jours.

Nos résultats montrent une augmentation très hautement significative de poids corporels chez le lot traité par l'Al₂O₃ 5mg/kg et on enregistre une diminution non significative de poids corporel chez le groupe traité par l'Al₂O₃ 50 mg/kg comparant aux rats témoins.

Lots expérimental	Témoin	Al ₂ O ₃ (5mg/kg)	Al ₂ O ₃ (50mg/kg)
Poids corporelle (g)	159.58±0 .40	177.43±1 .66	156 .87±3.17
* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0.05$). ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.01$). *** : Différence très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.001$). P : Seuil de signification.			

Tableau02. Gain du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités et témoin durant 40 jours

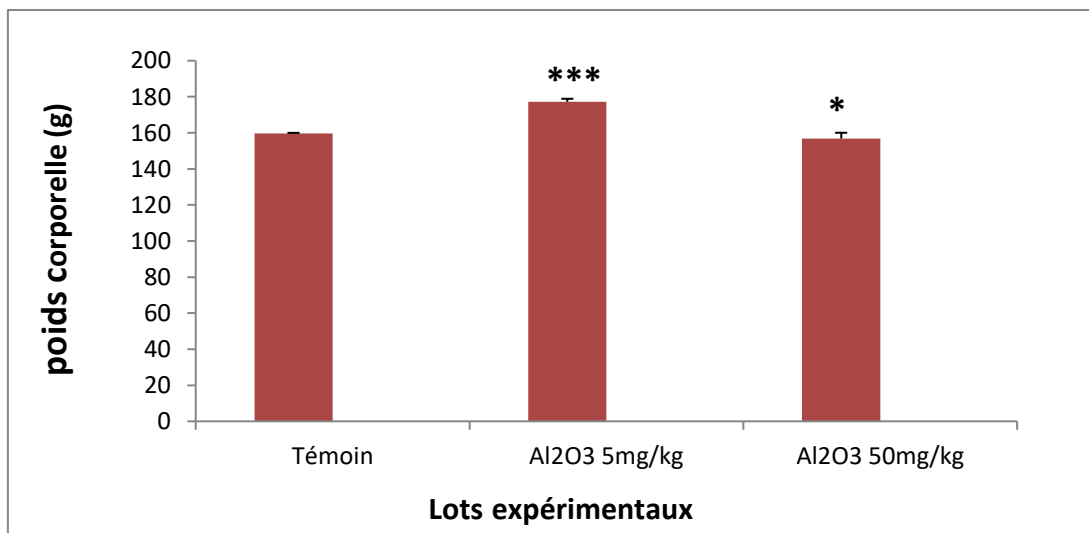


Figure 13. Gain du poids corporel (PC) chez les différents groupes traités et témoin durant 40 jours.

6.1.2. Action d'Al₂O₃ 5mg/kg et L'Al₂O₃ 50mg/kg et sur le poids relatifs du foie pendant 40 jours

Nous avons suivi l'évolution des poids absolus (PA) et relatifs (PR) du foie chez les rats témoins et les rats traités par le Al₂O₃.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une diminution très hautement significative du poids relatif de foie (-0.2%) chez le groupe traité par L'Al₂O₃50mg/kg à 145 g poids corporel comparant au groupe témoin, Tandis que, on enregistre une diminution hautement significative (-0.01%) chez le groupe traité parL'Al₂O₃5mg/kg comparant au groupe témoin (Tableau 03; figure 14)..

Lots expérimental	Témoin	Al₂O₃ 5mg/kg	Al₂O₃ 50mg/kg
poids relatifs de foie (%)	3.50±0.007	** 3.49±0.008	*** 3.31±0.004

Tableau 03. Variation de poids relatif du foie chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement.

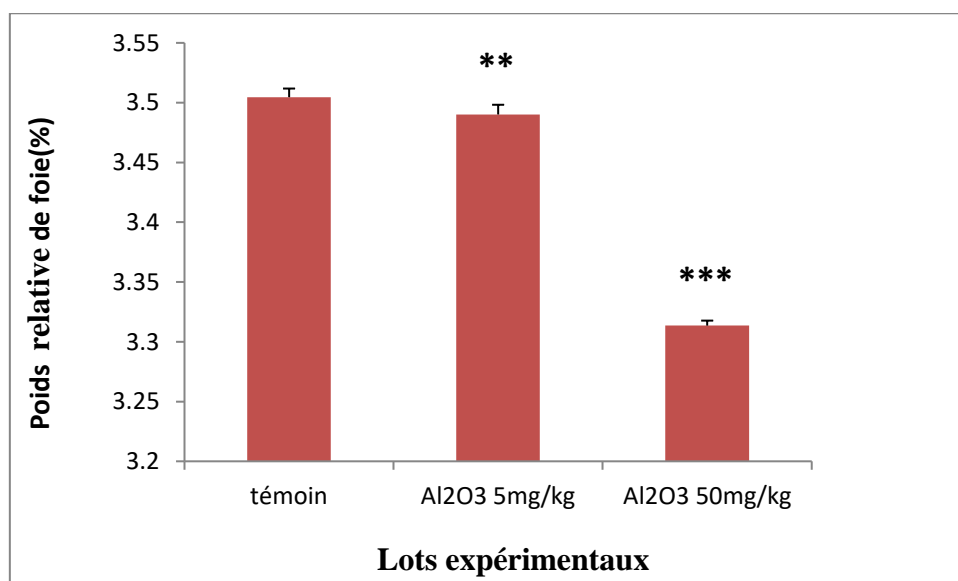


Figure 14. Evolution de poids relatif du foie (PRf) chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement.

6.2 Effet du l'Al₂O₃ sur les paramètres biochimiques dans le foie chez les rats

6.2.1 Effet sur le taux des glucides

Les résultats obtenus montrent une augmentation de la teneur hépatique en glucide avec une différence très hautement significative ($p < 0,001$) chez les rats traités par l'Al₂O₃ (50mg/kg) et d'une façon hautement Significative chez le lot traité par l'Al₂O₃ (50mg/kg) par rapport au témoin.

Lots expérimental	Témoin	Al ₂ O ₃ (5mg/kg)	Al ₂ O ₃ (50mg/kg)
Glucide (µg/g)	13.12±0.34	17.45±0.28 **	20.58±0.55 ***
* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0.05$). ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.01$). *** : Différence très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.001$). P : Seuil de signification.			

Tableau 04. Variation de taux des glucides hépatiques chez les différents lots expérimentaux.

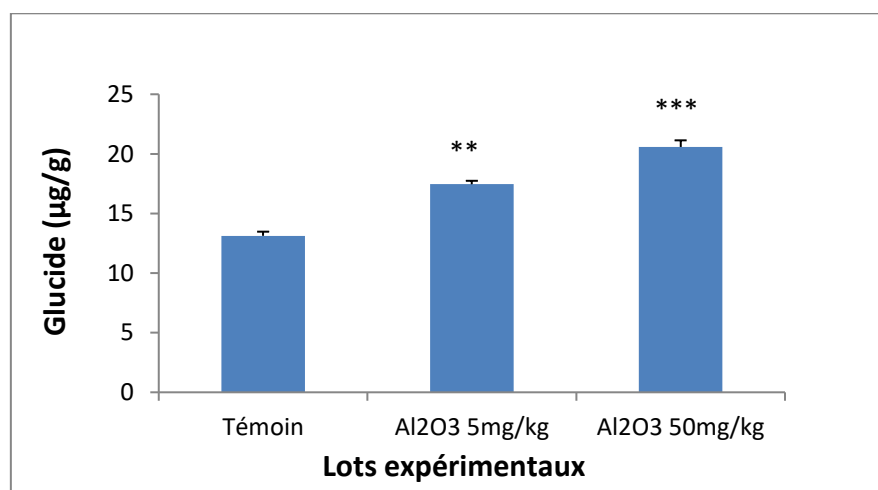


Figure 15. Variation du taux des Glucide (µg/g) chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement.

