

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة 20 اوت-1955 سكيكدة



Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Intitulé

L'effet protecteur d'une plante médicinale « *Atriplex halimus* »
contre les perturbations métaboliques induites par le cadmium
chez le rat wistar.

Présenté par :

- Sarroub Manar
- Dourdour Manel
- Lecheb Chaima
- Ben aissa Fatima Zahra

Membre de Jury:

- Basli Abdelkader (MCA)	Président	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
- Mellahi Lamia (MCB)	Promotrice	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
- Benzazia Samia (MCA)	Examinatrice	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2023/2024



Remerciements

Après avoir rendu grâce au bon Dieu tout-puissant qui nous a donné la force de résister, la volonté de travailler et la puissance pour accomplir ce modeste travail.


Ce mémoire n'aurait peut-être pas été réalisé sans la contribution de nombreuses personnes que nous tenons à remercier par ces quelques lignes.

Je tiens à remercier très sincèrement notre encadrante, Mme L. Mellahi Lamia, pour son aide, ses conseils, sa disponibilité, sa gentillesse et ses orientations qui nous ont permis de mener à bien l'ensemble de nos recherches.

Nos remerciements s'adressent également à tous les membres du jury : Madame Benzazia Samia, enseignante à l'université du 20 août 1955 Skikda, pour son aide, ses précieux conseils, ses encouragements, sa disponibilité et sa sympathie ; Monsieur Basli Abdelkader, enseignant à l'université du 20 août 1955 Skikda, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury.

Nous tenons évidemment à remercier l'ensemble de l'équipe de laboratoire du hall technologique de l'université du 20 août 1955.

Nos parents qui nous ont soutenus tout au long de nos études universitaires. Enfin, nous remercions également tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin, un ami ou un étranger, et pour tous ceux qui nous ont aidés, même si ce n'était qu'avec un mot gentil.





Dédicaces

Je remercie en premier Allah de m'avoir donné la force, volonté et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce modeste travail :

A ma chère mère source d'amour et d'affection Dalila Bouafia qui ma toujours témoignée son sacrifice et sa bénéficiassions dans les moments les plus importants de ma vie.

A mon très cher père Salah Derdour qui m'a toujours soutenu et aidé, il était toujours à mes côtés, depuis mon enfance.

Qu'Allah les garde et protège .

A mon fiancé Okba

A ma sœur imane et a son bébé cher Ghaith Abderrahmane, et mon frère Aymen et sa femme Yasmin

A mon Binôme:Manar , Chaima

A mes amie :Moufida, Marwa,,Fatima Rebiai, Amira Hadil,Nihed, Mes camarades de la promotion « Nada, Manel, Chaima, Nour elhouda»

A mon oncle Houcin

A toutes les personnes que j'aime

Manel



Dédicaces

Je remercie en premier Allah de m'avoir donné la force, volonté et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce modeste travail :

À mon père, Amar, dont la sagesse, le courage et les valeurs m'ont guidé dans chaque étape de ma vie. Ton soutien inébranlable et tes conseils avisés ont été essentiels pour que je puisse arriver jusqu'ici. Tu m'as appris l'importance de la persévérance et de l'intégrité, des leçons que je chéris profondément.

À ma mère, Dob Salima, dont l'amour inconditionnel et le dévouement m'ont toujours donné la force d'avancer. Ta patience, ta tendresse et tes encouragements constants m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles. Je te suis infiniment reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi.

À mon frère, Chouaib, pour ta camaraderie et ton soutien fraternel. Tu as toujours été là pour m'écouter et m'encourager, et je suis fier de t'avoir à mes côtés.

À mes sœurs, Asma, Chaima et Aya, dont la présence chaleureuse et les encouragements m'ont beaucoup aidé. Vous avez été des piliers de soutien, et je vous remercie pour votre amour et votre compréhension.

À ma nièce, Iline et à mon neveu Yazen, qui apportent tant de joie et de lumière dans ma vie. Vos sourires et votre innocence m'ont souvent rappelé les beautés simples de la vie.

A mon Binôme: Manel , Chaima

A mes amie : Khadija, Souhila, Fadoua, Wafa, Sara,

Mes camarades de la promotion « Nada, Manel, Chaima, Nour elhouda »

A toutes les personnes que j'aime.

Manar



Dédicaces

Je remercie en premier Allah de m'avoir donné la santé, la volonté, la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce modeste travail :

À mon père "Salah" celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir qui m'a appris l'importance du travail acharné. De la persévérance et de l'honnêteté, je suis reconnaissant pour tes conseils avisés et ton soutien matériel et moral sans faille.

Tu m'as inspiré à viser plus haut et à poursuivre les rêves. Je te suis infiniment reconnaissante pour ton soutien indéfectible, ta confiance en moi et ton amour, merci papa.

À ma mère "Hakima Chebel" mon paradis et la lumière de mes yeux et ma source de sécurité d'où je tire ma force et qui a été la première à me soutenir dans la réalisation de mon ambition et à partager mes peurs avec moi et qui a été mon refuge et l'étreinte chaleureuse vers laquelle je reviens et tu as toujours été la lumière qui a éclairé mon chemin dans les moments sombres et qui a toujours cru en moi même lorsque j'en doutais, je t'aime mama.

À mes frères Abdou et Siradj, merci pour votre soutien constant, votre sens de l'humour contagieux et votre présence réconfortante, vous êtes la source de mon bonheur et de ma joie, et je suis fière de vous avoir dans ma vie.

À mon cher grand-père, qu'Allah lui fasse miséricorde, qui a partagé mes premiers pas vers l'étude et a toujours voulu me voir réaliser mon rêve.

À Tous ceux qui m'ont aidé et soutenu sur ce chemin, mon Binôme : " Manel et Manar", la famille et les amis fidèles "Manel et Niama", les camarades de la promotion "groupe l'origine".

À toutes les personnes que j'aime.

Chaima



Dédicaces

Je remercie en premier lieu Allah le tout puissant et miséricordieux, de m'avoir donné la force, volonté, et la patience durant toutes mes années d'études.

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère Saida, sans elle rien n'aurait pu être fait, Elle m'a encouragé, conseillé et soutenu dans mes moments les plus difficiles durant ma vie, Qu'Allah lui accorde une bonne santé.

A mon cher père Mostafa, L'épaule solide, c'est grâce à toi que j'ai pu faire ce parcours, aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que dieu te préserve et te procure santé et longue vie.

A mes adorables sœurs , Ghada et Imen.

A mes merveilleux frères , khaled et Ala Dine.

A toutes ma famille et mes amis, sources d'espoir et de motivation.

A tous ceux que j'aime et tous ceux qui m'aiment.

Fatima Zahra

Sommaire

Résumé	
ملخص	
Abstract	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
I Les plantes médicinales	4
I.1 Généralités sur l' <i>Atriplex halimus</i>	4
I.2 Nomenclature	5
I.3 Taxonomie	5
I.4 Origine et répartition géographique de l' <i>Atriplex halimus</i> :.....	5
I.4.1 L'origine	5
I.4.2 Répartition géographique.....	6
I.5 Description botanique.....	7
I.5.1 Morphologie.....	7
I.5.2 Génétique	8
I.5.3 Physiologie.....	9
I.5.4 L'anatomie.....	9
I.6 Composition chimique.....	10
I.7 Les activités biologiques.....	10
I.7.1 Activité antioxydante	11
I.7.2 Activité antibactérienne	11
I.7.3 Activité antidiabétique.....	11
I.7.4 Activité néphro-protectrice	12
I.7.5 Activité Hépatoprotectrice.....	12
I.7.6 Activité anticancéreuse.....	12
I.8 L'utilisation d' <i>Atriplex halimus</i>	12
I.8.1 En médecine	12
I.8.2 En alimentation	13
I.8.3 En écologie	13
I.8.4 En économie.....	13
I.8.5 Arbustes fourragers	13
I.9 Les métabolites secondaires.....	14

I.9.1	Définition.....	14
I.9.2	Classification des métabolites secondaires.....	14
II	Les métaux lourds.....	17
II.1	Définition.....	17
II.2	Sources des métaux lourds.....	17
II.3	Classification.....	18
II.4	Importance :	18
II.5	Toxicité.....	18
II.5.1	Effet des métaux lourds sur le sol et l'eau :.....	18
II.5.2	Effet des métaux lourds sur les microorganismes :.....	19
II.5.3	Effet des métaux lourds sur l'homme :	19
II.6	Le cadmium :	19
II.6.1	Utilisation	20
II.6.2	Voie d'exposition.....	20
II.6.3	Métabolisme.....	21
II.6.4	Mécanismes de toxicité	22
III	Le stress oxydatif.....	25
III.1	Oxygène actif et radicaux libres	25
III.2	Définition de ROS	26
III.3	Définition des radicaux libres.....	27
III.4	Génération d'oxygène actif et de radicaux libres.....	27
III.5	Les systèmes de défenses antioxydants	28
III.5.1	Les systèmes antioxydants enzymatiques :.....	28
III.5.2	Catalase.....	29
III.5.3	Les systèmes antioxydants non enzymatiques	29
I	Matériel :	33
I.1	Matériel chimique :	33
I.2	Matériel biologique	33
I.2.1	Matériel végétal :.....	33
I.2.2	Matériel Animal :	34
I.3	Matériel et produits de laboratoire utilisés :	35
II	Méthode :	35
II.1	Préparation de la plante :	35

II.1.1	Séchage et broyage de la plante :	35
II.2	Préparation de l'extrait éthanolique :	35
II.3	Préparation du cadmium :	35
II.4	Préparation des doses de l'extrait :	36
II.5	Etude quantitative :	36
II.5.1	Dosage des polyphénols totaux :	36
II.5.2	Dosage des flavonoïdes	37
II.6	Etude de l'activité antioxydant de l'extrait :	37
II.6.1	Technique du 2, 2'-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)	37
II.7	Répartition des rats :	39
II.8	Mesure du poids :	39
II.9	Protocole expérimentale :	40
II.10	Dissection et prélèvement :	40
II.10.1	L'euthanasie :	41
II.10.2	Prélèvement sanguin :	41
II.10.3	Etude hématologique :	41
	Formule de Numération Sanguine (FNS)	41
II.11	Dosage des paramètres biochimiques :	41
II.12	Prélèvement des organes :	42
II.13	Dosage de glutathion GSH :	42
II.13.1	Préparation de l'homogénat de tissus :	42
II.13.2	Dosage des protéines :	42
II.13.3	Dosage du glutathion (GSH) :	42
II.14	Etude histologiques :	43
II.14.1	Étude macroscopique	43
II.14.2	La préparation des cassettes :	43
II.14.3	La circulation :	43
II.14.4	Inclusion :	44
II.14.5	La coupe :	44
II.14.6	La coloration hématoxyline d'Harris Eosine (HE) :	44
II.14.7	Le montage :	44
II.14.8	La lecture :	44
II.15	L'analyse statistique :	45

I	Evaluation des polyphénols totaux :.....	48
I.1	Evaluation des flavonoïdes :.....	48
II	Evaluation de l'activité antioxydant :.....	49
III	Effet de cadmium et de l'extrait éthanolique d' <i>Atriplex halimus</i> sur les paramètres de croissance globale des rats :.....	49
III.1	Le gain de poids :.....	50
III.2	Poids relatif du organes étudiée (foie, reins, testicules, rate) :	51
IV	Paramètres biochimiques :	52
IV.1	La glycémie :.....	52
IV.2	Bilan rénal :	54
IV.3	Bilan hépatique :.....	57
IV.4	Bilan lipidique :	59
V	Glutathion.....	61
VI	Paramètres hématologiques :.....	62
VII	Etude histologique	66
VII.1	Foie	66
VII.2	Reins	67
VII.3	Testicules.....	68
	Conclusion :	71
	Références bibliographiques.....	74

Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la plante *Atriplex halimus* L, afin de réduire la toxicité du chlorure de cadmium chez les rats Wistar mâles. La recherche a été réalisée sur 36 rats mâles, répartis en 6 groupes (6 rats/cage) : le groupe témoin (G1), deux groupes traités uniquement avec l'extrait aqueux de la plante (dose 400 et 600 mg/kg/jour) (G2 et G3), un groupe traité par le cadmium seul (8,8 mg/kg/jour) (G4), et deux groupes traités avec le cadmium en combinaison avec l'extrait de la plante (G5 et G6). L'administration du cadmium et de l'extrait d'*Atriplex halimus* a été réalisée par gavage pendant une durée de 40 jours. L'extraction et la détermination des composés phénoliques à partir de l'extrait éthanolique de la plante et l'évaluation de l'effet antioxydant de cet extrait par le piégeage du radical libre DPPH, ainsi que le gain du poids, le poids relatif des organes étudiés (foie, reins, testicule, rate) et la variation de certains paramètres biochimiques (glycémie, urée, créatinine, acide urique, albumine, protéines totales, TGP, TGO, PAL, triglycérides, cholestérol, HDL et LDL), et le marqueur de stress oxydant le glutathion (GSH), et les paramètres hématologiques (globules rouges GR, globules blancs GB, hémoglobine HB, hématocrite HT, volume globulaire moyen VGM plaquettes) et l'étude histologiques de quelques organes (foie et reins, testicule) ont été réalisés. L'analyse phytochimique de la partie aérienne de l'extrait brut de la plante a mis en évidence les métabolites secondaires suivants : polyphénols 20,64 µg EAG/mg ES et flavonoïdes 19,28 µgEQ/ mg ES et l'évaluation de l'activité antioxydante a donné une valeur élevée de IC50 40µg/ml. Les résultats obtenus à la fin de notre expérimentation ont montré que le traitement par le cadmium a causé une diminution remarquable du gain de poids des rats avec une augmentation du poids relatif des organes étudiés. Pour les résultats des paramètres biochimiques, il y a une augmentation de la concentration du glucose, de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique, des triglycérides et du cholestérol, ainsi qu'une augmentation de l'activité enzymatique des TGP, TGO et PAL. On observe également une diminution de la concentration plasmatique de l'albumine, des protéines totales et de GSH dans les organes étudiés, hématotoxicité, reflétée par une diminution significative du GR, HB, HT, VGM et des plaquettes, ainsi qu'une augmentation du nombre de GB. L'études histologique ont révélé des changements pathologiques dans les tissus des organes étudiés observés en microscopie optique. Cependant, l'ajout de l'extrait de la plante médicinale *Atriplex halimus* a montré une réduction des effets toxiques du cadmium en améliorant et en modulant les valeurs de tous les paramètres étudiés ainsi que les observations histologiques citées précédemment. Ces résultats indiquent que l'*Atriplex halimus* possède une forte propriété antioxydante, est capable de minimiser les perturbations métaboliques et le stress oxydatif causé par le chlorure de cadmium et a un effet protecteur global en diminuant les effets toxiques de ce dernier.

Mots clés : Cadmium, *Atriplex halimus*, Polyphénoles, Flavonoides, Extrait, Toxicité, Glutathion.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the efficacy of the plant *Atriplex halimus* L in reducing cadmium chloride toxicity in male Wistar rats. The study was carried out on 36 male rats, divided into 6 groups (6 rats/cage): the control group (G1), two groups treated solely with the aqueous extract of the plant (dose 400 and 600 mg/kg/day) (G2 and G3), one group treated with cadmium alone (8.8 mg/kg/day) (G4), and two groups treated with cadmium in combination with the extract of the plant (G5 and G6). Cadmium and *Atriplex halimus* extract were administered by gavage over a 40-day period. The extraction and determination of phenolic compounds from the ethanolic extract of the plant and the evaluation of the antioxidant effect of this extract by the scavenging of the DPPH free radical, as well as weight gain, the relative weight of the organs studied (liver, kidneys, testis, spleen) and the variation of certain biochemical parameters (glycemia, urea, creatinine, uric acid, albumin, total protein, TGP, TGO, PAL, triglycerides, cholesterol, HDL and LDL), and the oxidative stress marker glutathione (GSH), and hematological parameters (red blood cells RBC, white blood cells WBC, hemoglobin HB, hematocrit HT, mean corpuscular volume MGV platelets) and the histological study of some organs (liver and kidneys, testis) were carried out. Phytochemical analysis of the aerial part of the plant's crude extract revealed the following secondary metabolites: polyphenols 20.64 µg EAG/mg ES and flavonoids 19.28 µgEQ/ mg ES, and evaluation of antioxidant activity yielded a high IC₅₀ value of 40µg/ml. The results obtained at the end of our experiment showed that cadmium treatment caused a remarkable decrease in the weight gain of the rats with an increase in the relative weight of the organs studied.

In terms of biochemical parameters, there was an increase in the concentration of glucose, urea, creatinine, uric acid, triglycerides and cholesterol, as well as an increase in the enzymatic activity of TGP, TGO and PAL. There was also a decrease in plasma albumin, total protein and GSH concentrations in the organs studied, as well as hematotoxicity, reflected by a significant decrease in RBC, HB, HT, GMV and platelets, and an increase in WBC. Histological studies revealed pathological changes in the tissues of the organs studied, as observed by light microscopy. However, the addition of the medicinal plant extract *Atriplex halimus* showed a reduction in the toxic effects of cadmium, improving and modulating the values of all the parameters studied, as well as the histological observations cited above. These results indicate that *Atriplex halimus* possesses a strong antioxidant property, is capable of minimizing metabolic disturbances and oxidative stress caused by cadmium chloride, and has an overall protective effect in reducing the toxic effects of the latter.

Key words: Cadmium, *Atriplex halimus*, Polyphenols, Flavonoids, Extract, Toxicity, Glutathione.

ملخص

كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم فعالية نبات *Atriplex halimus* في الحد من سمية كلوريد الكاديوم في ذكور فئران ويستار. تم إجراء الدراسة على 36 جرّداً من الذكور، مقسمة إلى 6 مجموعات (6 جرّدان/قفص): المجموعة المرجعية (G1) ، ومجموعتان عولجتا فقط بالمستخلص المائي للنبات (جرعة 400 و 600 ملغم/كغم/اليوم) (G2) و (G3) ، ومجموعة عولجت بالكاديوم وحده (8.8 ملغم/كغم/اليوم) (G4) ، ومجموعتان عولجتا بالكاديوم مع مستخلص النبات (G5) و (G6). تم إعطاء الكاديوم ومستخلص نبات *Atriplex halimus* عن طريق التطعيم على مدى 40 يوماً. تم استخلاص وتحديد المركبات الفينولية من المستخلص الإيثانولي للنبات وتقييم التأثير المضاد للأكسدة لهذا المستخلص عن طريق مسح الجذور الحرة DPPH ، وكذلك زيادة الوزن، والوزن النسبي للأعضاء المدروسة (الكبد والكلية والخصية والطحال) والتغير في بعض المعايير الكيميائية الحيوية (غلايسيميا ويوريا وكرياتينين...). وكشف التحليل الكيميائي النباتي للجزء الهوائي من المستخلص الخام للنبات عن المستقبلات الثانوية التالية: البوليفينول 20.64 ميكروغراماً من مادة/EAG مع ES والفلافونويد 19.28 ميكروغراماً من مادة/EQ مع ES ، وأعطى تقييم النشاط المضاد للأكسدة قيمة IC50 عالية تبلغ 40 ميكروغراماً/مل. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في نهاية تجربتنا أن المعالجة بالكاديوم تسببت في انخفاض ملحوظ في زيادة وزن الفئران مع زيادة في الوزن النسبي للأعضاء المدروسة. أظهرت المعايير البيوكيميائية الحيوية زيادة في تركيز الجلوكوز واليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك والدهون الثلاثية والكوليسترول، وكذلك زيادة في النشاط الأنزيمي لـ TGP و TGO و PAL. كان هناك أيضاً انخفاض في تركيزات البلازما من الألبومين والبروتينات الكلية والهرمون الغلوتيني في الأعضاء المدروسة، وتسمم الدم، الذي انعكس في انخفاض كبير في كريات الدم الحمراء والكريات البيضاء والصفائح الدموية والصفائح الدموية وزيادة في عدد كريات الدم البيضاء. كشفت الدراسات النسيجية عن تغيرات مرضية في أنسجة الأعضاء المدروسة، كما لوحظ بالفحص المجهر الضوئي. ومع ذلك، أظهرت إضافة مستخلص نبات *Atriplex halimus* الطبي انخفاضاً في التأثيرات السامة للكاديوم من خلال تحسين وتعديل قيم جميع المعايير المدروسة، وكذلك الملاحظات النسيجية المذكورة أعلاه. تشير هذه النتائج إلى أن نبات *Atriplex halimus* له خاصية قوية مضادة للأكسدة، وهو قادر على تقليل الاضطرابات الأيضية والإجهاد التأكسدي الناجم عن كلوريد الكاديوم وله تأثير وقائي شامل في الحد من الآثار السامة لهذا الأخير .