6.2.2 Effet sur le taux des lipides

Nous remarquons que le taux des lipides dans les lots traités par l'Al₂O₃ (5mg/kg) a diminué d'une façon significative par rapport aux lots témoins ; et nous remarquons une diminution très hautement significative chez les lots traités par l'Al₂O₃ (50mg/kg) par rapport au témoin.

Lots expérimental	Témoin	Al ₂ O ₃ (5mg/kg)	Al ₂ O ₃ (50mg/kg)
Lipides (µg/ml)	15.51±0.05	* 13.52±0.64	*** 8.58±0.62
* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0.05$). ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.01$). *** : Différence très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.001$). P : Seuil de signification.			

Tableau 05. Variation de taux des lipides hépatiques chez les rats dans les différents lots expérimentaux.

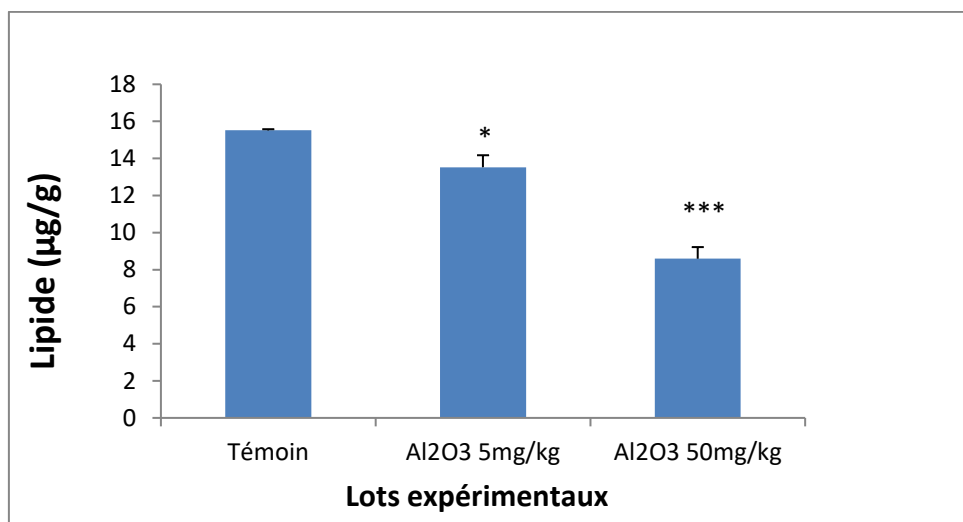


Figure 16. Variation de la teneur hépatique en lipide chez les rats témoins et traité par l'Al₂O₃.

6.2.3 Effet sur le taux des protéines

Les résultats présentés dans la **figure 17** et le **tableau 06** montrent que le taux des protéines hépatique des lots traités avec l'Al₂O₃ (50mg/kg) a augmenté d'une façon très hautement significative par rapport au témoin et nous remarquons une augmentation hautement significative chez les lots traités par l'Al₂O₃ (5mg/kg) par rapport aux témoins.

Lots expérimental	Témoin	Al ₂ O ₃ (5mg/kg)	Al ₂ O ₃ (50mg/kg)
Protéines (mg/g)	1.77±0,01	2.20±0,01 **	2.56±0,024 ***
* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0.05$). ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.01$). *** : Différence très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.001$). P : Seuil de signification.			

Tableau 06. Variation des taux de protéine hépatique des rats dans les différents lots expérimentaux.

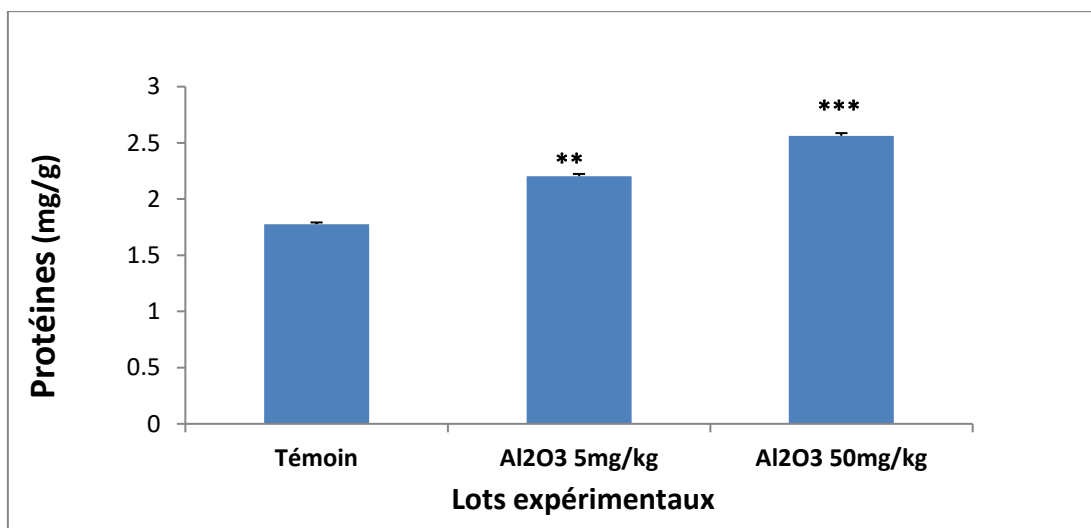


Figure 17. Variation des taux de protéine hépatique chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement.

6.3 Effet de l'Al₂O₃ sur les paramètres du stress oxydatif dans le foie chez les rats

6.3.1 Effet sur le taux de malondialdéhyde (MDA)

D'après les résultats présentés dans la **figure 18** et **tableau 07**. On observe une augmentation très hautement significative ($P=0.000$) du taux de MDA hépatique chez les rats traité par l'Al₂O₃ (50mg/kg) et une augmentation hautement significative chez les rats traité par l'Al₂O₃ (5mg/kg) par rapport aux témoins.

Lots expérimental	Témoin	Al ₂ O ₃ (5mg/kg)	Al ₂ O ₃ (50mg/kg)
MDA (µmol/mg de protéine)	1.47±0,05	2.20±0,07**	4.94±0,11***
* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0.05$). ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.01$). *** : Différence très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.001$). P : Seuil de signification.			

Tableau 07. Taux de MDA hépatique des rats dans les différents groupes expérimentaux.

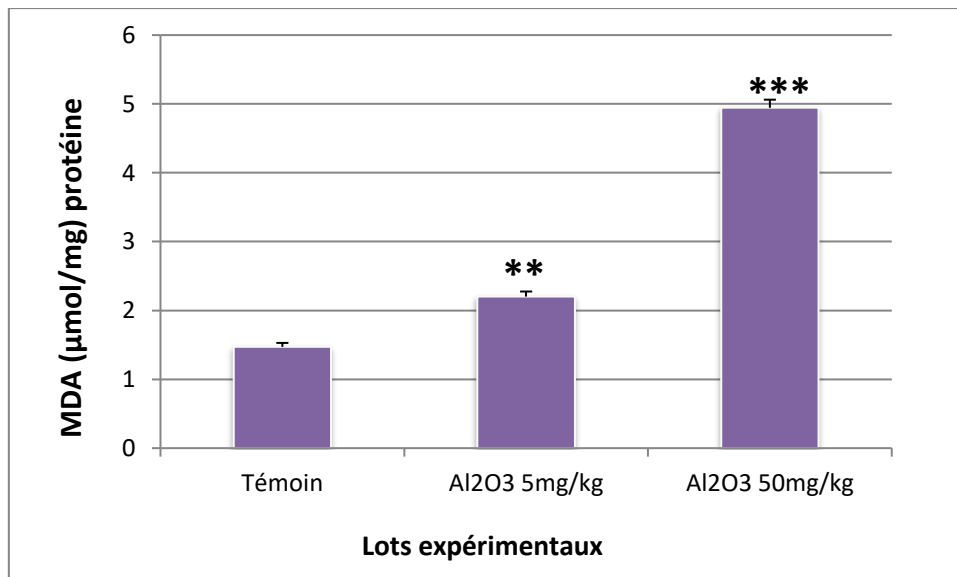


Figure 18. Variation du taux de MDA hépatique (µmol/mg de protéine) chez les rats témoins et traités après 40 jours.

6.3.2 Effet sur les variations de l'activité GST (Glutathion –S-transférase)

Nos résultats montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0.001$) de l'activité GST chez le lot traité par l' Al_2O_3 (50mg/kg) et une augmentation hautement significative de l'activité GST chez le lot traité par l' Al_2O_3 (5mg/kg) par rapport aux témoins..

Lots expérimental	Témoin	Al_2O_3 (5mg/kg)	Al_2O_3 (50mg/kg)
GST ($\mu\text{mol} / \text{min} / \text{mg}$ de protéine)	0.00407 \pm 0.0001	** 0.0051 \pm 0,0001	*** 0.0062 \pm 0.0001
* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0.05$). ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.01$). *** : Différence très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0.001$). P : Seuil de signification.			

Tableau 08. Activité enzymatique de GST hépatique des rats dans les différents groupes expérimentaux.

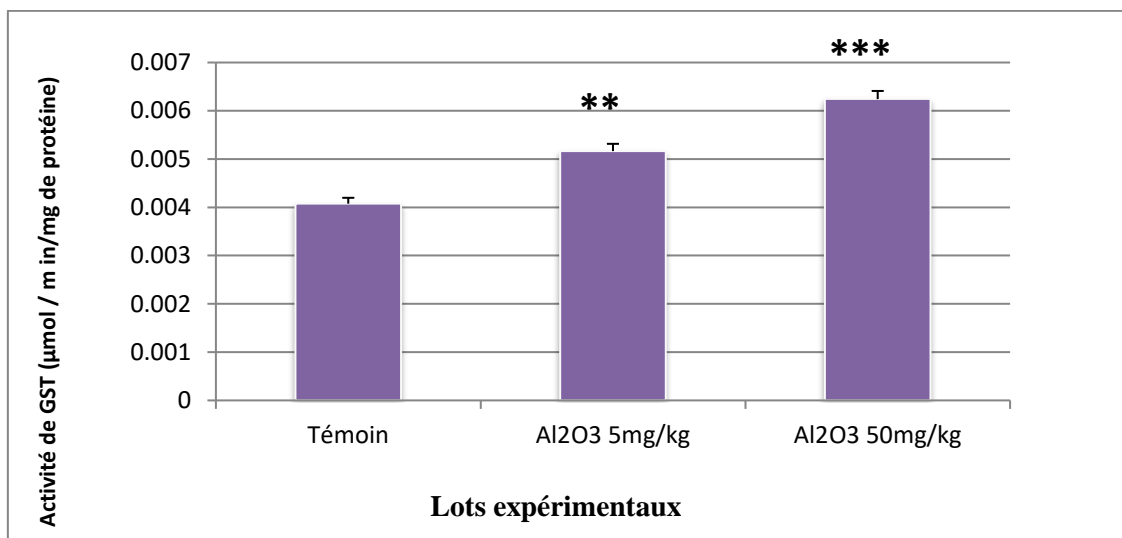


Figure 19. Activité enzymatique de GST hépatique chez les rats témoins et traités après 40 jours de traitement.

6.3.3 Variation du taux du TGO (UI/l) traités par l' (Al₂O₃-NPs) et témoin

Nos résultats signalent une augmentation de taux de TGO (UI/l).Chez les lots traités par l'Al₂O₃ par rapport aux témoins.

Lot expérimental	Témoin	Al ₂ O ₃ (5mg/kg)	Al ₂ O ₃ (50mg/kg)
Taux du TGO (UI/l)	77 ± 5.431	81.8 ±2.280	98 ± 1.870

Tableau 09 .Variation de le taux de TGO dans les différents lots expérimentaux (m± δ, n=5).

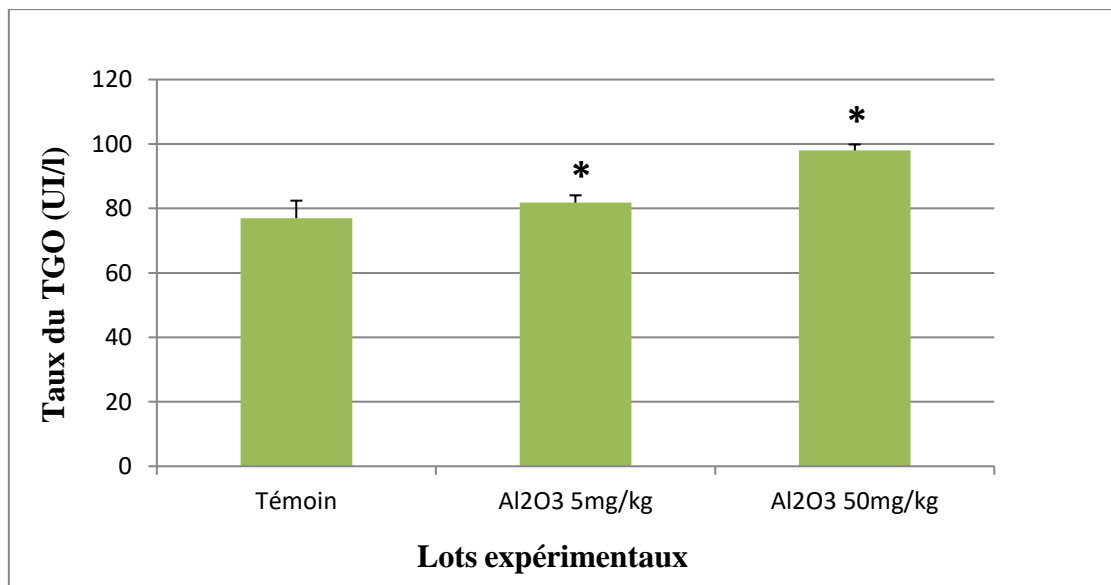


Figure 20. Les effets du l'Al₂O₃-NPs sur la concentration du taux de TGO.

6.3.4 Variation du taux du TGP (UI/l) traités par le (l'Al₂O₃-NPs)

Nos résultats signalent une augmentation significative du taux de TGP (UI/l).Chez les lots traités par l'Al₂O₃ par rapport aux témoins.

Lot expérimental	Témoin	Al ₂ O ₃ 5mg/kg)	Al ₂ O ₃ 50mg/kg
Taux du TGP (UI/l)	25.9 ± 2.355	31 ± 1	33 ± 0.790

Tableau 10. Variation du taux de TGP dans les différents lots expérimentaux ($m \pm \delta$, $n=5$).