الكلمات المفتاحية: الكاديوم، *Atriplex halimus* ، البوليفينول، الفلافونويد، المستخلص، السمية، الجلوتاثيون.

Liste des abréviations

OMS : l'Organisation mondiale de la santé

AH : *Atriplex halimus*

MS : matière sèche

CCl₄ : tétrachlorure de carbone.

ALT : Alanine aminotransferase

AST : Aspartate tranaminase

MDA : Malondialdehyde

OH : hydroxyl (OH)

-N : molécule d'azote

Cd : cadmium

Cr : chrome

Hg : mercure

Cu : cuivre

Pb : plomb

ETM : Les éléments traces métalliques

Ni : nickel

Zn : zinc

Fe : fe

RTI : Research Triangle Institute)

SOD: Superoxyde dismutase

CAT : La catalase

GSH : Le glutathion réduit

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

UV :Ultra violet

RBP : retinol-binding protein

SH : sulfhydryles

EDTA : Edta ethylene diamine tetraacetic acid

AlCl₃: trichlorure d'aluminium

Le DPPH : (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

AH : Antioxydant OH

DTNB : l'acide 5,5dithio-bis-2-nitrobenzoïque

Al₂O₃ : Aluminum oxide

CdCl₂: chlorure de cadmium

LOOH : d'hydroperoxydes lipidiques

Na₂CO₃ : carbonate de sodium

BBC Bleu Brillant de Commissaire

C : Concentration

FNS : La numération formule sanguine

g : gramme

GR : Globule rouge

GB : Globule blanc

HT: Hémathocrite

HB : Hémoglobine

IC : Concentration inhibitrice

J: jour

Kg : kilogramme

L : Litre

M: Mètre

mm : millimètre

Mg : milligramme

P: poids

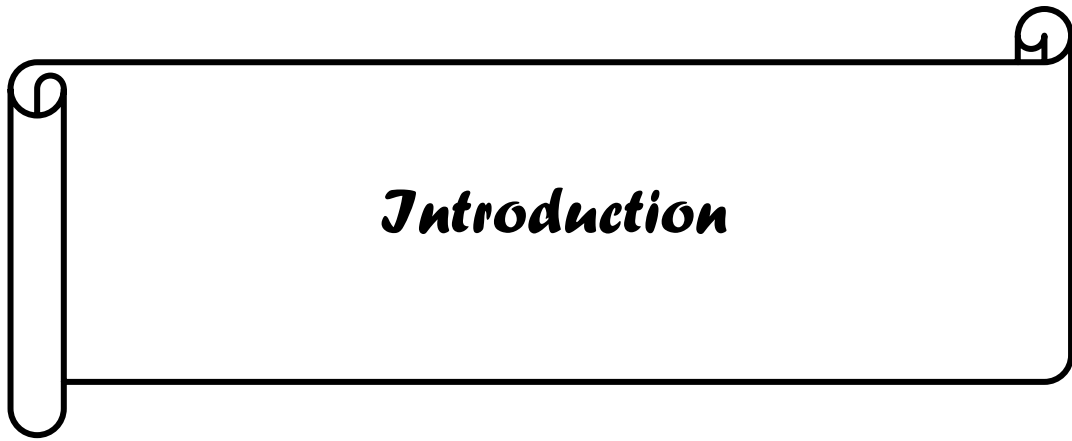
Liste des figures

N° de figure	Titre de la figure	N° de page
01	Radicaux libres : atomes ou molécules possédant des électrons non appariés.	26
02	Configuration de l'oxygène et des ROS. Des diagrammes schématiques des configurations électroniques de molécules typiques sont présentés.	26
03	Sources in vivo et in vitro de radicaux libres. Dans les organismes vivants, les ROS et les radicaux libres sont générés par divers stimuli internes et externes mentionnés ici.	28
04	Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule.	29
05	Réactions d'oxydoréduction faisant intervenir les différentes formes de la vitamine C.	30
06	L'animalerie de l'université de 20 Aout 1955 Skikda (photo originale ,2024).	33
07	Cadmium (photo originale, 2024).	33
08	Atriplex halimus. L (Metallaoui, 2023).	34
09	Les cages des rats (photo originale, 2024).	34
10	Photo originale présente la poudre de la plante après broyage.	35
11	Photo originale présente Les étapes de préparation de l'extrait sec de Atriplex halimus ; L.	35
12	La technique de gavage (Photo originale, 2024).	36
13	Réaction de piégeage du radical DPPH par le phénol (Congo, 2012).	38
14	Schéma récapitulatif du protocole	40
15	Dissection A et prélèvement du sang au niveau cardiaque ouvert B (photo originale, 2024).	41
16	Les étapes de préparation des coupe histologique (photo originale, 2024)	45
17	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.	48
18	Courbe d'étalonnage de la quercétrine pour le dosage des flavonoïdes.	49
19	Variation de gain du poids chez les rats des différents groupes étudiés.	50
20	Variations du poids relatif du organes étudiée (foie, reins, testicules, rate).	51
21	Variation de la concentration du glucose chez les rats témoins et les Rats traités après 40 jours de traitement	52

	(n=6).	
22	Variation du taux de l'urée, créatinine et l'acide urique chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).	54
23	Variations de la concentration du taux des protéines totaux et l'albumine (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).	55
24	Variations de l'activité enzymatique TGO, TGP et PAL chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).	57
25	Variations de la concentration de triglycérides, cholestérol, HDL, LDL chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).	59
26	Variation du taux de GSH dans le foie, les reins, les testicules et la rate chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).	61
27	Variation du nombre des globules rouges, globules blanc, la concentration d'hémoglobine, le pourcentage d'Hématocrite, VGM et plaquette chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).	63
28	Les coupes histologiques du foie des rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement. Grossissement X10 X40 .	66
29	Les coupes histologiques des reins des rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement. Grossissement X10 X40.	67
30	Les coupes histologiques des testicules des rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement. Grossissement X10 X40 .	68

Liste des tableaux

N° de tableau	Titre de tableau	N° du page
01	Répartition des différentes espèces d'Atriplex dans l'Algérie. (Quezel et Santa, 1962).	07
02	Composition chimique de Atriplex halimus (Mirsky et al, 2001).	10
03	Principaux éléments métalliques essentiels et non-essentiels (Hopkin, 1989).	18
04	Répartition et traitement des rats	39



Introduction

Introduction

Introduction

Les plantes médicinales contiennent un grand nombre de molécules actives d'intérêt multiple mis à profit dans l'industrie, l'alimentation, la cosmétologie et en dermatopharmacie. Parmi ces molécules, on retrouve, les coumarines, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tanins, les lignanes, les terpènes et les flavonoïdes (**Bahorun, 1997**). Ces molécules possèdent potentiellement des activités anti-inflammatoires, anti-cancérigènes, antimicrobiennes et antioxydantes (**Bekkara et al., 2007**).

En Algérie, des scientifiques ont entrepris de valoriser les espèces végétales, y compris le genre *Atriplex* où plusieurs études ont signalé leurs propriétés biologiques (**Said et al, 2007**).

L'*Atriplex halimus* est une espèce algérienne communément appelée « Guettaf ». Elle est autochtone, poussant sur un large éventail de sols et largement répandue dans les zones algériennes (**Aouissat et al., 2011**). Cette plante est souvent cultivée comme plante fourragère car elle tolère les conditions de sécheresse sévères et peut pousser dans des sols très alcalins et salins (**Talamali et al.,2001**). Cette plante est aussi connue pour ses intérêts économiques, elle a la propriété de produire une biomasse foliaire abondante même pendant des périodes défavorables de l'année (**Kessler, 1990**), avec une bonne valeur nutritive (**Stringi, 1991; Abdelguerif, 2004**).

La phytothérapie apparaît comme une nouvelle approche alternative dans le traitement de différentes maladies avec une efficacité élevée et une faible toxicité. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (**Abdelguerif, 2004**).

Les métaux lourds ou éléments traces sont parmi les plus dangereux contaminants qui peuvent provoquer des perturbations patho-physiologiques (**Tchounwou et al., 2012**). Le terme métaux traces désigne les éléments métalliques naturels, qui se trouvent dans des concentrations traces chez les êtres vivants (**Adriano, 2001**). Ces éléments sont caractérisés par une forte masse volumique supérieure à 5 g/cm³ (**Amir et al., 2014**). Les métaux sont des éléments non-dégradables et peuvent prendre plusieurs formes chimiques dans l'environnement. Egalement, ils sont souvent considérés comme toxique tels que : le plomb, le mercure, l'arsenic, le chrome et le cadmium (**Roth et al., 2006**).

Le cadmium (Cd) est l'un des éléments les plus toxiques, il est présent dans presque tous les compartiments de l'environnement l'eau, l'air et le sol (**He et al., 2005**). Il est très toxique sous toutes ses formes chimiques (**Deneux Mustin et al, 2003 ; Zorrig, 2010**). En revanche, ses propriétés physico-chimiques, sont proches de celles du zinc et du calcium, lui permettent de traverser les barrières biologiques et de s'accumuler dans les tissus (**Chaignon, 2001**). Suite à la phase d'absorption du cadmium, il est transporté par le sang. Il provoque de nombreux dommages aux organes vitaux comme le foie, les reins, les testicules, le cerveau et les glandes principalement par l'induction de stress oxydatif (**Filipic et al., 2006 ; Wang et al., 2012 ; Skipper et al., 2016**). Il peut entraîner l'augmentation de la quantité d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) tels que les radicaux hydroxyle, superoxyde, et /ou le peroxyde d'hydrogène

Introduction

(Oh *et al.*, 2006). Par conséquent, il perturbe l'homéostasie du système rédox et induit la peroxydation lipidique (Wang *et al.*,2018).

Cette recherche a été consacrée à étudier les axes suivants :

- L'analyse phytochimique des feuilles d'*Atriplex halimus* et l'activité antioxydante par le piégeage de radicaux libres DPPH.
- Dosage de quelque paramètres biochimiques et hématologiques.
- Dosage du marqueur de stress oxydant le glutathion (GSH).
- L'étude histologique des quelques organes.



Synthèse bibliographique

Introduction

I Les plantes médicinales

Aujourd'hui, et malgré les progrès de la médecine, de nombreuses personnes ont recours aux plantes pour se soigner, soit en raison de l'inaccessibilité des médicaments prescrits par la médecine moderne, soit parce que ces plantes ont donné des résultats thérapeutiques très encourageants et avec moins d'effets secondaires constatés lors de leur utilisation, soit parce qu'elles sont moins agressives et moins nocives pour l'organisme (**Arrif, 2009**). La recherche de nouvelles molécules pharmacologiques actives via le criblage de sources naturelles a conduit à la découverte d'un grand nombre de médicaments utiles qui commencent à jouer un rôle majeur dans le traitement de nombreuses maladies humaines (**Gurib-Fakim, 2006**).

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuille, tige, racine etc.) peut être employée dans le but de se soigner. Elles sont utilisées depuis au moins 7.000 ans avant notre ère par les hommes et sont à la base de la phytothérapie (**Jean-Yves, 2010**).

Jusqu'à présent, plus de 20000 plantes médicinales ont été répertoriées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et on estime que plus de 1,5 milliard de personnes consomment des plantes médicinales dans le monde entier (**Na Li, 2018**).

Atriplex halimus

I.1 Généralités sur l'*Atriplex halimus*

La flore algérienne est riche de plusieurs milliers d'espèces médicinales, parmi ce vaste patrimoine naturel l'*Atriplex halimus* L., communément appelé "*Guettaf*" qui est un arbuste originaire d'Afrique du Nord où il est très abondant (**Ounaissia, 2020**).

L'*Atriplex halimus* est une plante qui appartient à la famille des Chenopodiaceae. Cette plante est utilisée comme plante médicinale dans la pharmacopée traditionnelle (**Dutuit, 1999**).

Atriplex halimus L. est un arbuste méditerranéen et macronésien qui pousse sur des sols salins secs, et est une espèce caractéristique de la végétation halo-nitrophile (**Pegano-Salsoletea**). Il est largement planté dans ces régions à des fins ornementales et comme arbuste fourrager en raison de sa tolérance à la sécheresse et à la salinité; il joue un rôle important dans la réhabilitation des zones dégradées et a amélioré la qualité des pâturages dans les zones arides (**Prado, 2013**).

L'*Atriplex halimus* a fait l'objet d'une attention considérable en tant que source riche d'une variété de composés tels que les fibres (cellulose), les protéines, les vitamines (B et C) et les sels minéraux (sodium, calcium, potassium, magnésium, phosphore) et pour ses diverses activités biologiques utilisées dans la médecine traditionnelle. Il a été signalé pour ses nombreux effets bioactifs, notamment antimicrobiens et antidiabétiques (**Benhammou1 et al, 2009**). Elle était recommandée pour les patients diabétiques en raison des sels de chrome, de manganèse et de magnésium présents dans l'*Atriplex halimus* (**Marles, Farnsworth, 1995**).

Synthèse Bibliographique

I.2 Nomenclature

Nom scientifique : *Atriplex halimus* L.

Nom vernaculaire français : Pourpier de Mer, arroche marine, arroche halime.

Nom vernaculaire arabe : G'ttaf , el ketaf

Nom vernaculaire anglais : tree purslane, Mediterranean saltbush, sea orache, shrubby orache, silvery orache

Nom vernaculaire Spanish : salado blanco, salobre, marismo

Nom vernaculaire Italian : alismo, atriplice halimo, porcellana di mer

Nom vernaculaire Portuguese: salgadeira

Nom vernaculaire Maroc : chenane

(Jean-Francois, 2007), (Walker *et al*, 2014).

I.3 Taxonomie

Règne : Végétale

Embranchement : Spermaphytes

Sous embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Sous classe : Préastéridées

Ordre : Caryophyllades

Sous ordre : Amaranthacées

Famille : Chénopodiaceae

Genre : *Atriplex*

Espèce : *halimus* L.

I.4 Origine et répartition géographique de l'*Atriplex halimus*:

I.4.1 L'origine

Cette espèce n'est pas bien connue, certains auteurs présument qu'elle est native d'Afrique du Nord où elle est très abondante (Kinet, 1998), d'autre estime qu'elle est d'origine de l'Australie et s'étende aux parties arides et semi arides de monde (Osman, Ghali, 1997).

Synthèse Bibliographique

I.4.2 Répartition géographique

Cette espèce est très commune dans le Sahara septentrional et les montagnes du Sahara central, dans les sols rocaillieux, talus argileux et les zones un peu salées. (**Ortiz-Dorda et al, 2005**).

L'espèce est spontanée à l'intérieur d'une aire relativement vaste englobons les pays de l'Afrique du nord et du moyen Orient, des Iles Canaries jusqu'en Iran en passant par le Sud Algérien (massif du Hoggar).

En Europe, l'*Atriplex halimus* est présent sur toute la rive Nord de la méditerranée et aussi en Bulgarie (**Berri, 2009**).

- ***Atriplex* dans le monde :**

Atriplex se trouve dans la plupart des régions du monde en la Sibérie, Alaska, la Patagonie, la Norvège et l'Afrique du sud (**Franolet, 1971**). L'espèce *A. halimus* est spontanée dans les pays du nord de l'Afrique et proche d'orient jusqu'a Iran ver le sud.

- **Répartition en Afrique**

En Afrique du nord le genre *Atriplex* comprend

Espèces spontanées

Annuelles

- *A. chenopodioide*
- *A. dimorphostegia*
- *A. hastata*
- *A. littoralis*
- *A. patula*
- *A. rosea*
- *A. tatarica*
- *A. tornabeni*

Vivaces

- *A. colerei*
- *A. coriacca*
- *A. glauca*
- *A. halimus*
- *A. malvana*
- *A. molis*
- *A. portulacoides*

Espèces naturalisées

- *A. Inflata*

Synthèse Bibliographique

- *A. semibaccata*

Espèces introduites

- *A. nummularia*
- *A. lentiformis* (FAO, 1971).

• Répartition en Algérie

En Algérie, l'*Atriplex* est spontané dans les étages bioclimatiques semi-arides et arides des plus grandes superficies correspondent aux zones dites steppiques (Batna, Biskra, Boussaâda, Djelfa, Saïda, M'sila, Tébessa, Tiaret) (Berri, 2008). En Algérie, les chercheurs ont dénombré 13 espèces natives dont cinq pérennes et huit annuelles (tableau 01) (Quezel et Santana, 1962)

Tableau 1: Répartition des différentes espèces d'*Atriplex* dans l'Algérie. (Quezel et Santa, 1962).

Espèces	Nom	Localisation
Annuelles (Différent généralement par la forme des feuilles, du port et des valves fructifères)	<i>A.chenopodioides</i> Batt	Bouhanifia (Mascara)
	<i>A.littoralis</i> L.	Environ d'Alger (rare)
	<i>A.hastata</i> L.	Commune dans le tell et rare a ailleurs
	<i>A.patula</i> L..	Commune dans le Tell et rare à Aflou.
	<i>A.tatarica</i> L..	Annaba et Sétif (très rare)
	<i>A.rosea</i> L.	Biskra et sur le littoral d'Alger et d'Oran (très rare)
	<i>A.dimorphostegia</i> Kar, et Kir.	Sahara septentrion al (assez commune). Sahara central (rare).
Vivaces (Différent généralement par la forme des feuilles, la taille de l'arbrisseau, le port des tiges et l'aspect du périanthe)	<i>A.portulacoides</i> L.	Assez commune dans le tell
	<i>A. halimus</i> L	Commune dans toutes l'Algérie
	<i>A.mollis</i> Desf.	Biskra et Oued. el. Khir (très rare)
	<i>A.coriacea</i> Forsk.	
	<i>A.glauca</i> L.	Commune en Algérie

I.5 Description botanique

I.5.1 Morphologie

Atriplex halimus est un arbuste de 1 à 3 m de haut, très rameux, formant des touffes pouvant atteindre 1 à 3 m de diamètre (Al-Tuikistas, 2000). Lorsqu'elle n'est pas soumise au pâturage, elle peut atteindre quatre mètres et constituer un fourré difficilement pénétrable par les animaux (Aboura, 2006).

Synthèse Bibliographique

- **Les feuilles**

Les feuilles sont alternes, sempervirentes, légèrement coriaces, gris argenté sur les deux faces, de forme variable ovale rhomboïdale à lancéolée, longue de 1-3 cm sur 0,5-2 cm de large, atténuée en pétiole court à la base (**Fried, 2015**).

- **Les fleurs**

Petites fleurs mâles jaunâtres à 5 tépales et 5 étamines ; fleurs femelles verdâtres, sans périanthe, avec deux tépales opposés. Inflorescences de 20-50 cm de long en grappes composées, nues ou légèrement feuillues à la base (**Fried, 2015**).

- **Les Racine:**

Le système racinaire est formé par une racine- principale de 50 à 90 cm de long, avec de rares racines secondaires de même longueur ou parfois plus longues sur lesquelles s'insèrent de nombreuses racines tertiaires fines et courtes (**Le Houérou, 1992**).

- **Les tiges**

Les tiges sont ligneuses, vaguement anguleuses dans leur longueur, très ramifiées et entièrement feuillées. Elles sont de couleur blanche grisâtre (**Ilyas, 2013**).

- **Les graines**

Les graines sont rousses, de position verticale, lenticulaire de couleur brune foncée de 2 mm de diamètre environ. Elle est terne et entourée de péricarpe membraneux. L'orientation de la disposition de la graine est importante à examiner pour séparer les genres. Les graines d'*A. halimus* présentent une grande habileté à germer sous les conditions fortement salines, la germination semble être un stade de forte sensibilité au stress salin (**Zid boukhris, 1977**).