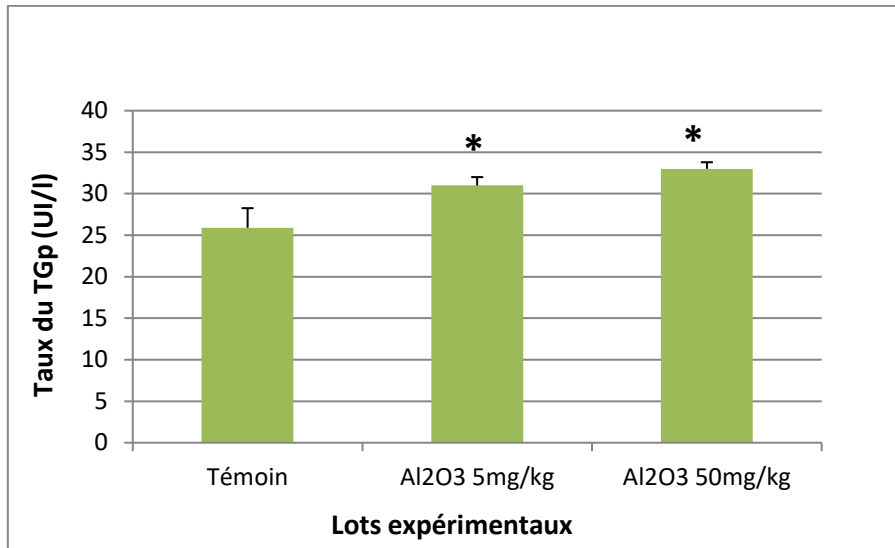


Figure 21. Les effets de l'Al₂O₃-NPs sur la concentration de la concentration de la TGP.

7. Discussion

Les nanoparticules ont des caractéristiques chimiques et physiques très spécifiques de taille, de forme qui facilite ces applications médicales et biologiques. Ce matériau est distribué dans tout le corps rapidement. Après injection par circulation et atteint tous les organes et tissus (**Berry et al., 2004**). Avant son application comme équipement de médicaments, les effets des nanoparticules sur l'environnement, la biocompatibilité et ses effets toxiques sur les êtres humains et les animaux devraient être évalués. Ces particules à cause de la taille réduite ont une superficie élevée et elles sont hautement réactives, c'est une raison importante pour ses effets toxiques (**Carlson et al., 2008**).

L'évaluation des effets néfastes de l'aluminium est réalisée en mesurant les paramètres biochimiques. (**Kowalczyk et al., 2004**).

Le foie est un des organes cibles et un site important d'accumulation des nanoparticules (**Cherukuri et al., 2006**).

En fait, le stress oxydant est le résultat des processus de multi-étapes causant par un déséquilibre dans la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants (enzymatique et non enzymatique) et menant aux dommages tissulaires conduisant en premier lieu à de nombreuses maladies et finalement à l'apoptose (**Lee Y.J et al., 2016**).

Les résultats de notre étude ont montré que le traitement oral, des rats Wistar par les nanoparticules d' Al_2O_3 entraîne une hépatotoxicité.

7.1. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur les paramètres de croissance

7.1.1 Action d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur la croissance corporelle chez les rats

Notre étude est réalisée par une expérimentation sur les rats pour voir l'effet d' Al_2O_3 comme agent stressant, notre expérimentation suggère que l'administration d' Al_2O_3 à faible dose Al_2O_3 5mg/kg montre une augmentation très hautement significative (+18,7) de poids corporels par rapport au groupe témoin, y compris que l'inhibition de la croissance dépendant de la concentration et le temps de croissance ; Mais on observe une diminution non significative de poids corporel chez le groupe traité par l' Al_2O_3 50 mg/kg comparant aux rats

témoins, qui se coïncide avec les résultats de (Berroukche et al., 2014). qui ont montré que l'exposition des rats au Cd a induit une diminution significative de leur poids corporel.

D'autres études ont également montré que le traitement par $AlCl_3$ a enregistré une diminution significative du gain de poids corporel, de la prise alimentaire et du ratio d'efficacité alimentaire% du groupe + ve par rapport au groupe témoin sain. À cet égard, Domingo (1987) a trouvé une diminution significative du gain de poids corporel associée à une diminution de la consommation alimentaire à 260 mg d'aluminium par kg de poids corporel par jour.

7.1.2 Action d' Al_2O_3 sur le poids relatifs du foie

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une diminution très hautement significative du poids relatif de foie(-0.2%) chez le groupe traité par le Al_2O_3 50 mg/kg et une diminution hautement significative du poids relatif de foie(-0.2%) chez le groupe traité par le Al_2O_3 5mg/kg comparant au groupe témoin cette diminution est probablement due à la dégradation des cellules hépatiques et l'activation de l'excrétion des lipides ceci est confirmé par (Jinyuan et al., 2011). qui montre qu'il existe des effets néfastes évidents pour le poisson-zèbre, y compris l'inhibition de la croissance dépendant de la concentration et le temps de croissance et de diminuer le ratio du poids du foie du poisson zèbre par l'effet de nanoparticules de dioxyde de titane.

Et aussi les travaux de (Carlson et al., 2008). Qui ont trouvé que les nanoparticules TiO_2 augmentent la libération des molécules réactives d'oxygène et provoquent l'oxydation accrue des protéines qui causent la mort cellulaire ou réduisant ainsi les cellules.

7.2. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur les métabolites au niveau du foie.

7.2.1 Effet sur le teneur des lipides

Nos résultats révèlent une diminution des lipides hépatiques chez les rats traités par l' Al_2O_3 par rapport aux témoins, cette diminution peut s'expliquer par la dégradation des lipides hépatiques par l'activation de la peroxydation lipidique, cette voie stimulé par des radicaux libres en cas de stress oxydative générée par l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3)notre résultat confirmé par le résultat de dosage du MDA dans le foie (augmentation très hautement significative) chez le groupe traité par l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) et cela a été démontré

par celui de (Grara, 2011). qui a rapporté la diminution du taux de lipide en fonction des concentrations croissantes de cadmium. Selon (Aurousseau, 2002). Les radicaux oxygénés libres sont toxiques via la dégradation des lipides.

7.2.2 Effet sur le teneur des protéines

L'analyse des résultats a montré une augmentation hautement significative des protéines hépatiques chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3 50mg/kg) Et une augmentation hautement significative chez les rats traités par l' Al_2O_3 5mg/kg par rapport aux témoins.

On peut expliquer cette augmentation par le fait que l'oxyde d'aluminium a stimulé l'apparition des protéines de stress (ou protéines de résistances). Où ils peuvent agir avec les groupements thiols (-SH) des protéines hépatiques et réduit le métabolisme de ces substances, donc favorisé le stockage pour la deuxième voie de métabolisme.

Aussi notre hypothèse est que l'augmentation du taux de protéines totales pourrait être liée au déclenchement du processus de détoxification mis en jeu par ce système de régulation qui se compose d'enzyme, des protéines et de molécules anti oxydantes (Nzengue, 2008). Ce qui concorde a ceux de (Marisela et al., 2003). et (Aounallahet, 2015). qui ont trouvé une augmentation du taux des protéines et avec les études de (Nzengue Y. 2008). qui ont exposé les rats wistar à trois doses par des nanoparticules dioxyde de titane (TiO_2) et ZnO par inhalation, qui ont montré une augmentation par rapport au témoin. Et qui est en concorde aussi avec les travaux de (Oberdorster et jodi, 1994). Qui ont mis en évidence une augmentation très hautement significative du taux de protéines totales sous l'effet d'un stress chimique chez des modèles biologiques différents (têtards, protistes ciliés, lapins).

7.2.3 Effet sur le teneur des glucides

Les glucides sont présents dans l'organisme sous différentes formes, la forme la plus courante est le glucose, obtenu à partir des sucres simples ou complexes apportés par l'alimentation, ils servent de carburant rapidement utilisable par les organes (Esterbauer et al., 1992). De plus, les glucides sont une source primaire et immédiate d'énergie (Albert et al., 1986).

Les résultats obtenus montrent une augmentation de la teneur hépatique en glucide avec une différence très hautement significative ($P \leq 0.001$) chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium par rapport au témoin, qui est en concorde avec les travaux de (Aounallahet, 2015). Qui ont trouvé une augmentation très hautement significative de taux des glucides hépatiques chez les rats traités expliqué par l'effet inhibiteur de cadmium sur l'activité enzymatique.

On peut expliquer cette augmentation par l'inhibition enzymatique provoquée par le l'oxyde d'aluminium qui se traduit par une préservation de l'énergie. Dans les conditions de stress, les réserves de glucides sont épuisées pour satisfaire les demandes énergétiques. Ces résultats rejoignent ceux (El-Wakil et Radwan, 1991).

Cette augmentation est probablement justifiée aussi par l'effet direct sur l'Hexokinase, enzyme responsable de la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate et le déclenchement du métabolisme du glucose, est une enzyme principale chez les mammifères. Les iso enzymes de l'hexokinase existent chez tous les groupes du règne animal ; chez la moule marine du genre *Mytilus*, l'activité de l'hexokinase et son rôle clé dans le métabolisme du glucose ont été identifiés dans différents tissus (Canesi et al., 1998).

7.3. Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) sur les paramètres du stress oxydant dans le foie chez les rats

7.3.1 Effet sur le taux de malondialdéhyde (MDA)

Une production excessive de ROS brise l'équilibre du système oxydant / antioxydant, entraînant une peroxydation lipidique et une apoptose cellulaire. Ce processus peut contribuer à une diminution de l'activité des enzymes antioxydants telles que la SOD, la CAT et GSH-Px, ainsi que des antioxydants non enzymatiques comme le glutathion (GSH) (Liu et al., 2010).

Le MDA est un marqueur généré secondairement après la peroxydation lipidique provoquée par une altération de la membrane plasmique à travers l'attaque des acides gras polyinsaturés. Cette lipopéroxydation membranaire semble dépendre de l'organe qui accumule plus de métal (Ferrat et al., 2003).

La peroxydation lipidique est suivie d'un changement structural des membranes biologiques (**Bebianno et al., 2005**). Ou d'autres éléments contenant des lipides (**Al-Mutairi et al., 2007**).

D'après les résultats présentés. On observe une augmentation très hautement significative ($P=0.000$) du taux de MDA hépatique chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3), cette dernière est en accord avec (**Kehili et al., 2017**). Qui montre que le cadmium provoque un effet hépatotoxique ainsi qu'une perturbation du profil lipidique. Cette action pro-oxydante a été montrée aussi par une augmentation du taux de MDA. Cette augmentation nous a confirmé que l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) a altéré les contenus de la membrane plasmique des hépatocytes en lipides confirmant ainsi le taux réduit des lipides dans nos résultats.

7.3.2 Effet sur les variations de l'activité GST (Glutathion –S-transférase)

Le glutathion S-transférase (GST), joue un rôle important dans la désintoxication des xénobiotiques et/ou dans la protection contre des métabolites nocifs (enzyme de la phase 2 de la conjugaison) générés après la dégradation des macromolécules comme la peroxydation lipidique suite à leur exposition au stress oxydant (**Jansen et al., 2005**).

Nos résultats montrent une augmentation très hautement significative ($p \leq 0.001$) de l'activité GST chez le lot traité par l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) par rapport aux témoins à cause de l'induction enzymatique provoquée, des études similaires (**Saad et al., 2011**). Ont révélé une induction de la GST chez le rat par l'effet du stress oxydant induit par l'acétate de plomb sur le système enzymatique du glutathion.

7.3.3 Variation du taux du TGP et TGP (UI/l) traités par le (Al_2O_3 -NPs)

L'aluminium a le potentiel d'être toxique pour les humains et les animaux. Il a été inclus dans la liste prioritaire des substances dangereuses identifiées par l'Agence pour les substances toxiques et le registre des maladies (**Atsdr, 2007**)

On a pu observer que les valeurs moyennes des enzymes sériques AST, ALT et ALP dans le groupe témoin positif ont augmenté de manière significative par rapport au groupe témoin sain. À cet égard, des changements moléculaires tels que des dommages à l'ADN et la

suppression ou l'expression de gènes peuvent se produire dans les cellules hépatiques lorsque l'animal modèle est exposé à des matières toxiques (**Burham, 2006**).

Conclusion

Dans ce travail expérimental ; l'administration d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) à deux doses différentes (5mg/kg ,50mg/kg) du poids corporel, par gavage orale chez les rats males Wistar pendant 40 jours de traitement. Et à en juger par les résultats obtenus à cette molécule de nanoparticules d'oxyde d'aluminium négativement affecter la machine défensive de l'organisme.

L'administration de l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) provoque:

Des perturbations au niveau des métabolites et les biomarqueurs du stress oxydatif par :

- ✓ Une diminution très hautement significative du poids relatif de foie
- ✓ Une augmentation très hautement significative de taux de glucide hépatique.
- ✓ Une diminution significative de taux de lipide hépatique.
- ✓ Une augmentation très hautement significative de taux de protéine hépatique.
- ✓ Une augmentation très hautement significative du taux de MDA dans le foie
- ✓ Une augmentation très hautement significative de l'activité GST
- ✓ Une augmentation de taux de TGO et TGP.

Nôtres résultats montrent aussi :

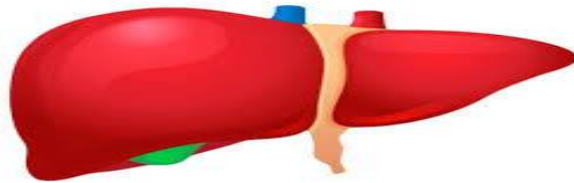
Une perturbation du poids corporel pendant la période du traitement

- Augmentation très hautement significative de poids corporels chez le lot traité par l' Al_2O_3 5mg/kg et une diminution non significative de poids corporel chez le groupe traité par l' Al_2O_3 50 mg/kg