I.5.2 Génétique

- **Caryologie**

Le nombre chromosomique de base chez les espèces du genre *Atriplex* varie selon les espèces, avec un nombre de base $x = 9$. Par exemple, *Atriplex halimus* présente deux sous-espèces, à savoir l'*Halimus* diploïde ($2n = 2x = 18$) et le *schwainfurthii* tétraploïde ($2n = 4x = 36$), distinguées par des différences morphologiques telles que l'habitude de croissance, la taille, la forme des feuilles et la morphologie des fruits. D'autres espèces du genre, telles que *Atriplex gardneri* ($2n = 36$), *Atriplex tridentata* ($2n=54$), *Atriplex prostrata* ($2n=18$) et *Atriplex patula* ($2n = 36$), présentent également une diversité de niveaux de ploïdie. Il a été observé que le nombre de chromosomes varie considérablement chez *Atriplex canescens* (**Howard et al, 1995**).

Synthèse Bibliographique

- **La diversité génétique :**

Des chercheurs ont observé (in situ et in vitro) une grande diversité morphologique chez les individualités d'*Atriplex* concernant leurs structures végétatives et reproductrices, ainsi que des variations importantes dans leur comportement physiologique et leur production de biomasse. Les feuilles, par exemple, présentent des formes différentes en fonction de l'origine géographique de la plante et de son état physiologique. De plus, la réaction des différentes espèces d'*Atriplex* aux stress biotiques et abiotiques varie grandement, tout comme leur efficacité dans la transpiration et l'utilisation de l'eau en cas de stress hydrique. Cette variabilité semble être influencée par des facteurs génétiques, comme souligné dans des études antérieures (**Abbad et al, 2004**).

Des recherches plus récentes sur les *Atriplex*, utilisant des techniques isoenzymatiques et moléculaires, ont confirmé une diversité génétique importante à la fois entre les espèces et au sein d'une même espèce. Ces études suggèrent que la variabilité phénotypique observée chez les *Atriplex* pourrait être contrôlée par des bases génétiques spécifiques (**Mâalem, 2011**).

I.5.3 Physiologie

Atriplex halimus est un arbuste halophyte présentant une photosynthèse en C₄ (**Martínez et al, 2003**). Les plantes en C₄ possèdent des caractéristiques anatomiques leur permettant un métabolisme à haute efficacité photosynthétique (augmentation du taux de CO₂). L'anatomie foliaire des plantes en C₄ est de type « Kranz », présentant une gaine de cellules de grandes dimensions qui entourent les tissus vasculaires.

Les plantes en C₄ ont une meilleure efficacité d'utilisation de l'eau que les plantes en C₃ en conditions de sécheresse et de température élevées (**Martínez et al, 2003**).

En 2004, Mulas trouve que l'*Atriplex halimus* est bien adaptée aux terrains salino-argileux et aux milieux caractérisés par des précipitations annuelles inférieures à 150 mm, résiste très bien au froid même au-delà de -10°C et il a une bonne tolérance aux conditions défavorables du milieu.

Cette espèce est considérée comme halophyte et croît dans toutes les zones gypseuses salées, (basses plaines littorales, dépressions continentales). Elle croît également sur les sols non salés et même sur les grès (**Ziani, 1970**). Elle convient, de plus, bien aux sols sableux sur horizons salés. Si l'*Atriplex halimus* n'est pas broutée par le bétail, il peut atteindre 4 m de hauteur; de plus, il appartient aux espèces d'*Atriplex* les plus appétibles pour le bétail dans les zones arides du WANA (l'Ouest Asiatique et l'Afrique du Nord) (**Tiedeman et Chouki, 1989**).

I.5.4 L'anatomie

L'anatomie d'*Atriplex halimus* comprend des feuilles avec une structure de type "Kranz", caractérisée par une couche de cellules de gaine entourant chaque faisceau vasculaire, des cellules palissadiques disposées radialement et une gaine de faisceau ouverte. Les tiges de cette plante présentent une croissance par l'activité de plusieurs cambiums successifs, contrairement à la plupart des autres plantes vasculaires qui ont un seul cambium vasculaire cylindrique. L'épiderme est relativement fin et un hypoderme, capable de stocker de l'eau, est présent sous

Synthèse Bibliographique

celui-ci. Une caractéristique anatomique importante pour la tolérance au stress chez *Atriplex halimus* est la présence de poils vésicules ou trichomes vésiculaires sur la surface des feuilles, constitués de cellules vivantes en forme de ballon ou de cellules vésiculaires recouvertes d'une matière cireuse (Walker *et al*, 2014).

I.6 Composition chimique

La composition chimique (tableau 2) d'*Atriplex halimus* dépend de plusieurs paramètres tels que le climat, l'âge de la plante et la saison (Bylka, 2004). Dans les espèces d'*Atriplex*, l'analyse des métabolites secondaires révèle une diversité de composés bioactifs. On y trouve une concentration significative de phénols totaux, ainsi que des saponines glycosides et des alcaloïdes. Les tannins et les résines sont également présents, tout comme les betaines. Parmi les flavonoïdes détectés, les flavonols se distinguent comme étant la principale classe chimique dans la majorité des espèces d'*Atriplex*.

La teneur en matière sèche est minimale en hiver (19% au mois de Février) et maximale en été (45% au mois d'Aout). La teneur en cellulose brute est surtout influencée par la période de prélèvement, le minimum (10% matière sèche (MS) est atteint au printemps et le maximum (28%) en été. L'évolution des teneurs en matières azotées totales est inverse à celle des MS. Les teneurs les plus élevées ont été enregistrées au mois de Février (20 à 24%), période correspondant à l'apparition des jeunes pousses. En automne (période de fructification), les teneurs chutent vers des valeurs de 9 à 12% de MS (Halimi, 2004).

Tableau 2 : Composition chimique de *Atriplex halimus* (Mirsky *et al*, 2001).

Composition chimique	Quantité
Matière Sèche (g/100g)	38.6
Protéines brutes (g/100g)	12,7
Lipides brutes (g/100g)	3.4
Cendres (g/100g)	24.9
Fibres au détergent neutre (g/100g)	59.4
Fibre au détergent (g/100g)	36,8
Hémicellulose (g/100g)	22.6
Cellulose (g/100g)	27.5
Calcium (Ca) (g/kg)	21,5
Phosphore (P) (g/kg)	1.9
Magnésium (Mg) (g/kg)	20,3
Sélénium (Se) (µg/kg)	22
Zinc (Zn) (mg/kg)	103
Manganèse (Mn) (mg/kg)	395

I.7 Les activités biologiques

La plante médicinale *Atriplex halimus* est riche en composants bioactifs, ce qui lui confère de nombreuses activités biologiques. Toutes ces variables pourraient prendre en compte les produits biologiques et les traitements externes des plantes, ainsi que les recherches sur les activités biologiques pour les tests et les risques associés aux opérations biologiques.

Synthèse Bibliographique

I.7.1 Activité antioxydante

Les plantes constituent des sources très importantes d'antioxydants. Les antioxydants sont définis par Halliwell comme « toute substance qui en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat » (**Pastre et Priymenko, 2007**).

Les antioxydants sont des molécules capables d'interagir sans danger avec les radicaux libres et de mettre fin à la réaction en chaîne avant que les molécules vitales ne soient endommagées. Chaque molécule antioxydant ne peut réagir qu'avec un seul radical libre et par conséquent, il faut constamment refaire le plein de ressources antioxydants (**Pelli et Lyly, 2003**).

Ces systèmes antioxydants interviennent en protégeant les cellules des dommages oxydatifs induits par les radicaux libres. Le principe de leur emploi pour prévenir l'apparition et le développement de certaines maladies dans lesquelles sont impliqués des phénomènes oxydatifs semble séduisant (**Pastre et Priymenko, 2007**).

L'*Atriplex halimus* Algérienne est une source importante de phytoconstituants, y compris des composés phénoliques, des flavonoïdes, des flavonols et des caroténoïdes, et sont couramment distribués dans les parties de la plante. Ces composés constituent une classe de métabolites végétaux secondaires ayant une activité antioxydante potentielle (**Ould Kaddour et al., 2019**).

I.7.2 Activité antibactérienne

L'*Atriplex halimus* possède des propriétés antimicrobiennes. Des extraits d'hexane et de méthanol de parties aériennes fraîches d'*Atriplex halimus* ont été testés, in vitro, pour une activité antibactérienne contre des bactéries Gram positives et négatives (*Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Enterocolitica*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Listeria innocua*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria vanovii*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*), les extraits méthanoliques sont riches en métabolites secondaires comme les flavonoïdes, glycosides et alcaloïdes et montrent une activité antimicrobienne plus forte que les extraits d'hexane. De plus, d'autres auteurs ont montré que les extraits méthanoliques possèdent une forte activité antifongique contre certains champignons pathogènes (*Fusarium solani*, *Bipolaris oryzae*, *Chetomium*, *Alternaria alternaria*, *Fusarium oxysporum*, *Pythium ultimum*), et ont révélé une activité anti-candidose contre *Candida albicans*. Ces données fournissent un support scientifique pour les utilisations ethno-médicinales d'*Atriplex halimus* dans le traitement des maladies fongiques et suggèrent son potentiel en tant qu'agent antimycosique (**Rahman et al, 2011**).

Cette activité antimicrobienne est due à la présence des alcaloïdes (berbérine) (**Rahman et al, 2011**).

I.7.3 Activité antidiabétique

Le diabète sucré est caractérisé par des niveaux élevés de glucose dans le sang en raison d'une sécrétion d'insuline altérée ou d'une insensibilité à l'insuline. Il est associé à un risque

Synthèse Bibliographique

accru de maladie vasculaire et cardiovasculaire, principal facteur de mortalité chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 (Chikhi, *et al*, 2014).

Une étude de toxicité aiguë a révélé que l'extrait aqueux de feuille d'*A. halimus* est non toxique. Il a montré une activité antihyperglycémique marquée chez les rats normoglycémiques et diabétiques, avec une amélioration de la tolérance au glucose et une baisse des taux de glycémie. L'extrait pourrait augmenter la sécrétion d'insuline et contenait des tanins et des flavonoïdes, connus pour leurs effets anti-diabétiques. Cette étude confirme l'utilisation sûre de la plante dans le traitement du diabète par les guérisseurs traditionnels (Chikhi, *et al*, 2014).

I.7.4 Activité néphro-protectrice

L'administration d'*Atriplex halimus* peut réduire (ou prévenir complètement) plusieurs toxicités induites par le BZ dans les reins. Ce potentiel protecteur peut impliquer les puissantes propriétés antioxydantes de cette plante en éliminant les radicaux libres et les dommages oxydatifs causés par le BZ. Par conséquent, la supplémentation alimentaire avec *Ah* pourrait être une méthode utile pour protéger les populations à haut risque d'intoxication chronique BZ environnementale et / ou professionnelle, et pour piéger les radicaux libres générés dans le rein (Zeghib et Boutlelis, 2020).

I.7.5 Activité Hépatoprotectrice

L'extrait de l'*Atriplex halimus* obtenu par macération dans un mélange éthanol-eau à des conditions spécifiques présente une activité hépato-protectrice. Cette activité a été démontrée sur des souris blanches (*mus musculus*) en les exposant à une lésion hépatique induite par l'injection péritonéale de tétrachlorure de carbone (CCl₄). L'administration préventive de ces extraits a permis de retrouver des valeurs presque normales dans les analyses biochimiques sanguines (ALT, AST) et hépatiques (MDA, T-Glu) des souris après six jours. Ces résultats suggèrent que les molécules bioactives de l'*Atriplex halimus* ont une action protectrice significative contre les dommages hépatocellulaires induits par le CCl₄. Cette activité hépatoprotectrice de l'extrait de l'*Atriplex halimus* peut donc être attribuée à ses composés phénoliques, ses polyphénols, ainsi qu'à ses minéraux, notamment le chlore et le potassium. (Salmani et Gharbi, 2018).

I.7.6 Activité anticancéreuse

L'activité anticancéreuse de l'extrait éthanolique d'*Atriplex halimus* est démontrée par son effet antiprolifératif et sa forte cytotoxicité sur les cellules cancéreuses humaines. Il induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, favorise l'apoptose avec des caractéristiques morphologiques typiques et régule positivement l'expression de protéines impliquées dans ce processus, tout en n'ayant aucun effet cytotoxique sur les cellules normales. Ces résultats suggèrent que l'*Atriplex halimus* pourrait être une source prometteuse d'agents anticancéreux (Al-Senosa *et al*, 2018).

I.8 L'utilisation d'*Atriplex halimus*

I.8.1 En médecine

Les feuilles d'*Atriplex* sont utilisées pour traiter les maladies cardiaques, le diabète et le rhumatisme puisque les feuilles sont le centre des réactions photochimiques, donc riches en

Synthèse Bibliographique

principes actif (**Walker et al, 2014**). L'*Atriplex* est une plante nutritive, riche en protéine (**Franolet, 1971**), en sels minéraux et vitamines C, A et D, et aussi utilisée comme plante médicinale dans la pharmacopée traditionnelle (**Chikhi, et al., 2014**).

I.8.2 En alimentation

Atriplex halimus est un arbuste réputé pour la valeur nutritive et énergétique de ses feuilles tendres, non seulement pour le bétail, mais aussi comme aliment pour les nomades. Et la population locale steppique. En effet, au printemps, dans plusieurs régions en Algérie (Djelfa) et Tunisie (Gabès), les jeunes pousses de *guettaf* sont consommées par l'homme, en le préparant comme des épinards. Bien que l'âcreté provoquée par une élimination insuffisante des saponines pendant la cuisson ne rende pas cet aliment très savoureux, sa consommation reste très acceptable par la population locale. *A. halimus* pourrait donc fournir un aliment de valeur pour les animaux comme pour l'homme lorsque les conditions naturelles sont particulièrement sévères (**Franolet, 1971**). *A. halimus* est riche en fibres alimentaires (cellulose), protéines, vitamines (B et C) et sels minéraux (sodium, calcium, potassium, magnésium, phosphore). Par son contenu riche en fibres, il facilite la digestion, augmente la réplétion gastrique et hydrate le contenu du bol fécal. Cette espèce dispose en outre de nombreux autres atouts pour la santé humaine (**Franolet, 1971**).

I.8.3 En écologie

Dans les régions méditerranéennes arides et semi-arides, le problème de la désertification se manifeste principalement par le recul de zones boisées (soit par exploitation non contrôlée, soit par incendie ou autres ravages) et par la perte de végétation de zones steppiques à vocation pastorale. Le repeuplement à base de buissons fourragers constitue une excellente solution. En effet, ces plantes possèdent un système racinaire très développé qui leur permet d'utiliser les réserves d'eau du sol de façon exhaustive et de former un réseau dense susceptible d'agrèger le sol et de le rendre résistant à l'érosion. En outre, les formations à base de buissons fourragers forment une bonne couverture végétale à feuillage dense qui protège le sol des agressions climatiques, sources d'érosion (pluie, vent, grêle, etc.). Ils ont une croissance rapide, nécessitant peu de soins dans les premiers stades de développement, et leur exploitation peut donc commencer rapidement (**Djemai, 2019**).

I.8.4 En économie

L'*Atriplex halimus* est utilisé fondamentalement comme plante fourragère. Son feuillage persistant, riche en protéines, est très apprécié durant la longue période de sécheresse estivale alors que les espèces herbacées ont disparu. Une bonne formation d'*Atriplex halimus* peut produire jusqu'à cinq tonnes 'hectare de matière sèche par an sur des sols dégradés ou salins inutilisables pour d'autres cultures. Il est aussi utilisé comme plante médicinale dans la pharmacopée traditionnelle (**Dutuit et al, 1991**).

I.8.5 Arbustes fourragers

L'*Atriplex halimus* est un arbuste autochtone présente un grand intérêt comme une plante fourragère dans les régions arides et semi-arides en raison de sa rusticité, sa bonne valeur fourragère, sa résistance élevée à la sécheresse, sa faculté de tolérer des taux de salinité

Synthèse Bibliographique

importants, Le maintien de son feuillage vert durant toute l'année et sa tolérance au pâturage. L'*Atriplex halimus* est riche en protéines, il constitue une source importante en matière azotée pour le cheptel, Essentiellement en période de disette. Sa culture pourrait être envisagée comme source de fourrage dans les zones de grande fragilité écologique (**El-Shatnawi et al, 2002**).

I.9 Les métabolites secondaires

Plusieurs recherches ont pour but l'étude de la composition chimique de l'*Atriplex halimus*. Ces dernières permettent de conclure que cette plante est largement riche en composés du métabolisme secondaire, à savoir : des polyphénols (flavonoïdes et tanins), des saponosides et des alcaloïdes.

I.9.1 Définition

Les métabolites secondaires sont des molécules ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante. Ils sont nécessaires à sa défense contre les agressions extérieures.

Cependant, ils ne sont pas toujours nécessaires à la survie de la plante. Les produits du métabolisme secondaire qui sont émis en très faible quantité, sont d'une grande variété structurale (plus de 200000 structures définies). Ces composés marquent de manière originale, un genre, une famille ou une espèce de plante et permettent parfois d'établir une taxonomie chimique.

Les métabolites secondaires font l'objet de nombreuses recherches, ils ont un intérêt multiple, ils sont mis à profit aussi bien dans l'industrie alimentaire, cosmétique que pharmaceutique. Ils sont largement utilisés en thérapie comme vasculo-protecteurs, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, antioxydants et anti-radicalaire (**Muanda, 2010**).

I.9.2 Classification des métabolites secondaires

On distingue classiquement cinq grandes catégories de métabolites secondaires :

- ❖ les acide phénolique simple
- ❖ les flavonoides
- ❖ les tannins
- ❖ les alcaloïdes
- ❖ les saponines

(**Badiaga, 2011**).

- **Les acide phénolique (Polyphénols)**

Les composés phénoliques sont des molécules largement présentes dans le règne végétal. Ils appartiennent aux métabolismes secondaires et sont produits dans tous les organes de la plante, des racines jusqu'au fruits (**Bouaziz et al, 2008**). Ils se caractérisent par la présence d'au moins un noyau phénolique à six carbones. Il peut être directement rattaché à un groupement hydroxyl (OH) libre ou participer à une autre fonction telle que l'éther, l'ester ou le glycoside (**Bouaziz et al, 2008**). Les polyphénols regroupent 8000 composés connus à ce jour. Ils sont classés en fonction du squelette carboné de la molécule en neuf familles (C₆-C₁, C₆-C₃, C₆-C₄, C₆-C₁-C₆, C₆-C₂-C₆, C₆-C₃-C₆) (**Bouaziz et al, 2008**). Ils ont également un certain nombre d'activités biologiques, notamment dans la réduction des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. En effet, ils favorisent un bon équilibre glycémique, luttent contre

Synthèse Bibliographique

l'oxydation du cholestérol, réduisent l'obstruction des artères et combattent la résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle. Ils se sont également révélés être des alliés dans la lutte contre certains cancers, empêchant la formation de tumeurs et limitant la formation de molécules à l'origine de mutations génétiques néfastes pour l'organisme. Les polyphénols sont également recommandés dans les régimes dits « anticancéreux » (**Zakkad , 2016**).

- **Les flavonoïdes**

Les flavonoïdes, présents dans la plupart des plantes, sont des pigments polyphénoliques qui contribuent, entre autres, à colorer les fleurs et les fruits en jaune ou en blanc. Ils ont un important champ d'action et possèdent de nombreuses vertus médicinales antioxydantes, ils sont particulièrement actifs dans le maintien d'une bonne circulation. Certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales, et des effets protecteurs sur le foie (**Iserin, 2001**).

Les flavonoïdes constituent le groupe le plus large des composés phénoliques, ils sont classés en flavonols, flavones, flavanones, chalcones, flavanes, isoflavones et anthocyanes (**Fraga et Oteiza, 2011**). Ils ont en commun la structure diphenylpropane. Du fait, leurs propriétés antioxydantes liées à leurs structures polyphénoliques. Les flavonoïdes ingérés avec nos aliments sont réputés pour protéger l'organisme contre les effets délétères des apports environnementaux oxydants (**Stoclet et Schini-Kerth, 2011**).