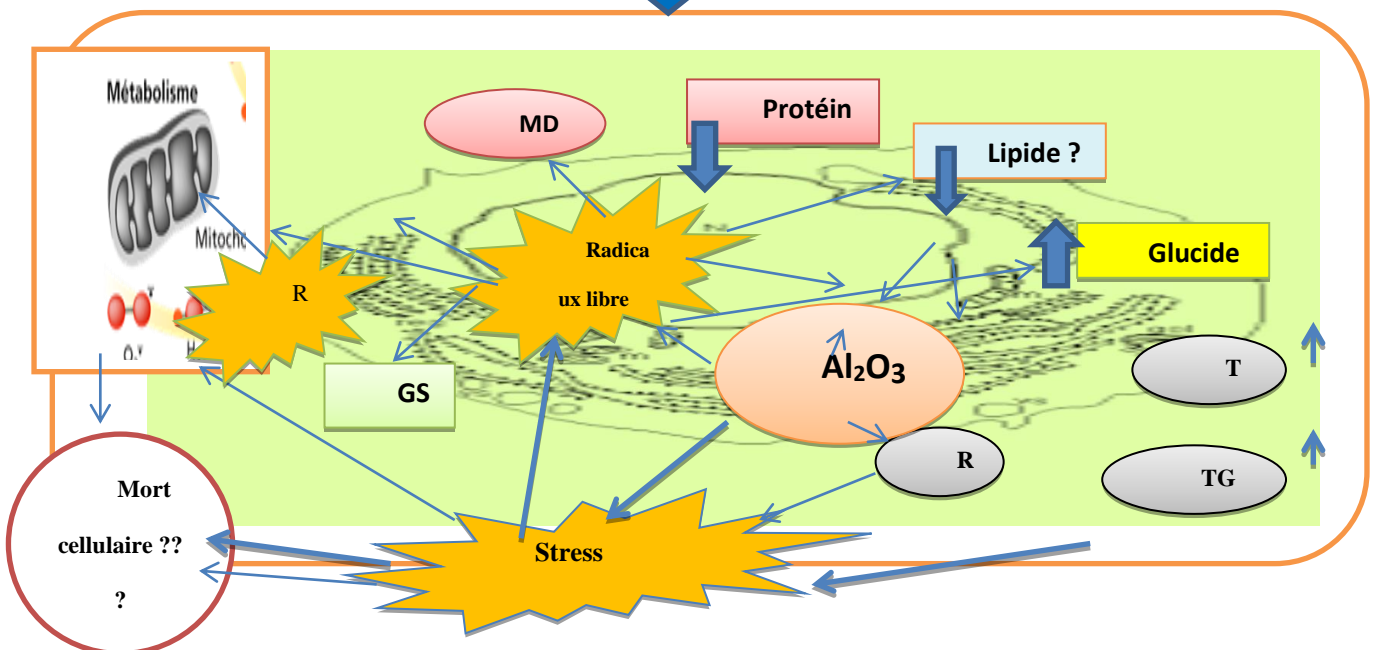
Traitement

Al_2O_3

Toxicité



Cellule Hépatique





Alfrey AC, Hegg A, Craswell P.1980. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. Am J Clin Nutr. Jul;33(7):1509-16. doi: 10.1093/ajcn/33.7.1509. PMID: 7395774.

Afyaa S, Nasir, Haider S, Jaffat.2016. Protective role of turmeric extract (*Curcuma longa*) in the lipid profile and activity of antioxidant in the male rats treated by lithium carbonate. International Journal of Pharm Tech Research. (9).Pp: 98-105.

Aggarwal B.B, Kumar A, Aggarwal M.S.2004.Curcumin derived from turmeric (*Curcuma longa*). A spice for all seasons. Phyto-pharmaceuticals in Cancer Chemoprevention, Informa Health care. P: 349-87.

A. C. Dillon, A. H. Mahan, R, Deshpande, P. A. Parilla, K. M. Jones, et S.-H. Lee.2008. “Metal oxide nanoparticles for improved electrochromic and lithium-ion battery technologies,” Thin Solid Films, vol. 516, no. 5, pp. 794–797,

Aurousseau B. 2002.Les radicaux libres dans l’organisme des animaux : Conséquences sur la reproduction et la physiologie et la qualité de leurs produits Badji Mokhtar Annaba. INRA Prod. Anim. 15(1). p: 67-82.

Aounallahet Aouachia. 2015.Ransport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: an absorption and fluorescence spectroscopic study.

Al-Mutairi D.A, Craik J.D, Batinic-Haberle I, Benov L.T. 2007. Induction of oxidative cell damage by phototreatment with zincmeta N-methylpyridylporphyrin. Free radical research. (41). p: 89-96.

B

Buseck P.R, Pósfai M. 1999. Airborne minerals and related aerosol particles: Effects on climate and the environment. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(7).Pp3372- 3379.

Buzea C, Pacheco I, Robbie K. 2007. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. Biointerphases.2(4). Pp MR17-MR71.

Berry C.C, Wells S, Charles S, Aitchison G, Curtis A. S.G. 2004. Cell response to dextran-derivatisedironoxide nanoparticles post internalization. Biomaterials, 25(23).p:5405-5413.

Berroukche A, Slimani M, Kahloula K, Kafi H, Cheikh A. 2014. Evaluation de l’activité du cadmium, en présence du zinc, sur les structures des tissus régulateurs du métabolisme chez le rat Wistar.International Journal of Biological and Chemical Sciences. (8). p: 4.

Bebianno M.J, Company R, Serafim A, Cosson R.P, Fiala-Medoni A. 2005. Antioxidant systems and lipid peroxidation in *Bathy-modiolus azoricus* from Mid-Atlantic Ridge hydrothermal vent fields. *Aquat.Toxicol.* (75).p: 354–373.

Burham. 2006.: Molecular basis for adaptive responses during chemically induced hepatotoxicity. *Toxicol. Sci.*, **89**: 349-351.

C

Chang X, Zhang Y, Tang M, Wang B. 2013. Health effects of exposure to nano-TiO₂: a metaanalysis of experimental studies. *Nanoscale Res Lett* .(8). P: 51.

Chuto G, Chaumet-Riffaud P. 2009. Le groupe oncologie de la société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire. *Les nanoparticules.* P : 371-375.

Carlson C, Hussain S. M, Schrand, a M, Bray dich-Stolle, L. K, Hess, K. L, Jones R. L, Schlager, J. J. 2008. Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size dependent generation of reactive oxygen species. *The Journal of Physical Chemistry*, 112: 13608–13619.

Cherukuri P, Gannon C.J, Leeuw T.K, Schmidt H.K, Smalley R.E. 2006. Mammalian pharmacokinetics of carbon nanotubes using intrinsic near-infrared fluorescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (103).p : 18882-18886.

Carlson C, Hussain, S. M, Schrand, a M, Bray dich-Stolle, L. K., Hess, K. L, Jones R. L, Schlager, J. J. 2008. Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size dependent generation of reactive oxygen species. *The Journal of Physical Chemistry*, 112: 13608–13619.

Canesi L, Ciaccia C, Piccolib G, Stocchib V, Viarengo A, Gallo G. 1998. In vitro and in vivo effects of heavy metals on mussel digestive gland hexo kinase activity: the role of glutathione. p: 261–268.

D

Directiva. 1998. relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano, **Diario** oficial de las comunidades europeas

Defraigne J-O. 2005.— Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ? *Rev Med Liege*, 60, 472-478.

Devaraj S, Hirany Sh, Burk R, 2001. — Divergence between LDL oxidative susceptibility and urinary F₂-isoprostanes as measures of oxidative stress in type 2 diabetes. *Clin Chem*, 47, 1974-1979.

Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, 2006. — Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem, 52, 601-623. 1

Duke J. A, Bogenschutz-Godwin M. J, Du -Cellier J, Duke P. 2002. A. K. CRC Handbook of Medicinal Spices.

E

Edling, C, Anjou , CG, Axelson, O. 1987. Mortality among personnel exposed to diesel exhaust. Int. Arch Occup Environ Health 59, 559–565

Esterbauer H. 1996. Estimation of peroxidative damage. A critical review. Pathol Biol (Paris). 44(1).p:25-28.

Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. 1992. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL.p :341-349

El-Wakil H.B, Radwan M.A. 1991. Biochemical studies on the terrestrial snail Eobaniavermiculata (Muller) treated with some pesticides. J.Environ.sci.Health. p: 26.

F

Faouzi H, Bouabellou A, Bouachiba Y, Kermiche F. 2014. Propriétés structurales, optiques et électriques des couches minces de TiO₂ dopé Cu obtenues par voie Sol-gel, Afrique Science. (10) .p :10.

Ferin J, Oberdorster G, Penney D.P. 1992. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. Am J Respir Cell Molec Biol.6 (5) .p: 535-542.

Ferrat L, Pergent M. C, Roméo M. 2003. Assessment of the use of biomarks in aquatic plants for the evaluation of environmental quality: Application to sea grasses. Aquatic. Toxicol.(65). p: 187-207.