- **Les Tanins :**

Les tanins sont des substances naturelles qui se trouvent dans la plupart des plantes supérieures. Ils sont produits dans presque toutes les parties de la plante (les graines, Les racines et les Feuilles) (**Pizzi, 2019**). Ces substances contribuent à la défense de la plante contre les insectes, les infections alimentaires ou les bactéries. Leur mécanisme de défense dépend de la capacité du tanin à complexer de manière irréversible les protéines (**Pizzi, 2019**). Ces composants peuvent être classés en deux groupes :

- **Tanins condensés** sont des composés polymères non hydrolysables résultant de polymérisation d'unités flavan-3-ols (sous forme d'oligomères). Cette condensation leur confère une structure similaire à celle des flavonoïdes (**Saidi, 2019**).
- **Tanins hydrolysables** sont des esters d'acide gallique, de ses dimères (acide digallique, acide ellagique) et de monosaccharides (le plus souvent le glucose). Ces composés sont composés de molécules phénoliques simples, comme leur nom l'indique, et sont facilement décomposés par les acides et les enzymes (tannase) en pyrogallol.

- **Les alcaloïdes**

Formant un groupe très large, les alcaloïdes possèdent presque tous une molécule d'azote (-N—) qui les rend pharmaceutiquement très actifs. Certains sont des médicaments connus qui ont des vertus thérapeutiques avérées c'est le cas d'un dérivé de la Pervenue de Madagascar (*Vinca rosea* Syn. *Catharanthus roseus*) employé pour traiter certains types de cancer. D'autres alcaloïdes, comme l'atropine, présente dans la Belladone (*Atropa belladonna*), ont une action

Synthèse Bibliographique

directe sur le corps : activité sédatrice, effets sur les troubles nerveux (maladie de Parkinson). Les alcaloïdes ont une masse moléculaire qui varie entre 100 à 900 g/mol, les plus part des alcaloïdes non oxygénés sont des composés liquides à température ambiante, les autres alcaloïdes oxygénés sont des composés solides cristallisés qui se décomposent à température 200 °C, les alcaloïdes sont des composés incolores et ont la propriété de polariser la lumière, leur solubilité dépend du degré d'acidité dans les solvants (**Cherifi et al, 2016**).

- **Les saponines**

Le nom saponine dérive du mot latin «sapo» ; qui signifie « savon », ces composés moussent une fois agités avec de l'eau. Ce sont des composés qui servent de défense à la plante. Ils se composent d'aglycones non polaires liés à un ou plusieurs sucres. Cette combinaison d'éléments structuraux polaires et non polaires explique leur comportement moussant en solution aqueuse. Fondamentalement, on distingue les saponines stéroïques et les saponines triterpéniques dérivant de l'oxyde de scalène (**Manasse, 2013**). Les saponines connues comme des matières préliminaires ou essentielles de fabrication des médicaments stéroïdiens, ce sont des substances actives avec des caractéristiques anti-inflammatoires, antifongiques, anti-diabète, utilisées aussi pour le traitement de l'hémorroïde, et les ulcères gastriques et parfois comme des antibiotiques, elles sont considérées comme des produits toxiques pour les animaux de sang-froid tels que les poissons (**Manasse, 2013**).

II Les métaux lourds

La croissance du secteur industriel a apporté de nombreux avantages depuis sa création, mais s'est accompagnée de certains effets négatifs sur l'environnement. Les métaux lourds sont devenus synonymes de pollution industrielle en raison de leurs effets toxicologiques et physiologiques sur l'écosystème (Al-Othman *et al*, 2012). La plupart de la pollution par les métaux lourds peut être liée à des activités anthropogéniques, telles que les mines, les fonderies, les usines de fusion et d'autres opérations industrielles basées sur les métaux (Al-Attar, 2011), le tabagisme étant la principale source non professionnelle de pollution par les métaux lourds. L'augmentation des niveaux de métaux lourds dans les sources d'eau affecte directement les habitants des zones touchées qui utilisent l'eau pour la consommation, la préparation des aliments et la baignade, ainsi que pour l'irrigation des cultures. Les métaux lourds peuvent être absorbés par la peau, par voie orale ou par inhalation (Awofolu *et al*, 2005). Le degré de toxicité des métaux lourds dépend de la dose, de la durée, de la voie d'administration et d'autres facteurs physiologiques, en particulier la nutrition (Al-Attar, 2011). En outre, l'exposition n'est pas limitée à un seul métal lourd, mais à un mélange de différents types, comme une combinaison de cadmium (Cd), de chrome (Cr), de mercure (Hg) et/ou de cuivre (Cu) (Venter et Oberholzer, 2015).

II.1 Définition

Les métaux lourds sont des composants naturels de la croûte terrestre (Ogbonna *et al*, 2013). Ils sont trouvés dans le sol à faibles concentrations sous formes solubles ou insolubles et ils pourraient être absorbés par les plantes ou retenus par les sols (Xu *et al*, 2014).

Le terme « métaux lourds » est couramment utilisé pour décrire les métaux qui sont toxiques. D'après les chercheurs, il existe de nombreuses définitions des "métaux lourds" qui sont classés selon certaines propriétés physiques, chimiques ou biologiques, y compris la densité (poids spécifique), poids atomique. La majorité des définitions n'ont aucune relation avec la toxicité de ces métaux pour les organismes vivants (Chojnacka, 2007).

Selon la littérature scientifique courante, les métaux lourds sont définis comme des éléments métalliques qui ont une densité de 4 à 5 g / cm³ et qui est relativement élevée par rapport à l'eau avec un poids atomique supérieur à 63,54 (Tchounwou *et al*, 2012).

II.2 Sources des métaux lourds

Les éléments traces métalliques (ETM), sont naturellement présents dans les sols, l'air, l'eau, les océans, les plantes car ils proviennent du processus d'altération de la roche mère. Ils sont généralement retrouvés en très faible quantité dans l'environnement d'où l'appellation « d'éléments traces » (Lévêque *et al*, 2015).

Généralement les métaux lourds rejoignent l'environnement à partir de deux sources principales notamment la source naturelle et celle anthropique (Ali *et al*, 2013).

- **Sources naturelles :** les métaux lourds sont présents naturellement dans les roches, ils sont libérés lors de l'altération de celles-ci pour constituer le fond géochimique (Bourrellet et berthelin, 1998).

Synthèse Bibliographique

- **Sources anthropique** : sont diverses telles que l'exploitation minière, l'utilisation de pesticides et engrais, les boues résiduaires, les rejets industriels, etc. (**Xu et al, 2014**).

II.3 Classification

D'un autre point de vue biologique, on en distingue deux types en fonction de leurs effets physiologiques et toxiques : métaux essentiels et métaux non-essentiels (métaux toxiques).

Tableau 3 : Principaux éléments métalliques essentiels et non-essentiels (Hopkin, 1989).

Eléments essentiel majeur	Oglio_éléments essentiels	Eléments « essentiel » en ultra trace	Eléments non essentiels
Calcium, Phosphore, Potassium, Soufre, Magnésium, Chlore, Sodium	Fer, Iode, Cuivre, Manganèse, zinc, Cobalt, Molybdène, Sélénium, Chrome, Nickel, Vanadium, Silicone, Arsenic	Lithium, Fluor Aluminium, Etain, Plomb (Cadmium) Essentiel si déficit de Zinc	Cadmium, Mercure

II.4 Importance :

- Les métaux lourds sont largement utilisés dans l'industrie, par exemple :

- Le plomb (Pb) et le mercure (Hg) dans les batteries, le verre, le bâtiment, le pétrole brut, et la construction automobile.
- Le cadmium (Cd) et le nickel (Ni) dans la galvanoplastie, les teintures, et les plastiques (**Wang, et al., 2020**).

- Les métaux lourds jouent un rôle crucial dans les réactions métaboliques :

- Ils agissent comme centres coordonnateurs de la structure et de la stabilité des enzymes et des protéines (**Goudot-perrot, 1983**).
- Certains peuvent créer des liaisons métal-protéine et modifier la structure tertiaire des protéines.

- Des métaux lourds comme Fe et Zn sont indispensables pour la défense immunitaire et la nutrition :

- L'alimentation doit fournir une quantité suffisante de ces métaux pour assurer les fonctions biologiques.
- Les ions métalliques influencent les enzymes et les réactions enzymatiques (**Goudot-perrot, 1983**).

II.5 Toxicité

II.5.1 Effet des métaux lourds sur le sol et l'eau :

Les métaux lourds comme le plomb, l'arsenic, le cadmium et le mercure sont largement présents dans la nature à des concentrations élevées, ce qui entraîne des perturbations environnementales dans le sol et l'eau. La contamination des sols par ces métaux est un problème majeur à l'échelle mondiale, entraînant des altérations des propriétés physicochimiques du sol, des perturbations de la communauté microbienne et une réduction

Synthèse Bibliographique

des activités environnementales et biologiques telles que la minéralisation de la matière organique (**Sheng et al, 2008**).

L'augmentation des polluants, dont les métaux traces, dans les estuaires et les océans fait l'objet de recherches mondiales. La contamination peut être d'origine naturelle (lixiviation des minerais, érosion des minéraux) ou humaine (engrais chimiques, pesticides, déchets industriels et domestiques) (**Kaimoussi et al, 2005**).

II.5.2 Effet des métaux lourds sur les microorganismes :

Les métaux lourds exercent généralement une action inhibitrice sur les microorganismes. Ils bloquent les groupes fonctionnels, déplacent les ions métalliques essentiels, ou modifient le site actif des molécules biologiques, mais à faible concentration certains métaux sont essentiels pour les microorganismes (par exemple Co, Cu, Zn, Ni) (**Hassen et al, 1998**).

II.5.3 Effet des métaux lourds sur l'homme :

La toxicité des métaux lourds dépend de plusieurs facteurs tels que la forme chimique, la dose absorbée, le temps d'exposition, l'âge, l'état de santé et la nutrition des individus. Les jeunes enfants sont plus sensibles à l'exposition au plomb en raison de leur absorption accrue et de la sensibilité de leur cerveau. Les systèmes organiques les plus affectés sont le système nerveux central, le système nerveux périphérique, le tractus gastro-intestinal, le système hématopoïétique, les reins et le système cardiovasculaire. L'exposition aux métaux lourds se fait principalement par l'alimentation, les médicaments, l'environnement ou le lieu de travail. (**Porru et al, 2024**).

II.6 Le cadmium :

Le cadmium, (groupe IIB du tableau périodique des éléments) de numéro atomique 48, est un métal mou, blanc argenté, que l'on trouve à l'état naturel à de faibles niveaux dans les roches et le sol (**RTI et ATSDR, 1999**). Il a été découvert par le chimiste allemand F. Strohmeyer en 1817 en tant que constituant de la smithsonite ($ZnCO_3$) provenant du minerai de zinc. La configuration électronique du cadmium est $[Kr] 4d^{10} 5s^2$. La concentration de cadmium dans la croûte terrestre est de 0,15 ppm et le minéral de cadmium le plus courant est la greenockite (CdS) (**Bingham, 1973**).

Le cadmium n'est pas essentiel au développement des organismes animaux ou végétaux. En revanche, ses propriétés physiques et chimiques, proches de celles du zinc et du calcium, lui permettent de traverser les barrières biologiques et de s'accumuler dans les tissus (**McLaughlin et Singh, 1999**).

Le cadmium fait également partie des métaux lourds les plus dangereux pour l'homme. Même à de faibles concentrations, il tend à s'accumuler dans le cortex rénal sur de très longues périodes (50 ans) (**Bendada et Boulakradeche, 2011**).

Le cadmium trouve diverses applications, principalement dans les batteries (80%), les pigments pour peintures et plastiques (10%), ainsi que dans les procédés électrolytiques ou de

Synthèse Bibliographique

trempeage (cadmiage) pour le revêtement des métaux et la fabrication de soudures à bas point de fusion.

II.6.1 Utilisation

Le cadmium est naturellement présent à l'état de traces dans les roches superficielles de l'écorce terrestre, ce qui en fait un élément plus rare que le mercure et le zinc. Il y a deux origines principales de présence de cadmium : le cadmium primaire est principalement associé au zinc dans les minerais de zinc (blende) (0,01 à 0,05%) et donc sous-produit de la métallurgie du zinc qui donne en moyenne 3 kg de cadmium par tonne de zinc. Le cadmium est également présent dans des minerais de plomb et de cuivre ainsi que dans des phosphates naturels (Jordanie, Tunisie). Les usages de cadmium se situent principalement en électricité (accumulateurs), en électronique, en métallurgie (traitement des surfaces par cadmiage) et dans l'industrie des matières plastiques (stabilisateur de polymères) (**Ramade, 1992**). Le cadmium secondaire est produit par recyclage (accumulateurs Ni/Cd, alliages Cu/Cd, poussières d'aciéries, incinération d'ordures ménagères) représentant des causes de pollution de l'environnement. A l'image du mercure, les combustions des dérivés fossiles du carbone introduisent également ce métal dans l'atmosphère (combustion produits pétroliers et charbon). Aussi, le transport de ce polluant peut couvrir de grandes distances.

II.6.2 Voie d'exposition

Le cadmium présent dans l'air pose principalement un risque pour les travailleurs de certaines industries, mais le tabagisme et l'alimentation constituent des sources majeures d'exposition pour la population en général.

II.6.2.1 Voie respiratoire

Le cadmium est principalement absorbé par voie respiratoire sous forme de fumées, vapeurs et poussières dégagées au cours de sa production, du cadmiage, de la soudure ou du découpage de métaux cadmiés et des alliages du cadmium.

Selon la taille des particules, 10 à 50% du Cadmium inhalé se déposent dans les poumons (les poussières dont le diamètre est inférieur à 5 µg atteignent les alvéoles pulmonaires).

L'absorption de la fraction retenue dépend de sa forme chimique ; 10-30% pour les poussières d'oxyde de cadmium et 25-50% pour les fumées d'oxyde de cadmium (**Nabila, 2019**).

Il y a environ 2,0 µg de cadmium dans une cigarette, dont près de 2 à 10 % sont transférés dans la fumée de cigarette (**Mannino et al, 2004**). Les fumeurs ont généralement des charges sanguines et corporelles de cadmium plus du double de celles des non-fumeurs. (**Waalkes, 2003**). Les cliniciens doivent être conscients qu'en général, les fumeurs auront un taux de cadmium urinaire plus élevé que les non-fumeurs (**Mannino et al, 2004**).

II.6.2.2 Voie alimentaire

L'alimentation est la principale source d'apport du Cd dans la population générale non professionnellement exposée au Cd et non fumeuse. Les légumes et les céréales sont les sources

Synthèse Bibliographique

principales de Cd, et à moindre degré il est également trouvé dans la viande. Les reins et le foie sont les principales cibles de l'accumulation de ce métal lourd, par conséquent les abats contiennent des taux élevés. Alors que chez les organismes marins, les mollusques et les crustacés l'accumulation peuvent atteindre des concentrations relativement très élevées au contraire des poissons qu'il contient de petites quantités de Cd (**Bliefert et Perraud, 2004**).

II.6.2.3 Voie cutanée

Une voie cutanée d'entrée par contamination de la peau a été décrite in vitro mais est extrêmement faible. L'absorption percutanée du chlorure de Cd à partir de l'eau et du sol dans et à travers la peau humaine a été réalisée à l'aide d'échantillons de peau de cadavre et n'a pas dépassé 0,6%. Cette voie d'entrée ne peut donc être préoccupante que dans les cas où des solutions concentrées seraient en contact avec la peau pendant plusieurs heures ou plus (**Sigel, 2013**).

II.6.3 Métabolisme

II.6.3.1 Voies de pénétration

Les fumées et les vapeurs de cadmium sont principalement absorbées par voie respiratoire. De façon générale, le site de déposition et la sévérité de l'atteinte pulmonaire dépendent principalement des caractéristiques physicochimiques des particules de cadmium (spéciation, granulométrie, degré d'hydrosolubilité...), de sa concentration atmosphérique et de la dose inhalée (**Schwartz, 1987**). Les particules fines de grande taille (diamètre aérodynamique > 5 µm) se déposent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures et celles de plus petite taille (< 5 µm) dans le poumon profond, dans les bronchioles et les alvéoles. En revanche, les nanoparticules inhalées (< 100 nm) ont des mouvements de diffusion dus aux mouvements thermiques des molécules inhalées et exhalées au contact de celles-ci. Cette propriété affecte le comportement de déposition classiquement observé avec un aérosol de particules de taille micrométrique, conduisant ainsi à une déposition massive moins importante au niveau alvéolaire et plus importante au niveau du nasopharynx et de l'arbre trachéobronchique. L'absorption par voie respiratoire est variable (10 à 30 % pour les poussières d'oxyde de cadmium et 25 à 50 % pour les fumées d'oxyde de cadmium). L'absorption par voie digestive est faible (environ 5 %) et est facilitée par la carence martiale et par des régimes carencés en fer, en calcium et en zinc (**Atlanta, 1999**) et diminuée par des régimes riches en fibres. Il est important de noter que le cadmium fixé à des protéines est mal absorbé. L'âge semble être également un facteur important. En effet, un âge inférieur à 40 ans est significativement associé à une augmentation de l'absorption digestive de cadmium (**Horiguch et al., 2004**) L'absorption par voie cutanée est, quant à elle, négligeable (**Wester, et al., 1992**).

II.6.3.2 Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Après la phase d'absorption, le cadmium présent dans le compartiment sanguin est principalement (environ 95 %) intraérythrocytaire lié à l'hémoglobine (**Carlson et Friberg, 1957**). Le cadmium plasmatique est, quant à lui, lié à des protéines de haut poids moléculaire, essentiellement l'albumine (**Nordberg et Nordberg, 1987**). La demi-vie sanguine du cadmium, correspondant à la durée d'élimination de la moitié de la quantité de cadmium présent dans le

Synthèse Bibliographique

sang, est d'environ 100 jours (**Järup et al, 1983**). Le cadmium est rapidement distribué au foie où il induit la synthèse d'une protéine de transport de faible poids moléculaire, riche en groupement sulfhydryles (SH) : la métallothionéine (MT) pour laquelle il a une grande affinité. La synthèse protéique de MT est également stimulée par d'autres métaux comme le zinc, le mercure ou le bismuth. La formation de complexes Cd-MT neutralise les effets toxiques du cadmium. Le complexe Cd-MT est ensuite redistribué dans tous les organes, notamment dans les reins (**Nordberg et Nordberg, 1987**). Le complexe Cd-MT est alors excrété après la filtration glomérulaire, contrairement au complexe Cd-albumine qui ne traverse pas la barrière glomérulaire du fait de son haut poids moléculaire. La quasi-totalité du complexe Cd-MT est ensuite réabsorbé par pinocytose dans les cellules tubulaires contournées proximales. Dans les cellules tubulaires, la MT est alors détruite par des enzymes lysosomales, libérant ainsi des ions Cd^{2+} dans le cytoplasme. Le Cd^{2+} cytoplasmique est alors à nouveau lié à une nouvelle MT synthétisée dans le cytoplasme. Lorsque les capacités de production de MT sont dépassées, le cadmium exerce alors des effets toxiques tubulaires rénaux, expliquant pourquoi la concentration rénale de cadmium est toujours plus importante dans le cortex rénal que dans la médullaire rénale. Le cadmium est une substance toxique cumulative. En effet, la demi-vie biologique du cadmium, correspondant à la durée d'élimination de la moitié de la quantité de cadmium présent dans l'organisme, est particulièrement longue, puisqu'elle est d'environ 20 à 40 ans environ la moitié du cadmium de l'organisme est localisé dans le foie et les reins. L'excrétion du cadmium, essentiellement urinaire, est faible et très lente. L'apparition d'une atteinte néphrologique altère les capacités d'élimination rénale du cadmium. Une très faible partie du cadmium est excrétée par voie biliaire (après conjugaison avec du glutathion), salivaire, fécale et sudorale (**Nordberg et Nordberg, 1987**).

II.6.4 Mécanismes de toxicité

La toxicité du cadmium a été démontrée dans plusieurs organes, comme nous le verrons plus loin. Le cadmium induit des lésions tissulaires en créant un stress oxydatif, des modifications épigénétiques de l'expression de l'ADN, l'inhibition ou la régulation à la hausse des voies de transport, en particulier dans le segment S1 proximal du tubule rénal. D'autres mécanismes pathologiques comprennent l'interférence compétitive avec l'action physiologique du Zn ou du Mg, l'inhibition de la synthèse de l'hème et l'altération de la fonction mitochondriale pouvant induire l'apoptose. On a observé un appauvrissement du glutathion, ainsi qu'une distorsion structurelle des protéines due à la liaison du Cd aux groupes sulfhydryles. Ces effets sont amplifiés par l'interaction avec d'autres métaux toxiques tels que le Pb et l'As et éventuellement améliorés par le Zn ou le Se (voir plus loin) et par des facteurs augmentant les niveaux de Nrf2 (**Bernhoft, 2013**).

II.6.4.1 Toxication aiguë :

Une intoxication aiguë peut être le résultat de l'ingestion d'une concentration importante de Cd provenant de boissons ou de nourritures contaminées (**Bernard et Lauwerys, 1986**), qui peut aller de l'épisode de gastro-entérite avec vomissements parfois sanguinolents, diarrhées et myalgies, des douleurs abdominales, anurie, parotidite, dépression cardiorespiratoire et mort au bout de quelques jours (**Nordberg et al, 1985**). A doses élevées, les pertes digestives sont responsables d'une hypovolémie et de désordres hydro électrolytiques (**Ricoux et Gasztowtt,**

Synthèse Bibliographique

2001). Une exposition à des vapeurs contenant du Cd est aussi susceptible de causer une toxicité aiguë. Plusieurs cas d'expositions aiguë accidentelles et mortelles ont été rapportées chez l'humain, l'intoxication aiguë par inhalation débute par des symptômes prémonitoires ressemblant à la « fièvre des fondeurs » (fièvre, frissons, sensation grippale, céphalées), suivis par un tableau de toux, dyspnée, cyanose et mort en 1 à 3 jours dans 15 à 20 % des cas (**Satarug et Moore, 2004**). Les troubles dus à l'intoxication aiguë se manifestent par une atteinte respiratoire, digestive, nerveuse, hématologique et rénale.

II.6.4.2 Intoxication chronique

Le cadmium est un toxique cumulatif de demi-vie très longue, ce qui explique l'évolution progressive des manifestations pathologiques même après arrêt de l'exposition.

L'intoxication chronique a pour origine, soit une inhalation répétée de petites doses de vapeurs ou poussières de Cadmium, soit une ingestion prolongée d'aliments ou de boissons contaminés (**Nabila, 2019**).

Elle se caractérise par l'association d'atteinte de plusieurs systèmes ou organes :

- **Rénale**

Le rein est l'organe-cible de l'intoxication chronique au cadmium. Classiquement, il s'agit d'une néphropathie tubulaire proximale caractérisée par une fuite de protéines de faible poids moléculaire (retinol-binding protein [RBP], 1-microglobuline 2-microglobuline...) non réabsorbées par les cellules tubulaires proximales. L'atteinte tubulaire proximale est notamment associée à une enzymurie (N-acétylglucosaminidasurie...), une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie. La fuite phosphocalcique urinaire favorise la survenue de lithiase urinaire. À un stade plus avancé, une tubulopathie distale se surajoute, avec des troubles de la concentration et de l'acidification des urines. Une néphropathie glomérulaire, caractérisée par une fuite de protéines de haut poids moléculaire (albumine...), peut être associée à une atteinte tubulaire préexistante. La protéinurie tubulaire se poursuit souvent après l'arrêt de l'exposition au cadmium (**Järup et al, 1993**). Une insuffisance rénale progressive tardive peut s'installer. Il existe une corrélation entre l'altération de la fonction rénale et la concentration de cadmium dans le parenchyme rénal ou dans les urines, mais également avec la concentration de cadmium atmosphérique en milieu de travail à partir de 700 à 1200 g/m³ (**Atlanta, 1999**). Selon les études, les premiers signes d'une altération de la fonction rénale peuvent survenir à partir d'une cadmiurie supérieure à 2 ou 10g/g de créatinine (**Atlanta, 1999**).

- **Les testicules**

Des études expérimentales chez l'animal ont montré que le cadmium produit des atteintes testiculaires et diminue la fertilité chez les mâles. A fortes doses, le cadmium produit des effets foetotoxiques et tératogènes chez plusieurs espèces de rongeurs. De tels effets n'ont pas été observés chez l'homme. Peu d'études chez les humains sont disponibles, car les évaluations des risques reposent principalement sur des données expérimentales animales. Selon les experts, aucune étude épidémiologique n'a clairement établi de lien entre l'exposition au cadmium et les

Synthèse Bibliographique

problèmes de fertilité ou les altérations des organes sexuels. Cependant, une récente étude non randomisée portant sur 341 hommes de couples infertiles a révélé une corrélation entre des niveaux élevés de cadmium dans le liquide séminal et l'infertilité masculine, que les sujets soient fumeurs ou non. Les chercheurs suggèrent que le cadmium pourrait influencer sur la qualité du sperme (**Eurar, 2008**).

- **Les os**

Le Cd entraîne un dérèglement du métabolisme du Ca (**Buchet et al, 1990**). Ce dérèglement peut mener à des troubles de la masse osseuse comme l'ostéomalacie ou l'ostéoporose. La maladie l'Itai, décrite initialement au Japon en 1967, entraîne des perturbations du métabolisme du Ca avec apparition d'une décalcification osseuse entraînant de troubles ostéomalacie, d'insuffisance rénale, de douleurs osseuses et de fractures. Cette maladie est due à une ingestion de riz contaminé par du Cd ayant été déversé en amont dans les cours d'eau irriguant les rizières. Des études sur des animaux de laboratoire indiquent que les sujets plus jeunes sont plus susceptibles que les adultes à subir une perte de la masse osseuse suite à une exposition orale au Cd. Ces études démontrent aussi que plus la diète est pauvre en Ca, en protéines, en Fe ou en gras, plus l'absorption de Cd sera importante (**Schafer et al, 1990**). Les enfants ayant une diète pauvre en Fe, Ca ou protéines sont donc probablement susceptibles d'absorber plus de Cd que les adultes (**Atlanta, 1999**).

- **Le foie**

Des études menées sur des travailleurs exposés au Cd par inhalation n'ont démontré aucun effet nocif au niveau du foie. Par contre, certains effets ont été retrouvés occasionnellement chez le rat exposé par inhalation à 0.1 mg/m³ de chlorure de Cd sur des périodes allant de 6 à 30 jours. Par exemple, une augmentation du poids du foie a été notée par ont dénoté une augmentation sérique de l'activité de l'alanine aminotransferase, un indicateur fréquent de dommages au foie. La résistance du foie à la toxicité du Cd est probablement due à sa capacité à produire la méthallothionéine pouvant lier le Cd et ainsi réduire la concentration d'ions libres Cd²⁺ (**Kutzman et al, 1986**).

- **Le cœur**

À notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune étude fiable démontrant qu'une exposition à des vapeurs de Cd pourrait avoir des effets néfastes au niveau cardiovasculaire chez l'humain. Chez le rat, ont démontré une augmentation significative du poids du cœur suite à une exposition par inhalation à 1.06 mg Cd/m³ de CdCl₂ pendant 62 jours, 5 jours par semaine à raison de 6 heures par jour. Le poids corporel de ces rats était aussi significativement réduit suite à cette exposition (**Kutzman et al, 1986**).

- **Le système nerveux**

Des études épidémiologiques chez l'humain suggèrent qu'il existerait un lien entre un comportement anormal et/ou une diminution de l'intelligence chez les enfants et les adultes exposés au Cd. Il faut par contre être prudent sur les conclusions car les sujets de ces études ont

Synthèse Bibliographique

possiblement été en contact avec d'autres métaux toxiques. De plus, la barrière hémato-encéphalique et les cellules épithéliales circumventriculaires possédant des jonctions serrées limitent l'entrée du Cd au niveau du système nerveux central. Il se pourrait toutefois que le Cd comme le Hg puisse pénétrer la barrière hématoencéphalique par mimétisme moléculaire (**Klaassen et al, 1999**).

III Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est un phénomène provoqué par un déséquilibre entre la production et l'accumulation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) dans les cellules et les tissus et la capacité d'un système biologique à détoxifier ces produits réactifs. Les ROS peuvent jouer, et en fait, ils le font, plusieurs rôles physiologiques (c'est-à-dire la signalisation cellulaire), et ils sont normalement générés en tant que sous-produits du métabolisme de l'oxygène ; malgré cela, les facteurs de stress environnementaux (c'est-à-dire les UV, les rayonnements ionisants, les polluants et les métaux lourds) et les xénobiotiques (c'est-à-dire les médicaments antitumoraux) contribuent à augmenter considérablement la production de ROS, provoquant ainsi un déséquilibre qui conduit à des dommages aux cellules et aux tissus (stress oxydatif). Plusieurs antioxydants ont été exploités ces dernières années pour leur effet bénéfique réel ou supposé contre le stress oxydatif, comme la vitamine E, les flavonoïdes et les polyphénols. Même si nous avons tendance à décrire le stress oxydatif comme étant tout aussi nocif pour le corps humain, il est également vrai qu'il est exploité comme approche thérapeutique pour traiter des pathologies cliniques telles que le cancer, avec un certain degré de succès clinique. Dans cette revue, nous décrivons les découvertes les plus récentes dans le domaine du stress oxydatif, en soulignant à la fois ses mauvais et ses bons côtés pour la santé humaine (**Gabriele , et al., 2017**).

III.1 Oxygène actif et radicaux libres

La découverte de la SOD par McCord et Fridovich en 1969 a marqué une étape importante dans la compréhension du piégeage du superoxyde (O_2^-), un type d'oxygène actif et de radical libre (**McCord et Fridovich, 1969**). Cette découverte a ouvert la voie à l'identification de diverses réactions chimiques, biologiques et biochimiques auparavant inconnues, associées à l' O_2^- et à d'autres ROS et radicaux libres, ainsi qu'à leurs mécanismes de dommages biologiques et à leurs implications dans différentes maladies (**D'Alessandro et Zolla, 2011**).



Figure 1. Radicaux libres : atomes ou molécules possédant des électrons non appariés. Les électrons existent normalement par paires, avec deux électrons dans chaque orbitale ; les électrons non appariés, avec un seul électron dans chaque orbitale, sont chimiquement très instables.

III.2 Définition de ROS

L'oxygène est le radical libre le plus connu. L'oxygène atmosphérique possède deux électrons non appariés et est relativement stable en soi. Les organismes vivants convertissent toutefois cet oxygène en formes plus réactives, connues sous le nom de ROS. Ceux-ci sont utilisés dans les réactions d'oxydation des substrats et dans les réactions d'addition d'oxygène. L'oxygène réactif, un dérivé de l'oxygène atmosphérique, englobe plusieurs ROS, dont l' O_2 , le H_2O_2 , le radical hydroxyle (HO^\bullet) et l'oxygène singulet (O_2). Parmi ces quatre espèces, O_2 et HO^\bullet sont des radicaux libres, tandis que les deux autres ne le sont pas (**figure 2**). Ces espèces, seules ou par réaction croisée avec d'autres espèces, peuvent induire une toxicité en attaquant différents composants cellulaires, tels que les protéines, les lipides et les acides nucléiques (Cooke *et al*, 2003), ce qui entraîne divers effets toxiques.

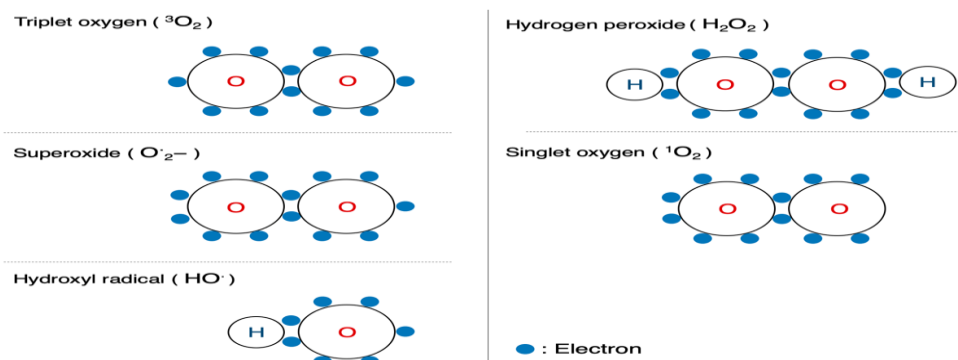


Figure 2. Configuration de l'oxygène et des ROS. Des diagrammes schématiques des configurations électroniques de molécules typiques sont présentés.

Synthèse Bibliographique

III.3 Définition des radicaux libres

Les atomes et les molécules ont une configuration stable lorsque leur enveloppe externe contient un ensemble d'électrons appariés. Toutefois, lorsqu'un électron n'est pas apparié, l'atome ou la molécule devient un radical libre. Les électrons non appariés sont instables et très réactifs, car ils cherchent constamment à former des paires, ce qui rend les radicaux libres très réactifs. Les liaisons chimiques sont constituées de deux électrons qui peuvent être rompus de deux manières. La première consiste à séparer un électron de chaque paire et à le déplacer d'un côté, chacun portant alors une charge respective appelée cation ou anion. La deuxième méthode consiste à séparer symétriquement les deux électrons d'une liaison, ce qui entraîne la création d'un radical libre.

III.4 Génération d'oxygène actif et de radicaux libres

Les ROS et les radicaux libres sont générés dans notre environnement immédiat. Par exemple, la pollution de l'air sous forme de NO et de NO₂ est constamment présente. La fumée de tabac, un autre polluant, contient de nombreux radicaux libres (**Zi, et al., 2003**). En outre, les herbicides couramment utilisés, y compris le parquat bien connu, produisent des radicaux libres pour éliminer les mauvaises herbes et provoquent parfois des intoxications lorsqu'ils sont ingérés par l'homme (**Bus et al, 1974**).

En outre, les rayonnements ultraviolets et ionisants génèrent également des radicaux libres. Ces deux types de rayonnements sont utilisés dans la radiothérapie du cancer et dans les lampes de stérilisation. Les médicaments anticancéreux, tels que l'adriamycine, la bléomycine, la mitomycine C, le cisplatine et la néocarzinostatine, génèrent des radicaux libres pour tuer le cancer ; cependant, les radicaux libres qu'ils produisent provoquent également des effets secondaires (**Mimnaugh et al, 1985**).

Le rayonnement est également utilisé pour stériliser les aliments importés et, même si cela n'est pas très connu, le séchage du linge à l'air libre est un autre exemple d'utilisation des effets des radicaux libres. L'acide hypochloreux, qui est souvent utilisé comme agent de blanchiment stérilisant pour désinfecter les salles d'opération médicales et les toilettes, se transforme en radicaux libres et possède un effet bactéricide. De ce point de vue, l'homme ne peut se soustraire aux effets des radicaux libres.

Outre l'environnement extérieur, les radicaux libres sont également générés dans les organismes vivants. Les radicaux libres sont principalement produits par les phagocytes, appelés "cellules mangeuses", centrés sur les neutrophiles. Les phagocytes englobent les substances étrangères, telles que les bactéries, et génèrent des ROS pour les éliminer de l'organisme (**Pham-Huy et al, 2008**). En outre, des processus physiologiques, tels que l'ischémie-reperfusion et le métabolisme de l'acide arachidonique, entraînent également la production d'une grande quantité de ROS (**Zulueta et al, 1997**). Ils sont produits lors du métabolisme de l'acide arachidonique. Physiologiquement, les radicaux libres sont constamment générés dans les mitochondries ; cependant, dans les mitochondries saines, ils ont tendance à ne pas s'échapper (**Figure 3**).

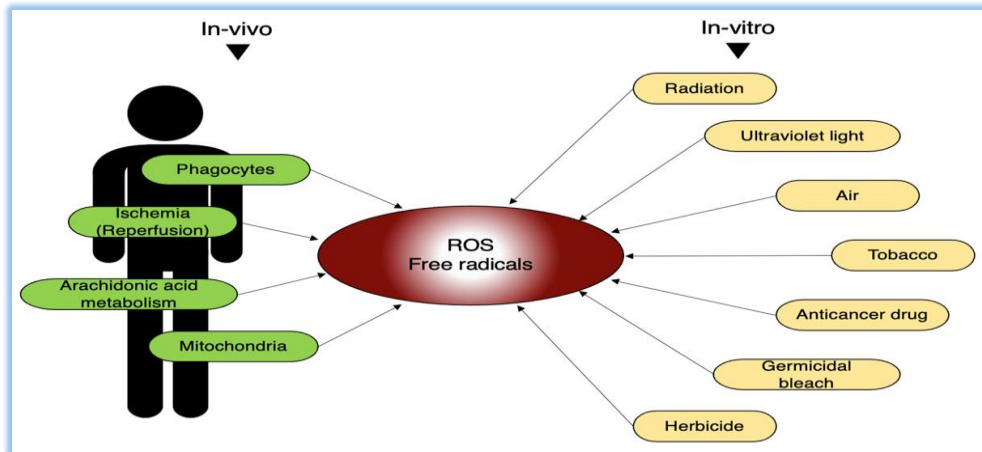


Figure 3. Sources in vivo et in vitro de radicaux libres. Dans les organismes vivants, les ROS et les radicaux libres sont générés par divers stimuli internes et externes mentionnés ici.

III.5 Les systèmes de défenses antioxydants

Les antioxydants au sens large représentent l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les ERO. Ces antioxydants peuvent agir en réduisant ou en dismutant ces espèces, en les piégeant pour former un composé stable. Une fois les taux des ERO fortement baissés, les systèmes enzymatiques interviennent et permettent la réparation (LAYACHI, 2013).

III.5.1 Les systèmes antioxydants enzymatiques :

Les enzymes existent à l'état endogène et permettent de protéger les cellules contre les radicaux libres produits de manière physiologique au cours du métabolisme cellulaire normal. Les principaux systèmes enzymatiques comprennent les superoxydes dismutases, la catalase et plusieurs formes de peroxydases à glutathion (Schuckelt *et al*, 1991).

III.5.1.1 Superoxyde dismutase (SOD)

Les superoxyde dismutases (SOD) sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation des ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et d'oxygène. La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Il a été récemment montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace inter membranaire (Okado-Matsumoto et Fridovich, 2001). La distribution de ces différentes isoformes varie selon le tissu. Dans le muscle, environ 65 à 85% de l'activité de la SOD se trouvent dans le cytosol tandis que les 15 à 35% restants sont localisés dans les mitochondries (Huang *et al*, 2001).

III.5.1.2 Glutathion peroxydase (GSH-Px) et réductase (GR)

La glutathion peroxydase (GSH-Px) est une sélénoenzyme présente dans le sang, les membranes et le cytosol. En présence de glutathion réduit (GSH), elle réduit l' H_2O_2 en H_2O et les hydroperoxydes (ROOH) en alcools (ROH). La glutathion peroxydase (GSH-Px) agit en

Synthèse Bibliographique

synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (Mates *et al*, 1999).

III.5.2 Catalase

La catalase (CAT), est une enzyme héminique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire. Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les érythrocytes.



La catalase est également responsable de l'élimination d' H_2O_2 par une transformation en H_2O et O_2 . Contrairement à la GSH-Px, l'affinité de la catalase pour l' H_2O_2 est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues (LAYACHI, 2013). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol.

III.5.3 Les systèmes antioxydants non enzymatiques

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydant nous retrouvons les oligoéléments, la glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome C et les vitamines E et C (Figure 4).