G

G.A. Baudart . 1955. "Histoire française de l'alumine". Revue de l'aluminium. 217: 35).

Gey KF. 1998. — Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. Biofactors, 7, 113-174.

Grara N. 2011. Evaluation de la toxicité de certains polluants industriels sur un animal bioaccumulateur (gasteropode Helix aspersa): Cas des métaux .Thèse de doctorat de Université d'Annaba. p : 91.

H

Herve-bazin b. 2007.- Les nanoparticules. Un enjeu majeur pour la santé au travail ? .- Lavoisier, .- 700 p.

Highle Y. L , franciscus A. 2004. Introduction au foie. HCSP publications version. P :145-148.

Huet M, Fleurentin J. 2013.Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements? Hegel.3 (4).P : 268-281. [16]. I.P.A.I. Technical Note n01, 1980, Edited by C.E. Ransley, "environmental Committee

J

Jocelyn C.2011. Gènes, environnement et cancérogenèse. UdS/Faculté de Médecine/EA .p:4438.;

Jinyuan C.XiaDongY, XinMeirong Z. 2011. Effects of titanium dioxide nano-particles on growth and some histological parameters of zebrafish (*Danio rerio*) after a long-term exposure. *Aquatic Toxicology*. (101). p: 493-499.

Jansen P.C.M, Grubben G.J.H, Cardon D. 2005. Ressources végétales de l'Afrique tropicale. Colorants et tanins. Wageningen .Pays-Bas : PROTA. P :238.

K

Kotovirta ML, Salo OP, Visa-Tolvanen K. 1984. Contact sensitivity to aluminum. *Contact Dermatitis*. Aug;11(2):135. doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00955.x. PMID: 6488779.

Kishore Kumar, abita Baruwati, Sunkara V. Manorama. 2006. Hydrothermal synthesis of highly crystalline ZnO nanoparticles: A competitive sensor for LPG and EtOH, *Sensors and Actuators B: Chemical*, Volume 119, Issue 2

K. Schmid, J. Angerer, S. Letzel, G. Sturm, G. Lehnert.1995. Use of bone mineral content determination by X-ray absorptiometry in the evaluation of osteodystrophy among workers exposed to aluminium powders, *Science of The Total Environment*, Volume 163, Issues 1–3, Pages 147-151,

Kowalczyk E, Kopff A, Kedziora J, Blaszczyk J, Kopff M, Niedworok J, Fijalkowski P. 2004. *Pol. J. Environ. Stud.* 13(1): 41–43.

Kehili N, Saka S, Aouacheri O. 2017. L'effet phytoprotecteur de la nigelle (*Nigella sativa*) contre la toxicité induite par le cadmium chez les rats

K. Murthy .2019. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges, *Int. J. Nanomed.* 2
129–141 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17722542> accessed February 2

L

Laachachi, M. Ferriol, M. Cochez, J.-M. Lopez Cuesta, and D. Ruch.2009. “A comparison of the role of boehmite (AlOOH) and alumina (Al₂O₃) in the thermal stability and flammability of poly (methyl methacrylate),” *Polymer Degradation and Stability*, vol. **94**, no. **9**, pp. **1373–1378**,

L. D. Hart. 1990. *Alumina Chemicals: Science and Technology Handbook*, American Ceramic Society, Columbus, Ohio, USA

Leverve X. 2001. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer Science et Business media. P : 262.

Lahouel A, Kebieche M, Lakroun Z, Rouabhi R. et al. 2016. Neurobehavioral deficits and brain oxidative stress induced by chronic low dose exposure of persistent organic pollutants mixture in adult female rat. *Environmental Science and Pollution Research*. Doi: 10.1007/s11356-016-6913-9.

Landsiedel R, Sauer U.G, Ma-Hock L, Schnekenburger J, Wiemann M. 2014. Pulmonary toxicity of nanomaterials: a critical comparison of published in vitro assays and in vivo inhalation or instillation studies. *Nanomedicine (Lond)*.(9). p :2557–2585.

Lee Y.J, Lim S.S, Baek B.J, An J.M. et al. 2016 . Nickel (II)-induced nasal epithelial toxicity and oxidative mitochondrial damage. *Environ. Toxicol.Pharmacol*.(42).p:76-84.

Liu H, Ma L, Liu J, Zhao J, Yan J, Hong F. 2010. Toxicity of nanoanatase TiO₂ to mice: liver injury, oxidative stress. *Toxicol Environ Chem* 92(1). p:175–186

M

Murray J, Wriedt L, H. A. 1987. The O–Ti (Oxygen-Titanium) System. *Bulletin of Alloy Phase Diagrams*. (8). p : 148-165.

Marisela M.A, Juana Villeda-Herna N. B, Vrosario B.M.C, Concepcio R.A., Maria E , Jimé'nez-Capdeville D, 2003. Brain regional lipid peroxidation and metallothionein levels of developing rats exposed to cadmium and dexamethasone. *Toxicology Letters*. (144).p : 151-157.

N

Nicolas Salles, Nilsson C, Birnbom S. 2007.- “ Etude des différents polymorphes de l'alumine et des phases transitoires apparaissant lors des premiers stades d'oxydation de l'aluminium Simulation à l'échelle atomique par un modèle à charge variable en liaisons fortes“, Thèse doctorat, université de Bourgogne, of the International Primary Aluminium Institute.- Use of nanoparticles in capillary and 52 microchip electrochromatography .- *Journal of Chromatography A*, , 1168,212–224.

Nielsen, J, Dahlgvist, M, Welinder, H. 1993. Small airways function in aluminium and stainless steel welders. *Int. Arch Occup Environ Health* 65, 101–105

Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. 2006. .— The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis : The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta*, 367, 36-47.

Nzengue Y. 2008. Comparaison des mécanismes de toxicité redox du Cadmium, du cuivre et du zinc : place des métaux thionines. Thèse de doctorat, Université JOSEPH FOURIER – GRENOBLE 1, France. P : 299.

Nzengue Y. 2008. Comparaison des mécanismes de toxicité redox du Cadmium, du cuivre et du zinc : place des métaux thionines. Thèse de doctorat, Université JOSEPH FOURIER – GRENOBLE 1, France. P : 299.

O

Olivier Raveux.1994. « Les débuts de l'alumine à Gardanne (1892 - 1899) », Cahiers d'histoire de l'aluminium, no 13, page 7.

Ostiguy C, Cloutier Y, Lapointe G, Boutin M, Trottier M, Antoun M, Menard L, Normand C.-2006. Les nanoparticules, connaissances actuelles sur les risques et les mesures de prévention en santé et en sécurité du travail : rapport R-455.- IRSST,

Oberdoster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gellin R, Kreyling W, COX C. 2004.- Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. - *Inhalation Toxicology*, 2004, 16, 437-445

Oberdorster G, Ferin J, Lehnert B.E.1994. Correlation between particle size, in vivo particle persistence and lung injury. *Environ Health Perspect.*102 (5) .p: 173-179.

P

Pekkanen J, Timonen K.L, Ruuskanen J, Repofen A, Mirme A.1997. - Effects of ultrafine and fine particles in urban air on peak expiratory flow among children with asthmatic symptoms.-*Environmental Research*, 74, 24- 33

Pincemail J, Defraigne JO, Limet R. 1996.— Oxidative stress in clinical situations - fact or fiction ? *Eur J Anaesthesiol*, 13, 219-234.

Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U. 2007. .— Relationship between oxidative stress and the taking of oral contraceptives in women aged 40-48 years. *Human Reprod*, in press.