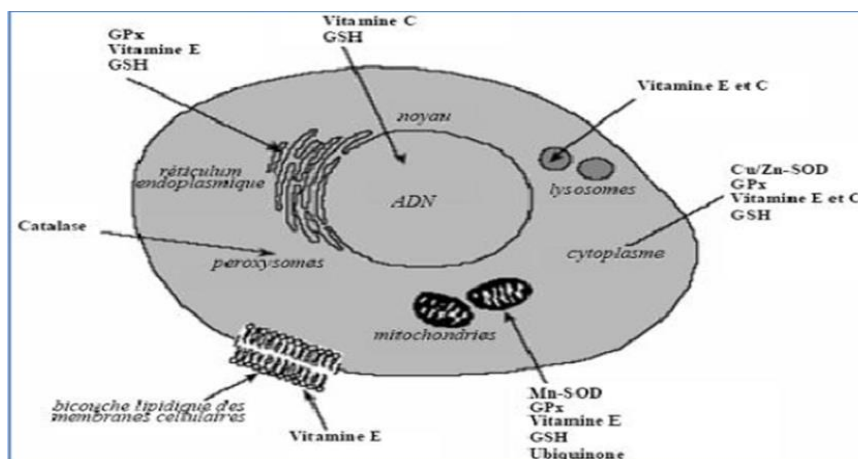


Figure 4 : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule

III.5.3.1 Oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GSH-Px de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès

Synthèse Bibliographique

dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action prooxydante (réaction de Fenton, d'Haber-Weiss).

III.5.3.2 Glutathion

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GSH-Px). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique. Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d' H_2O_2 est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (LAYACHI, 2013).

III.5.3.3 Vitamine E

- Structure

La vitamine E est un antioxydant majeur liposoluble. Elle a été découverte en 1922 par Evans et Bishop. Il existe au moins 8 tocophérols à action vitaminique E (Jordan and Pattison, 1996). L'absorption intestinale de la vitamine E dépend de l'intégrité de la muqueuse intestinale, de la présence des lipases pancréatiques et de l'excrétion hépatique des sels biliaires comme pour toutes les vitamines liposolubles. La vitamine E se retrouve ensuite dans le sang sous forme libre puis rapidement liée aux lipoprotéines (VLDL, LDL). Son catabolisme produit des composés glycuronés de l'acide tocophéronique. (Larbier and Leclercq, 1992).

III.5.3.4 Vitamine C

- Structure

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble considéré comme le plus efficace des antioxydants présents dans le sang. La vitamine C se présente sous deux formes dans l'alimentation : l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique.

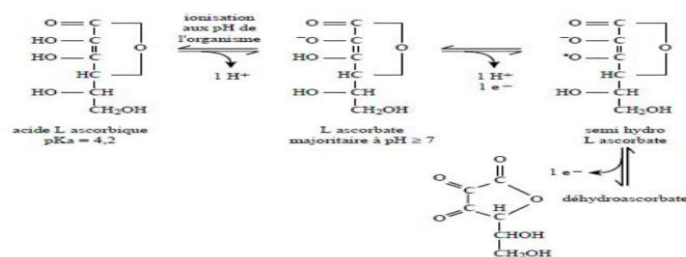
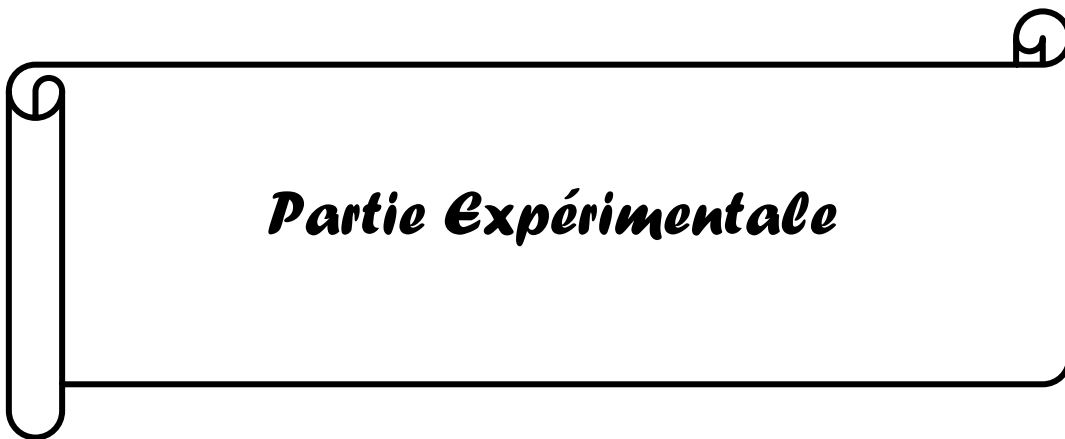


Figure 5 : Réactions d'oxydoréduction faisant intervenir les différentes formes de la vitamine C.

Deux voies d'apport existent : d'une part, la vitamine C d'origine alimentaire est absorbée rapidement au niveau intestinal, puis distribuée largement. D'autre part, elle est facilement synthétisable à partir du glucuronate dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules hépatiques et rénales (la lactonase et la peroxydase intervenant dans cette synthèse sont absentes chez les primates et les rongeurs : chez eux, la vitamine C est une vitamine à part entière). Cette

Synthèse Bibliographique

synthèse est affectée par une carence en vitamine A ou E; dans les conditions normales, elle est suffisante chez les volailles, bien qu'elle soit plus importante chez la dinde, puis le canard, la poule et l'oie (**Lechowski and Nagorna-Stasiak, 1995**). L'excès de vitamine C n'est pas stocké mais excrété par voie urinaire, en particulier sous forme de dérivés acides et notamment d'oxalates.



Partie Expérimentale

Partie expérimentale

I Matériel :

Les expériences menées dans cette étude ont été effectuées dans le laboratoire d'agronomie, el-faycel, l'hôpital, hall technologie ainsi que à l'animalerie de la faculté des sciences de l'université 20 août 1955 Skikda.

Dans ce travail, nous avons utilisé un métal lourd qui est le cadmium pour le traitement des rats sous forme de poudre soluble dans l'eau distillée, pour une dose de 8.8 mg/kg/jour 1/10 DL 50 (DL 50 = 88 mg/ kg chez les rats). Le choix de la dose est basé sur des études précédentes.



Figure 6 : L'animalerie de l'université de 20 Aout 1955 Skikda (photo original, 2024).

I.1 Matériel chimique :

La solution obtenue a été conservée à une température ambiante dans un flacon en verre à l'abri de la lumière vive durant la période de l'utilisation.



Figure 07 : Cadmium (photo originale, 2024).

I.2 Matériel biologique

I.2.1 Matériel végétal :

Le matériel végétal utilisé dans cette étude pour la restauration est la plante médicinale *Atriplex halimus* L appartenant à la famille de chénopodiacées. Cette plante médicinale a été choisie parmi tant d'autres pour leur caractère médicinal, leur grande utilisation par la

Partie expérimentale

population et leurs vertus thérapeutiques intéressantes. La récolte de la plante Est effectuée durant le mois de février ou mars 2023 de la région d'ouled ayche (bitam, Barika) Wilaya de Batna.



Figure 8 : *Atriplex halimus. L* (Metallaoui, 2023).

I.2.2 Matériel Animal :

Notre étude expérimentale a été réalisée sur 36 rats (blancs mâles) de la souche albinos Wistar, Provenant de l'institut pasteur d'Alger, de poids corporel (120g-190g), âgés de 2 mois. Ce sont des mammifères de l'ordre de rongeur, largement utilisés dans divers domaines de la recherche expérimentale. Les rats sont gardés dans l'animalerie de l'université de 20 Août 1955, Skikda pour une période de 50 jours (10 jours d'adaptation, 40 jours de traitement).

I.2.2.1 Les conditions d'élevage :

Les animaux ont été répartis en 6 groupes de 6 rats chacun, dans des cages en plastique, munies d'une mangeoire et d'un biberon d'eau. Chaque cage est marquée d'une lettre numérique de lot qui lui correspond, et elles sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Durant la période d'adaptation et expérimentale, les rats ont été maintenus sous des conditions naturelles (la température ambiante 22-24 ° C, une photopériode de 12 lumière/ 12 obscurité et une humidité). Ils ont été nourris base de nourriture standard (croquettes), les cages sont nettoyées et la litière est changée quotidiennement.



Figure 9 : Les cages des rats (photo originale, 2024).

Partie expérimentale

I.3 Matériel et produits de laboratoire utilisés :

L'ensemble des matériels et des produits utilisés dans notre expérimentation seront cités au fur et à mesure de leurs utilisations.

II Méthode :

II.1 Préparation de la plante :

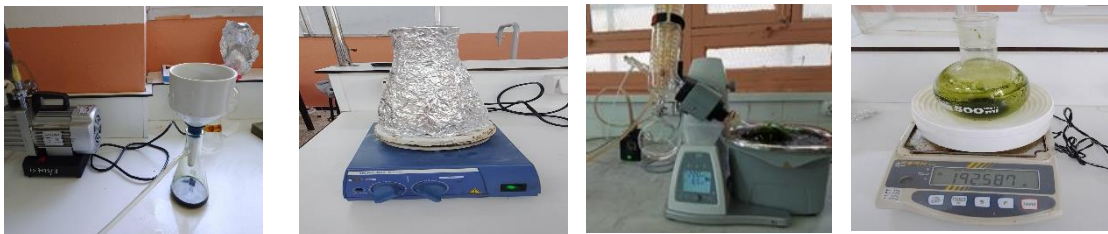
II.1.1 Séchage et broyage de la plante :

On a effectué une étude phytochimique sur la partie aérienne (feuilles). Une fois que la plante est identifiée, on s'occupe de nettoyer ses feuilles des impuretés, puis on les met à sécher dans une chambre sombre, aérée, à l'abri de l'humidité et à une température ambiante pendant un mois. Une fois qu'elles ont séché, elles sont mixées et broyées en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique.



Figure 10 : Photo originale présente la poudre de la plante après broyage.

II.2 Préparation de l'extrait éthanolique :



L'extrait éthanolique d'*Atriplex halimus* L est préparé par macération solide-liquide. Dans un bécher, on ajoute 30 g de poudre avec 150 ml d'éthanol, puis on laisse le tout sur un agitateur électrique à l'obscurité pendant 24 heures. Après, on filtre le mélange sur papier Whatman. Les trois filtrats sont récupérés dans un ballon et évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif qui permet d'éliminer le solvant sous vide. Ensuite, l'extrait est placé dans des boîtes de pétri et mis à l'étuve.

Figure 11 : Photo originale présente Les étapes de préparation de l'extrait sec de *Atriplex halimus* ; L.

II.3 Préparation du cadmium :

Les animaux sont traités après 10 jours d'adaptation par le métal lourd (cadmium) qui a été préparé sous forme d'une solution aqueuse (360 mg /240 ml d'eau distillée) par gavage quotidien selon leur poids corporel durant un mois à l'aide d'une sonde spécifique.

Partie expérimentale

II.4 Préparation des doses de l'extrait :

La préparation est faite par la poudre de la plante, dans cette étude, nous avons utilisé la dose de la plante médicinale *A.H* en traitement préventif des animaux contre la toxicité des métaux lourds pour la dose 1 (400mg/kg/j) (45ml de l'eau distillée chaude avec 3 g de la poudre de la plante). Et pour la dose 2 (600mg/kg/j) (45 ml de l'eau distillée chaude avec 4,5 g de la plante). Par voie orale pendant 1 mois.

L'administration se fait par gavage à l'aide d'une sonde selon leur poids corporel durant 40 jours, l'animal est saisi par la peau du dos et maintenu dans une position verticale.



Figure 12 : La technique de gavage (Photo originale, 2024).

II.5 Etude quantitative :

II.5.1 Dosage des polyphénols totaux :

Le dosage des polyphénols totaux a été réalisé par la méthode de Folin-Ciocalteu décrite par Wong et al. (2006).

II.5.1.1 Principe de la réaction :

Le réactif est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMO_{12}O_{40}$). Il est réduit, lors de l'oxydation des phénols dans un milieu basique, en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (MO_8O_{23}) (Robbins, 2003). La coloration bleue ainsi produite est proportionnelle aux taux de composés phénoliques et possède une absorption maximum aux environs de 750 -765 nm.

II.5.1.2 Mode opératoire

Il consiste à mélanger 200 μ l de chaque extrait (0.5 mg d'extrait dilué dans 1ml Méthanol) avec 1ml de réactif de Folin-Ciocalteu (10 fois diluée dans l'eau distillé). Les solutions ont été mélangées et incubées pendant 4 minutes. Après l'incubation, 800 μ l de la solution de carbonate de sodium Na_2CO_3 (75g /l) a été ajoutée. Le développement d'une couleur bleue est obtenu après incubation à l'obscurité et à température ambiante pendant 2 heures. Après incubation, l'absorbance est mesurée par un spectrophotomètre à 765 nm. Le blanc de la réaction ne contenant pas de polyphénols est réalisé comme le point 0 en mg/ml.

Note : Le blanc = control négatif : contient tout le mélange réactionnel sauf l'extrait de la plante.

II.5.1.3 Expression des résultats :

La teneur en polyphénols totaux est calculée à partir de l'équation de régression linéaire de la gamme d'étalonnage établie avec le standard étalon l'acide gallique (10-200 μ g/ml) est

Partie expérimentale

exprimée en microgrammes d'équivalents d'acide gallique par milligramme d'extrait ($\mu\text{gEAG/mg ES}$).

II.5.2 Dosage des flavonoïdes

La méthode de trichlorure d'aluminium (AlCl_3) cité par (Djeridane et al., 2006) est utilisée pour quantifier les flavonoïdes.

II.5.2.1 Principe de la réaction

Cette technique est basée sur la formation d'un complexe très stable, entre le chlorure d'aluminium et les atomes d'oxygène présent sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes (Lagnika, 2005).

II.5.2.2 Mode opératoire

Brièvement, 1 ml de chaque extrait et du standard (0.5 mg d'extrait ou standard dissous dans 1ml Méthanol) a été ajouté à 1ml de solution d' AlCl_3 (2% dans le méthanol). Le mélange a été vigoureusement agité et l'absorbance à 430 nm a été lue après 10 minutes d'incubation.

Note : Le blanc = control négatif : contient tout le mélange réactionnel sauf l'extrait de la plante.

II.5.2.3 Expression des résultats :

La quantification des flavonoïdes a été faite en fonction d'une courbe d'étalonnage linéaire ($y = a x + b$) réalisée par un standard étalon "la quercétine" à différentes concentrations (2.5-30 $\mu\text{g/ml}$) dans les mêmes conditions que l'échantillon.

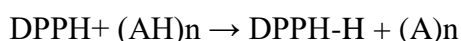
Les résultats sont exprimés en microgramme d'équivalents de quercétine par milligramme d'extrait ($\mu\text{g EQ/mg}$).

II.6 Etude de l'activité antioxydant de l'extrait :

II.6.1 Technique du 2, 2'-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

II.6.1.1 Principe de la réaction :

Le Diphényle picryl-hydrazyle (DPPH), un radical libre stable, violet en solution et présentant une absorbance caractéristique à 517 nm. Cette couleur disparaît rapidement lorsque le DPPH est réduit en diphényle picryl-hydrazine par un composé à propriété anti radicalaire, entraînant ainsi une décoloration (l'intensité de la coloration est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons) (Maataoui et al., 2006). On peut résumer la réaction sous la forme de l'équation :



Où $(\text{AH})_n$ représente un composé capable de céder un hydrogène au radical DPPH (violet) pour le transformer en Diphényle picryl hydrazine (jaune). Ceci permet de suivre la cinétique de décoloration à 517 nm.

Partie expérimentale

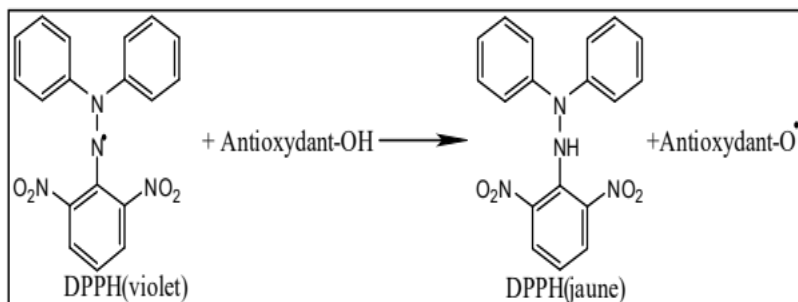


Figure 13 : Réaction de piégeage du radical DPPH par le phénol (Congo, 2012).

L'activité du balayage du radical DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par (Lopez. Lutz et al., 2008).

II.6.1.2 Mode opératoire :

Le mélange réactionnel est préparé comme suit : 400µl des solutions d'extraits sont ajoutées à 1600µl DPPH (4% préparée dans du méthanol). Parallèlement un contrôle négatif est préparé en mélangeant 400µl de méthanol avec 1600µl de la solution éthanolique de DPPH. La lecture de L'absorbance est faite contre un blanc préparé pour chaque concentration à 517nm après 30min d'incubation à l'obscurité et à température ambiante.

Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard ; l'acide ascorbique (la vitamine C) dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons secs pour chaque concentration, le test est répété 3 fois.

II.6.1.3 Expression des résultats :

Les résultats peuvent être exprimés en tant que l'activité antiradicalaire ou l'inhibition des radicaux libres en pourcentages (I%) en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = \left[\frac{\text{Abs Control négatif} - \text{Abs Echantillon}}{\text{Abs Control négatif}} \right] \times 100$$

Où

% : pourcentage d'inhibition de l'activité antiradicalaire ;

Abs Echantillon : Absorbance de l'échantillon ;

Abs Control négatif : Absorbance du control négatif ;

II.6.1.4 Calcul des IC50 :

IC50 ou la concentration inhibitrice de 50% (aussi appelée EC50 pour Efficient Concentration 50), est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH.

Les IC50 sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés ; Pourcentage d'inhibition en fonction de différentes concentrations des fractions testées.

Partie expérimentale

II.7 Répartition des rats :

Tableau 4 : répartition et traitement des rats

Codage des cages	Nombre de rats	Traitement des rats
G1	6	Animaux témoins recevant une administration chaque jour par voie orale l'eau du robinet
G2	6	Animaux traités recevant une dose 400 mg/kg /j d' <i>Atriplex halimus</i> L.
G3	6	Animaux traités recevant une dose 600 mg/kg/j d' <i>Atriplex halimus</i> L.
G4	6	Animaux traités recevant une dose de Cd de 8,8 mg/kg/jour.
G5	6	Animaux traités par une mixture recevant (Cd de 8,8 mg/kg/jour + <i>Atriplex halimus</i> L dose 400 mg/kg/j).
G6	6	Animaux traités par une mixture recevant (Cd de 8,8mg/kg + <i>Atriplex halimus</i> L dose 600 mg/kg/j).

II.8 Mesure du poids :

La mesure du poids est effectuée sur les rats chaque jour pendant la durée de traitement, au cours de traitement à l'aide d'une balance.

Partie expérimentale

II.9 Protocole expérimentale :

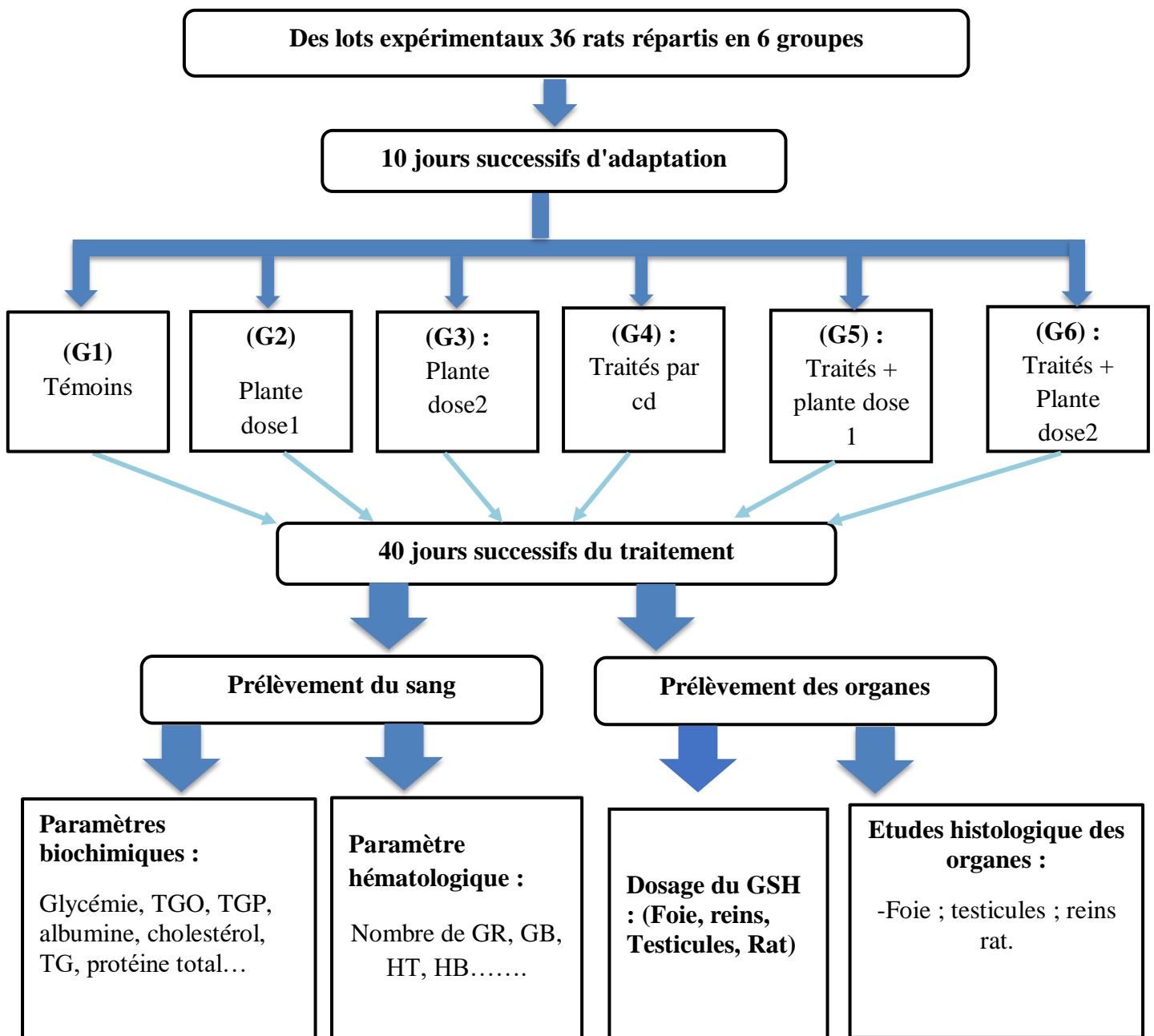


Figure 14 : Schéma récapitulatif du protocole

II.10 Dissection et prélèvement :

A la fin de la période de traitement par Le cadmium et l'extrait de l'*Atriplex halimus* L, les rats à jeûne sont anesthésiés par le chloroforme puis disséqués ventralement pour le prélèvement de sang au niveau cardiaque.

Partie expérimentale

II.10.1 L'euthanasie :

On utilise une technique pour mettre fin à la vie de l'animal sans lui causer de souffrance, de stress ou de douleur appelée l'euthanasie ou la mise à mort des animaux. Il y a plusieurs types d'euthanasie donc on a opté pour le protocole gazeux par chloroforme.

II.10.2 Prélèvement sanguin :

Après la dissection, un prélèvement sanguin a été effectué au niveau cardiaque ouvert.

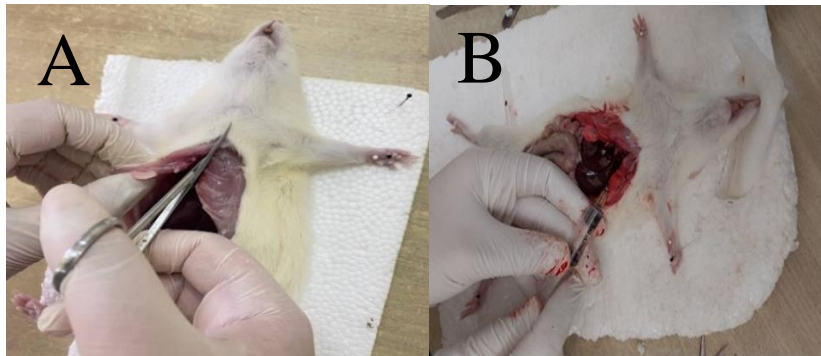


Figure 15 : Dissection A et prélèvement du sang au niveau cardiaque ouvert B (photo originale, 2024).

Le sang prélevé est recueilli dans deux types différents de tubes à essais.

- ✓ EDTA pour des paramètres hématologiques
- ✓ Hépariné pour le dosage des paramètres biochimiques.

Les analyses biochimiques et hématologiques ont été ensuite effectuées dans le laboratoire d'analyses médicales "El – Fayçal " SKIKDA.

II.10.3 Etude hématologique :

Formule de Numération Sanguine (FNS)

La numérotation de la formule sanguine est réalisée à l'aide d'un analyseur électronique modèle Sysmex XS-500i.

II.11 Dosage des paramètres biochimiques :

Le paramètre biochimique sont dosés automatiquement sur un automate modèle BECKMEN COULTER-AU480

Le glucose, L'urée, La créatinine, L'acide urique, protéines, l'albumine, TGO, TGP, PAL, Triglycérides, Triglycérides, HDL, LDL.

Partie expérimentale

II.12 Prélèvement des organes :

Les organes ont été rapidement prélevés et rincés avec du sérum physiologique (NaCl à 0,9%), ensuite ils sont pesés et conservés dans le formol (10%), pour réaliser l'étude histologique qui a été effectuée au niveau du service d'anatomie pathologique à l'hôpital les frères Saad Guermech de Skikda, Le reste de l'organe conservé au congélateur pour le dosage de GSH.

II.13 Dosage de glutathion GSH :

II.13.1 Préparation de l'homogénat de tissus :

Un gramme de foie, reins, testicules ou rate de rats récupérés à partir des six lots étudiés, ont été broyés. Après homogénéisation des tissus dans 2 ml de solution tampon TBS : (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4) à 1 :2 (P/V), on a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire (9000 tours/ min, 4°C, 15 min), puis le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes eppendorfs puis conservé à 20°C en attendant d'effectuer les dosages des paramètres du glutathion.

II.13.2 Dosage des protéines :

Le réactif de Bradford développe en présence de protéines une coloration bleue quantifiable à 595 nm, et dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de protéines présentes dans l'échantillon.

II.13.2.1 Principe :

Les groupements amines (-NH) des protéines réagissent avec un réactif à base de l'acide ortho phosphorique, de l'éthanol et de bleu de Coomassie pour former un complexe de couleur bleue. L'apparition de cette couleur reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité établit la concentration des protéines dans l'échantillon, elle est mesurée à 595nm (à l'aide d'un spectrophotomètre UV/visible Jenway 6305).

II.13.2.2 Mode opératoire :

- Prélever 0,1 ml de l'homogénat.
- Ajouter 5 ml du réactif de Bradford.
- Agiter et laisser reposer 5 min pour la stabilisation de la couleur.
- Lire la densité optique à 595 nm, contre le blanc (H₂O à la place de l'homogénat).
- La densité optique obtenue est rapportée sur une courbe d'étalonnage préalablement tracée.

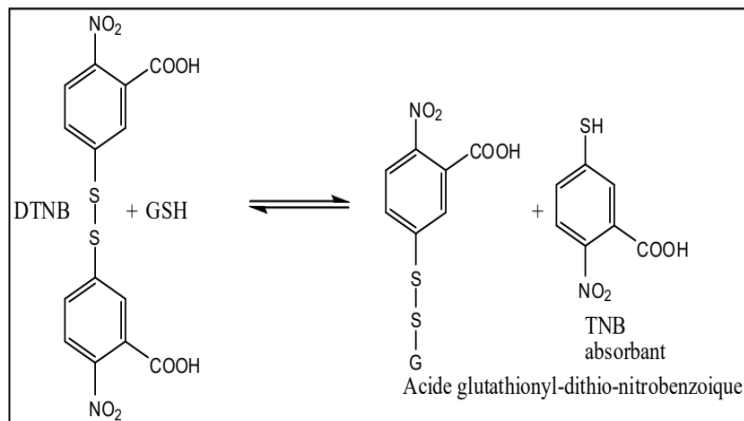
II.13.3 Dosage du glutathion (GSH) :

Le dosage du glutathion (GSH) est réalisé selon la méthode de (**Jollow et al 1974**).

II.13.3.1 Principe :

Ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance optique de l'acide 2-nitro-5-marcapturique qui résulte de la réduction de l'acide 5,5-dithio-bis-2-nitrobenzoïque par les groupements (-SH) du glutathion.

Partie expérimentale



II.13.3.2 Mode opératoire :

La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante :

- Prélever 0.8 ml de l'homogénat
- Ajouter 0.2 ml de la solution d'acide salicylique (0.25%)
- Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace
- Centrifuger à 1000 Tours/ minute pendant 5min
- Prélever 0.5 ml du surnageant
- Ajouter 1 ml du tampon Tris-EDTA (contenant 0,02 M d'EDTA, pH 9.6)
- Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M. Laisser pendant 5 min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc réactif.

II.14 Etude histologiques :

II.14.1 Étude macroscopique

Le prélèvement histologique est une biopsie d'un très petit morceau d'un organe.

II.14.2 La préparation des cassettes :

Contient les morceaux des organes

- ✓ Les organes sont coupés avec un quôteur en des pièces de 2 mm
- ✓ On les met dans les cassettes codées et on les place dans le formol pendant 24h-48h.

II.14.3 La circulation :

Elle est réalisée à l'aide d'un automate pendant 17h qui contient une série du solvant selon les étapes suivantes :

La poste-fixation : permet le passage des fixateurs aqueux aux alcools (La déshydratation).

La substitution : consiste à remplacer l'éthanol qui n'est pas miscible à la paraffine par xylène.

Partie expérimentale

L'imprégnation : correspond à la substitution du solvant par la paraffine.

A la fin du cycle, les paniers contenant les cassettes se trouvent dans un bain de paraffine chaude (liquide). (Carson et al., 2009).

II.14.4 Inclusion :

Consiste en un enrobage des pièces par la paraffine liquide qui permet ainsi de conserver les rapports architecturaux des structures les unes par rapport aux autres et de lui fournir un support externe à la fois pendant et après la coupe.

Les étapes de l'enrobage sont :

- ✓ On verse la paraffine liquide (T° entre 56-60) dans le moule.
- ✓ On met le morceau de tissu dans le moule et on le pousse.
- ✓ On recouvre la pièce par la cassette.
- ✓ On verse la paraffine.
- ✓ Après le refroidissement du moule à une température de -2°C , on obtient un bloc de paraffine dur qui contient la pièce prélevée.

II.14.5 La coupe :

-A l'aide d'un microtome on fait les coupes :

On règle l'épaisseur à $10\mu\text{m}$ pour avoir des coupes très fines.

- On met le ruban dans un bain marie à 37°C pour décontracter la paraffine.

-On prend la section de l'eau à l'aide d'une lame nommée par le code de blocs.

- L'adhérence des coupes sur les lames est faite par une étuve à une température de 140°C pendant 30min (élimination des particules d'eau par évaporation et le déparaffinage).

II.14.6 La coloration hématoxyline d'Harris Eosine (HE) :

La coloration est basée principalement sur l'utilisation d'hématoxyline d'Harris qui colore le noyau en une couleur mauve foncé presque noir et l'éosine qui colore le cytoplasme en rose ou rouge, cette méthode de coloration dure 45min.

II.14.7 Le montage :

Après l'enlèvement des lames d'xylène on fait le montage : on humidifie un peu la lame par l'xylène puis on met une petite quantité de colle spécifique (l'EUKITT) qui permet de coller bien la lame avec la lamelle et aussi de donner une observation très claire et transparente. On met la lamelle, et on presse un peu pour enlever le reste d'air, on n'oublie pas de mettre la dénomination de chaque lame, à la fin on laisse les lames jusqu'au séchage puis on les met dans le porte lame.

II.14.8 La lecture :

L'observation des lames se fait dans le service d'anapath, elles ont été observées à l'aide d'un microscope optique Leica. Les agrandissements utilisés sont X 10 et X 40.



Figure 16 : Les étapes de préparation des coupe histologique (photo originale, 2024)

II.15 L'analyse statistique :

Les données obtenues à partir des mesures des paramètres étudiés ont été exprimées en moyenne avec l'écart type (Moy \pm Standard de déviation) l'analyse statistique a été réalisé à l'aide du logiciel minitab® 17.

La comparaison de plusieurs moyennes est effectuée par une analyse de variance (ANOVA). Et la comparaison de deux moyennes qui est effectué par un test tukey. La différence entre deux moyennes comparées est significative si la probabilité $p \leq 0.05$ ainsi le degré de signification est comme suite :

- $p \leq 0.05$ la différence est significative.
- $p \leq 0.01$ la différence est hautement significative.
- $p \leq 0.001$ la différence est très hautement significative.

* : Différence significative G2, G3, G4, G5, G6 comparativement au témoin ($p \leq 0.05$).

** : Différence hautement significative G2, G3, G4, G5, G6 comparativement au témoin ($p \leq 0.01$).

*** : Différence très hautement significative G2, G3, G4, G5, G6 comparativement au témoin ($p \leq 0.001$).

\$: Différence significative comparant le G3 au G2 ($p \leq 0.05$).

\$\$: Différence hautement significative comparant G3 au G2 ($p \leq 0.01$).

\$\$\$: Différence très hautement significative comparant G3 au G2 ($p \leq 0.001$).

: Différence significative à G5, G6 comparativement aux G4 ($p \leq 0.05$).

Partie expérimentale

##: Différence hautement significative G5, G6 comparativement aux G4 ($p \leq 0.01$).


###: Différence très hautement significative à G5, G6 comparativement aux G4 ($p \leq 0.001$).

+ : Différence significative à G5 comparant au G6 ($p \leq 0.05$).

++ : Différence hautement significative à G5 comparant au G6 ($p \leq 0.01$).

+++ : Différence très hautement significative G5 comparant au G6 ($p \leq 0.001$).

p : Seuil de signification.



Résultat et discussion

Résultat et discussion

Cette étude vise à déterminer l'effet de la plante médicinale *Atriplex halimus* L. sur l'amélioration de quelques perturbations métaboliques chez des rats intoxiqués par le cadmium. Elle évalue également la teneur de certains composés phénoliques et détermine l'activité antioxydant de cette plante (méthode DPPH), les changements de poids, le poids de quelques organes ainsi que les paramètres biochimiques : glycémie, TGO, TGP, PAL, cholestérols, HDL, LDL, triglycérides, protéines, et albumine. Ainsi que les paramètres hématologiques tels que le nombre de globules blancs, de globules rouges, l'hémoglobine et l'hématocrite sont étudiées. Enfin, une étude histologique du foie, des reins et des testicules a été réalisée.

I Evaluation des polyphénols totaux :

Après le dosage, la teneur en polyphénols est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique. Sa formule de régression linéaire est $y = 0.0084x + 0.0016$ avec un coefficient de détermination $R^2 = 0.996$.

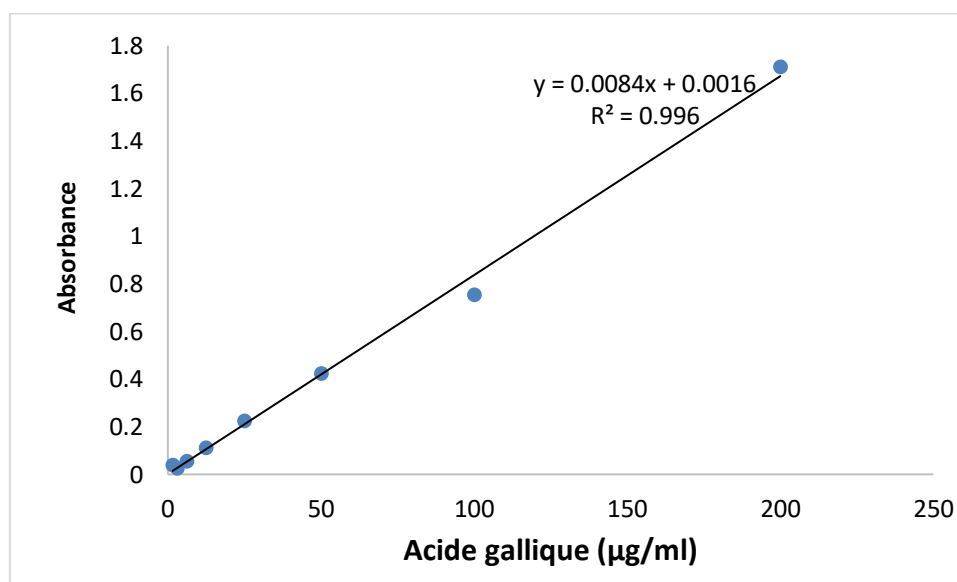


Figure 17 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.

Les résultats de dosage montrent que l'extrait d'*Atriplex halimus* contient une quantité importante des polyphénols ($20,64 \pm 1,44 \mu\text{g EAG/mg ES}$).

I.1 Evaluation des flavonoïdes :

Après le dosage, la teneur en flavonoïdes est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage de la quercétrine (figure) ayant l'équation de formule $Y = 0.0546x + 0.0646$ avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0.9923$.

Résultat et discussion

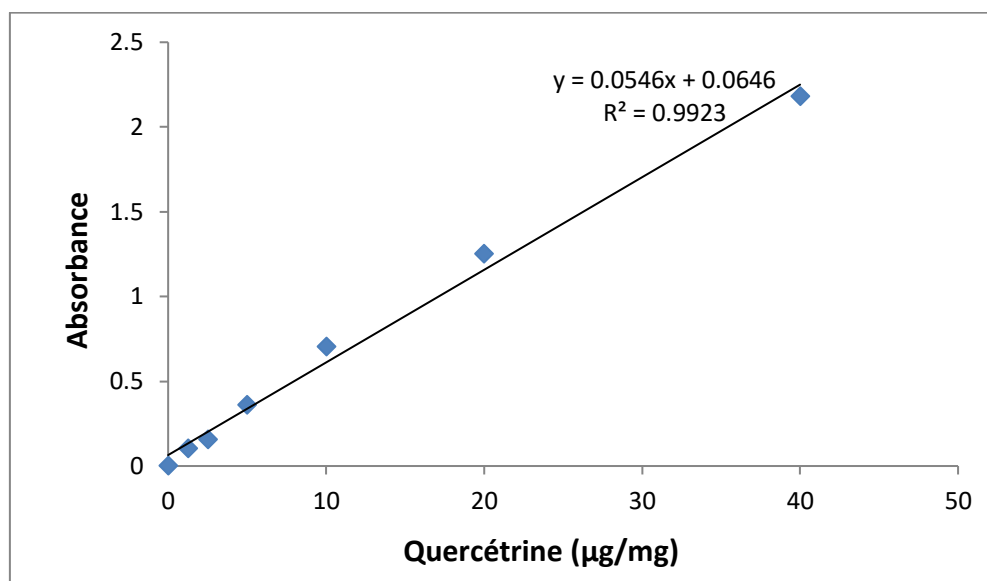


Figure 18 : Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes.

Les résultats de dosage des flavonoïdes ont révélé que l'extrait est riche en flavonoïdes ($19,28 \pm 0,43 \mu\text{g EQ/mg ES}$).

La variabilité des teneurs en polyphénols et flavonoïdes est liée probablement à la composition phénolique des extraits (**Hayouni et al., 2007**), aux facteurs génotypiques (**El-Waziry, 2007**), les conditions biotiques (espèce, organe et l'étape physiologique) et abiotiques (facteurs édaphiques) (**Ksouri et al., 2008**), la nature du sol et le type du microclimat (**Atmani et al., 2009**).

D'après les résultats obtenus l'estimation phénolique révèle que l'extrait éthanolique des feuilles d'A.H contient une quantité considérable de composés polyphénoliques et flavonoïdes. Les polyphénols contenus dans l'extrait d'*Atriplex halimus* sont probablement responsables de l'activité antioxydant de l'extrait. Les chercheurs ont évalué les propriétés antioxydants des principaux métabolites secondaires des feuilles et des tiges de *Atriplex halimus*, les flavonoïdes des extraits butanoliques et d'acétate d'éthyle des feuilles possèdent une forte capacité de donner (**Benhammou et al., 2008**).