R

R. Lach, K. Haberko, M. M. Bućko, M. Szumera, and G. Grabowski. 2011. “Ceramic matrix composites in the alumina/5- 30vol.% YAG system,” *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 31, no. 10, pp. 1889–1895,

S

Sjögren B, Iregren A, Frech W. 1996. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occupational and Environmental Medicine*;53:32-40.

Schaefer H., Lademann J. 2001..- The role of follicular penetration. A differential view .- *Skin Pharmacology and Physiology*, 2001, 14, 23-27.

Saad A, Virella G, Chassereau Ch.2006.— OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. *J Lipid Res*, 47, 1975-1983.

Saad S, Ahlem B, Wasilla, Aouacheri . 2011. The effect of oxidative stress induced by lead acetate on the glutathione enzymatic system in rats.

T

Thériault G, Cordier S, Harvey R.1980. Skin telangiectases in workers at an aluminum plant. *N Engl J Med*. Nov 27;303(22):1278-81. doi: 10.1056/NEJM198011273032206. PMID: 7421964.

V

Verma D.D, Verma S, Blume G, Fahr A.2003.- Particle size of liposomes influences dermal

delivery of substances into skin.- International Journal of Pharmaceutics, 258, 141-151.

Vincent HK, Taylor AG.2006.— Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. Int J Obesity, 30, 400–418.

W

Witschger O, Fabries J.F.2005.- Particules ultra-fines et santé au travail 1 – caractéristiques et effets potentiels sur la santé.- INRS, Hygiène et sécurité du travail, Cahiers de notes documentaires, 2005, 199, 21-35

W. Ueda, M. Sadakane, et H. Ogihara.2008. , “Nano-structuring of complex metal oxides for catalytic oxidation,” Catalysis Today, vol. 132, no. 1–4, pp. 2–8, 2008.

. Site internet

[1]. www.nano.gov .

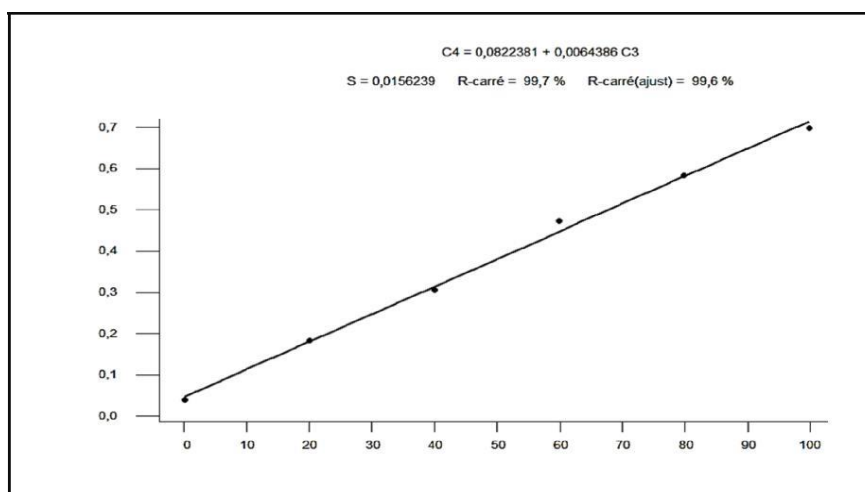
[2]. <http://aluminium.hot.lu/alumine>

[3]. <http://www.goodfellow.com/csp/active/static/F/Alumine.HTML>

[4]. <http://www.ceramic-center.com/alumine.php>

1. Courbe d'étalonnage pour dosage des glucides

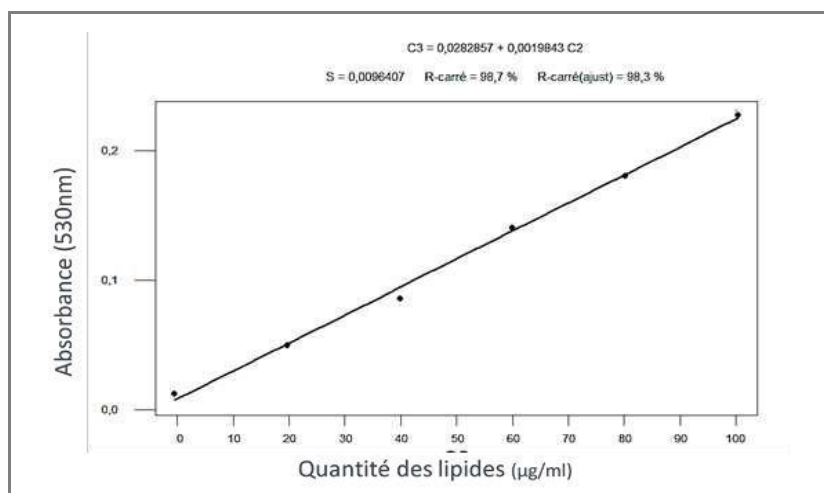
Tubes	2	3	4	5	6
Solution mère (glucose) (μ l)	2 0	4 0	6 0	8 0	10 00
Eau distillé (μ l)	80 0	60 0	40 0	20 0	0 0
Réactif d'anthrone (ml)	4	4	4	4	4



Tableau/Figure (A). Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des glucides

2. Courbe d'étalonnage pour dosage des lipides

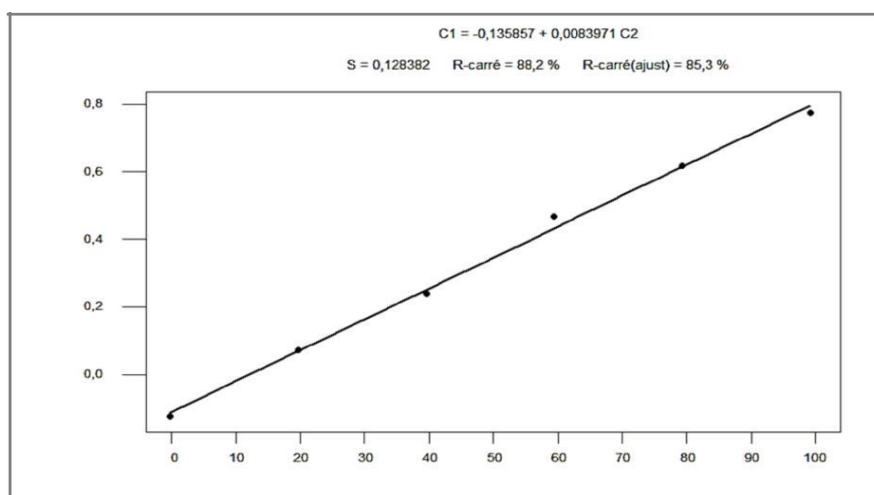
Tubes	1	2	3	4	5	6	
Solution mère de lipide (µl)	0	0	2	4	6	8	100
Solvant éther/chloroforme (µl)	100	80	60	40	20	0	0
Réactif SPV (ml)	.5	.5	.5	.5	.5	.5	2.5



Tableau/Figure (B). Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des lipides

3. Courbe d'étalonnage pour dosage des protéines




Tubes	1	2	4	6
Solution mère de (μl)	0	0	0	0
Eau distillé (μl)	100	0	0	0
Réactif BBC (ml)	4	4	4	4




Tableau/Figure (C). Réalisation de **courbe d'étalonnage** pour le dosage des protéines

Matériel et réactif utilisée dans laboratoire :





➤ **Grands matériels :**

		
Spectrophotomètre	Bain marie	Agitateur


Centrifugeuse

Les tubes

Tube héparine

➤ **Petits matériels :**

			
Micropipette	Support	les ampoules	tube de westergree

➤ Réactifs :