II Evaluation de l'activité antioxydant :

La capacité antioxydant de l'extrait est calculée à partir de la courbe d'étalonnage en utilisant l'acide ascorbique comme un antioxydant de référence. D'après les résultats, on remarque que l'extrait d'*Atriplex halimus* est capable de piéger les radicaux DPPH. Avec une valeur de $IC_{50} = 40$.

III Effet de cadmium et de l'extrait éthanolique d'*Atriplex halimus* sur les paramètres de croissance globale des rats :

NB : la croissance globale comprend le gain de poids et le poids relatif.

Résultat et discussion

III.1 Le gain de poids :

La figure montre les variations du gain de poids chez les différents groupes des rats :

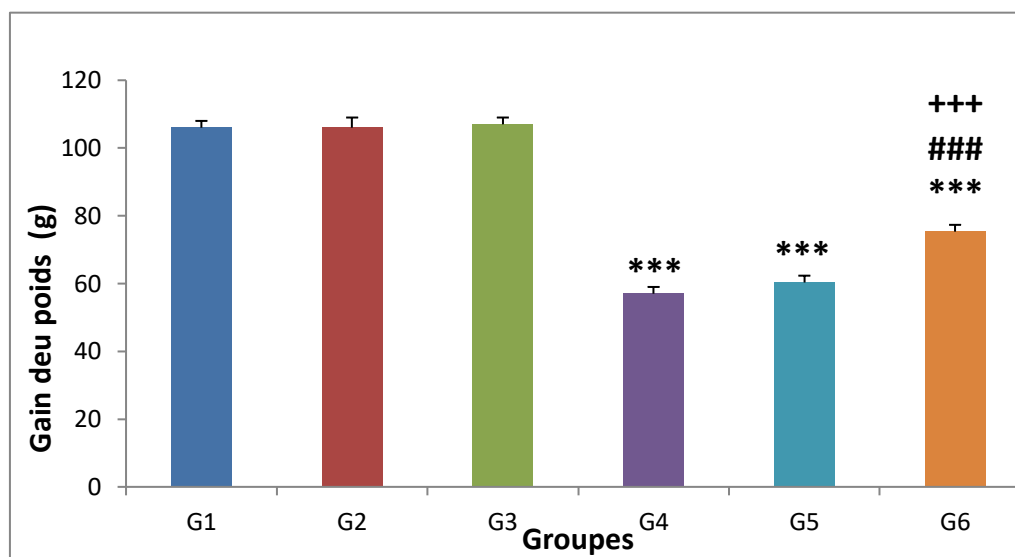


Figure 19 : Variation de gain du poids chez les rats des différents groupes étudiés.

Les résultats de la (figure 19) indiquent une diminution significative ($p \leq 0.001$) du gain de poids chez les rats traités par le cadmium et les groupes traités par la combinaison de cadmium et des deux doses (400 et 600mg/kg/jour) par rapport au groupe témoin. Par ailleurs, on ne remarque aucune différence significative du gain de poids chez les rats traités par les deux doses (400 et 600mg/kg/jours) de l'extrait de la plante en comparaison avec le groupe témoin.

Ainsi, les résultats ne montrent aucune différence significative du gain de poids chez le groupe (G3) par rapport au groupe (G2).

De plus, les résultats montrent une augmentation significative du gain de poids ($p < 0.001$) pour les rats traités par l'administration du cadmium et de la dose 2 de la plante (G6) par rapport aux rats traités au cadmium seul (G4).

Les résultats montrent également une augmentation significative du gain de poids ($p \leq 0.001$) pour les rats du groupe (G6) par rapport aux rats du groupe (G5).

Les résultats obtenus montrent clairement que le cadmium a entraîné des pertes d'appétit chez les rats. Aussi, la disponibilité de l'aliment est-elle un facteur important dans la prise de poids (Layachi et kechrid, 2012). La perte de poids peut être due à une augmentation de la dégradation des lipides, des protéines et des nutriments, Selon (Khettal et al. 2014)

Affirment que l'exposition à cet agent influence la prise alimentaire et perturbe l'absorption des aliments au niveau du tractus gastro-intestinal ce qui conduit à un retard de croissance (Struys-Ponsar et al., 2000 ; Hirata-Koizumi et al., 2011 ; Zhu et al., 2012), mais les résultats de (Je-Oh et al., 2020) justifient cette perte de poids à un effet anorexigène induit par cet agent toxique.

Résultat et discussion

III.2 Poids relatif du organes étudiée (foie, reins, testicules, rate) :

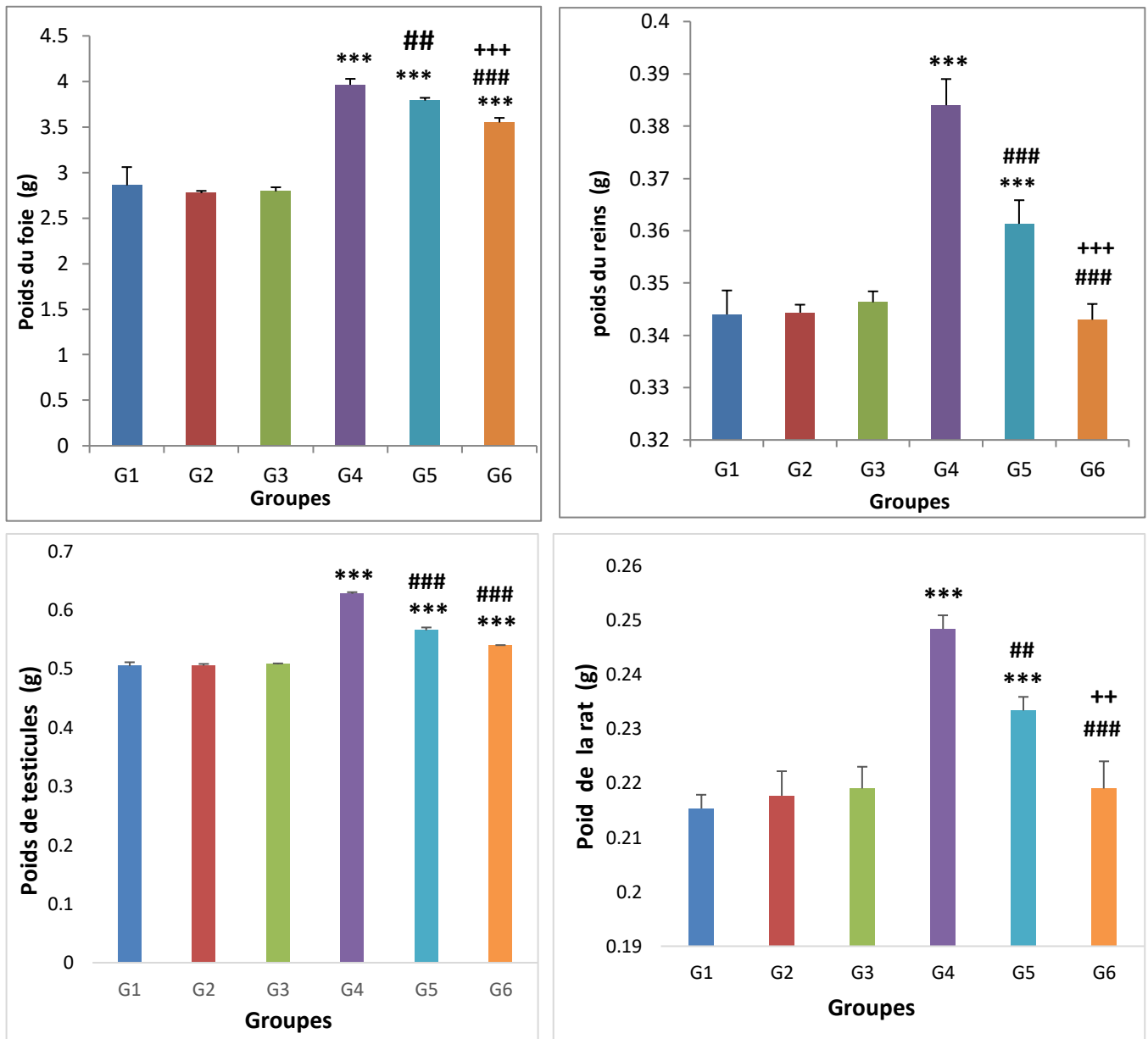


Figure 20 : Variations du poids relatif du organes étudiée (foie, reins, testicules, rate).

Les résultats de la (**figure 20**) indiquent une augmentation significative ($p \leq 0.001$) de poids relatif des foie, reins, testicules et rate chez (G4) par rapport aux groupe témoins.

Puis, Les résultats montrent une diminution significative du poids relatif ($p \leq 0.01$) et ($p \leq 0.001$) respectivement des foie, reins, testicules et rate pour les rats traités par la combinaison du cadmium et les deux doses de la plante (G5) et (G6) par rapport aux rats traités par le cadmium (G4).

Résultat et discussion

Les résultats montrent une diminution significative du poids relatif du foie, reins, rate ($p \leq 0.001$) et ($p \leq 0.01$) respectivement chez les rats traités du (G5) par rapport aux rats du (G6).

D'après les résultats de la présente étude, le traitement des rats par le cadmium a entraîné une réduction critique du poids relatif des rats, cette perte de poids est également due à la perte d'appétit. Concernant les rapports les résultats de la variation du poids relatif des organes, nous avons remarqué une augmentation du poids relatif d du foie, des reins, testicules et de la rate chez le groupe des rats traités par le cadmium. Ceci peut être expliqué par l'hypertrophie tissulaire de ces organes causés par ce métal qui est provoqué par une inflammation. Nos résultats sont en accord avec les données bibliographiques de (**Horiguchi *et al.*, 1996**) ; (**Asagba *et al.*, 2002**) (**Kutzman *et al.*, 1986**).

Nos résultats sont similaires avec (**Simons *et al.*, 1955**) ont signalé que l'augmentation des poids absolus ou relatifs des organes des animaux est indicatrice de la toxicité des substances utilisées.

Par contre nos résultats sont désaccord avec d'autres travaux (d'**El-Demardash *et al.*, 2004**) (**Rekha *et al.*, 2009**) qui ont montré que l'administration du chlorure de cadmium a diminué le poids des testicules.

IV Paramètres biochimiques :

IV.1 La glycémie :

Les résultats de ce paramètre sont mentionnés dans la figure :

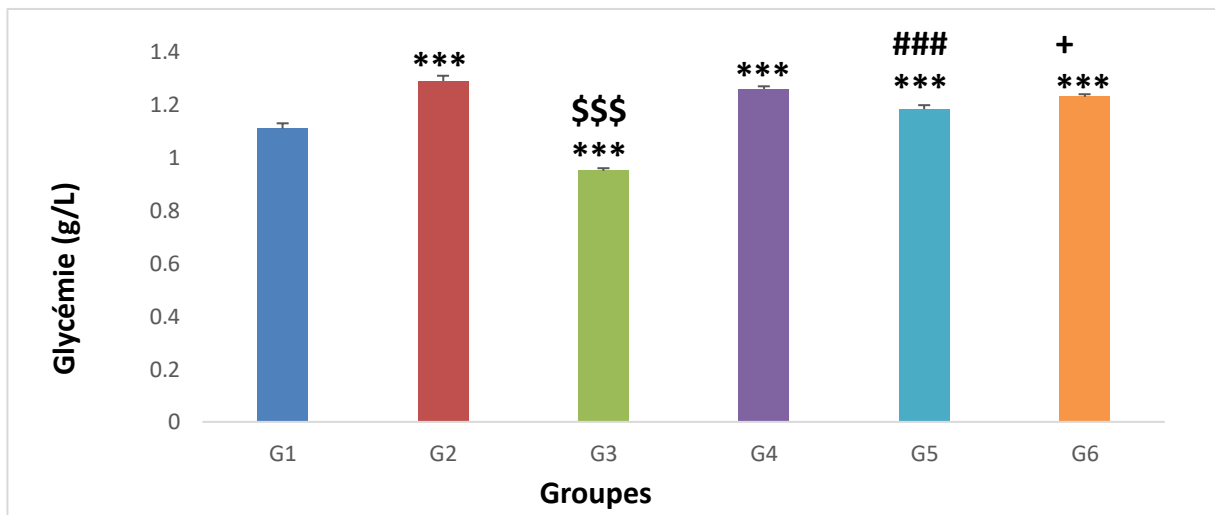


Figure 21 : Variation de la concentration du glucose chez les rats témoins et les Rats traités après 40 jours de traitement (n=6).

Les résultats de la (**figure 21**) indiquent une augmentation significative ($p \leq 0.001$) du taux de glucose (hyperglycémie) chez les rats traités par le cadmium (G4) par rapport aux rats

Résultat et discussion

témoins (G1). Par ailleurs, on a remarqué une diminution significative ($p \leq 0.001$) pour les rats traités par la combinaison du cadmium et la dose 1 (400mg/kg/jour) de la plante (G5) par rapport au (G4).

Les résultats montrent une augmentation significative du taux de glucose ($p \leq 0.05$) pour les rats traités par la combinaison de la dose 2 de la plante (G6) et le cadmium par rapport aux rats traités par la combinaison de la dose 1 (G5) et le cadmium.

Ainsi, Les résultats montrent une diminution significative ($p \leq 0.001$) chez les rats traités par dose 2 (600mg/kg/jour) (G3) de la plante par rapport aux rats traités par la plante (400mg/kg/jour) dose 1 (G2).

Nos résultats montrent un taux du glucose chez les rats contaminés par le cadmium. Cette hyperglycémie est causée par la toxicité du cadmium (**Massanyi et al, 1955**) qui inhibe la production de l'insuline par les îlots de Langerhans (Dormer, et al., 1974) ou il bloque l'utilisation du glucose par les cellules et mène à la présence d'une concentration élevée d'insuline (**Sunderman et al, 1976**) ou en raison de perturbation dans la sécrétion de glucagon et mène à la dégradation élevée du glycogène, offre nouvelle production de glucose à partir d'autres sources non glucidique comme les protéines (**Massanyi et al, 1955**). Ces résultats sont en accord avec les études de (**Massanyi et al, 1955**) (**Rana, 1996**) chez les rats.

On peut expliquer cette augmentation par l'inhibition enzymatique provoquée par le cadmium qui se traduit par une préservation de l'énergie.

Pour le lot traité par le cadmium et l'*Atriplex halimus* nous avons remarqué que ce dernier à corriger l'augmentation du taux de glucose provoqué par le cadmium.

Nos résultats sont concord avec le résultat de (**Bouchoucha et Ouazeta, 2018**), Les groupes traités par la combinaison NPs- Al_2O_3 et *Atriplex halimus* ont montrés une diminution de taux de glucose. Cela due aux substances telles que les polyphénols et les flavonoïdes qui sont généralement reconnues par leurs effets hypoglycémiantes (**Mangambu et al, 2014**). Une étude antérieure montre que l'*Atriplex halimus* est extrêmement efficace pour faciliter l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses. Les feuilles d'*Atriplex halimus* peuvent agir comme des inhibiteurs de l'aglycosidase réduisant ainsi l'absorption de glucoses dans l'intestin (**Said et al, 2007**).

Résultat et discussion

IV.2 Bilan rénal :

Urée, créatinine, acide urique :

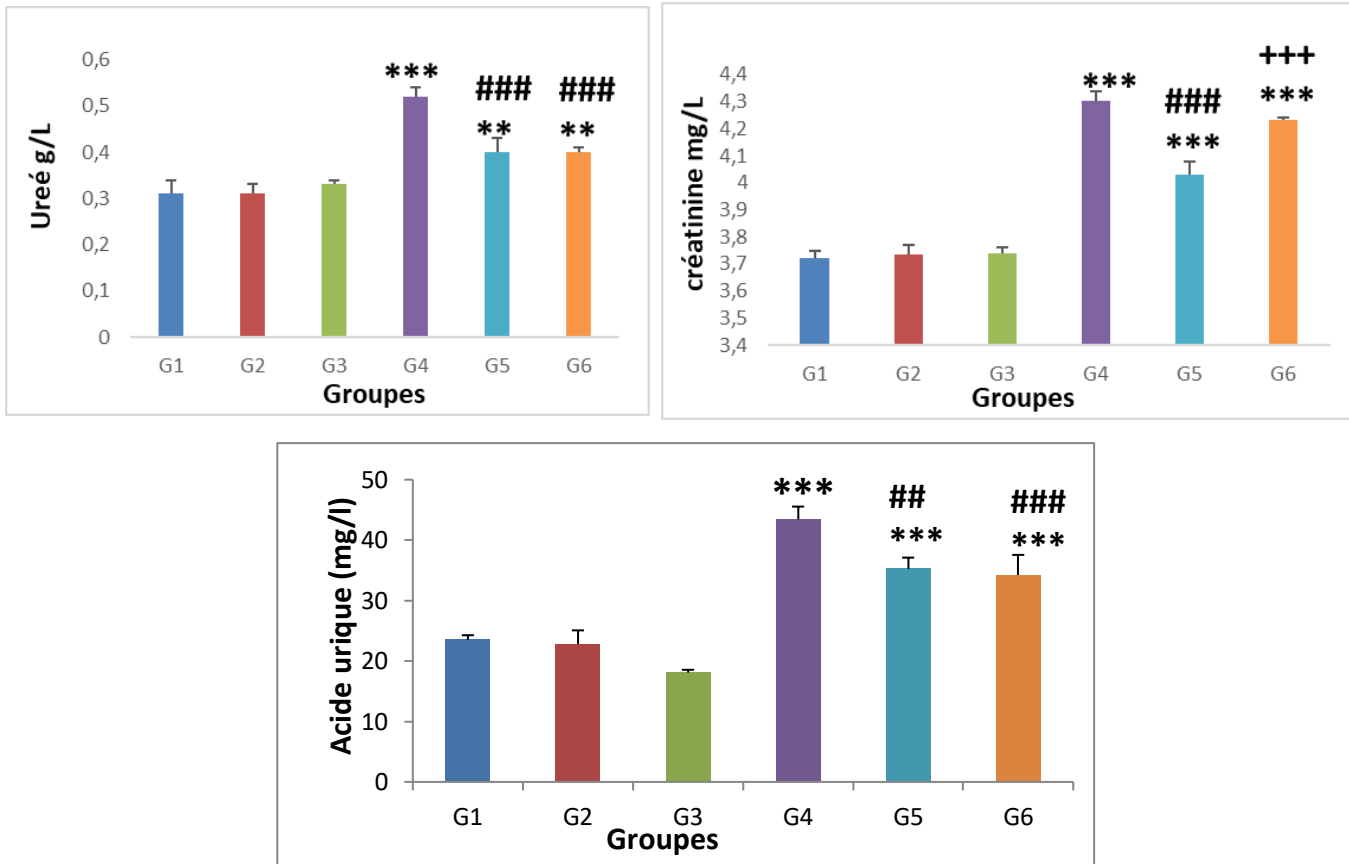


Figure 22 : Variation du taux de l'urée, créatinine et l'acide urique chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).

D'après les résultats présents dans la (Figure22), on remarque une augmentation significative ($p \leq 0,001$) du taux d'urée, créatinine et l'acide urique chez le groupe traité par le cadmium par rapport au groupe témoin.

Ensuite, il y a une diminution significative ($p \leq 0,001$) du taux d'urée et l'acide urique chez les groupes traités par la combinaison de cadmium et les deux doses de la plante par rapport au groupe exposé par le cadmium.

Tandis que, on remarque une diminution significative du taux de la créatinine ($p \leq 0,001$) chez le groupe traité par le cadmium et la dose de plante 400 mg/kg/jour et aucune différence significative chez le groupe traité par le cadmium et la dose 2 de la plante 600 mg/kg/jour par rapport au groupe exposé par le cadmium.

D'autre côté une augmentation significative ($p \leq 0,001$) du taux de créatinine chez le groupe traité par la combinaison de cadmium et la dose 2 de la plante par rapport le groupe exposé par le cadmium et la dose 1.

Résultat et discussion

Protéines et albumines :

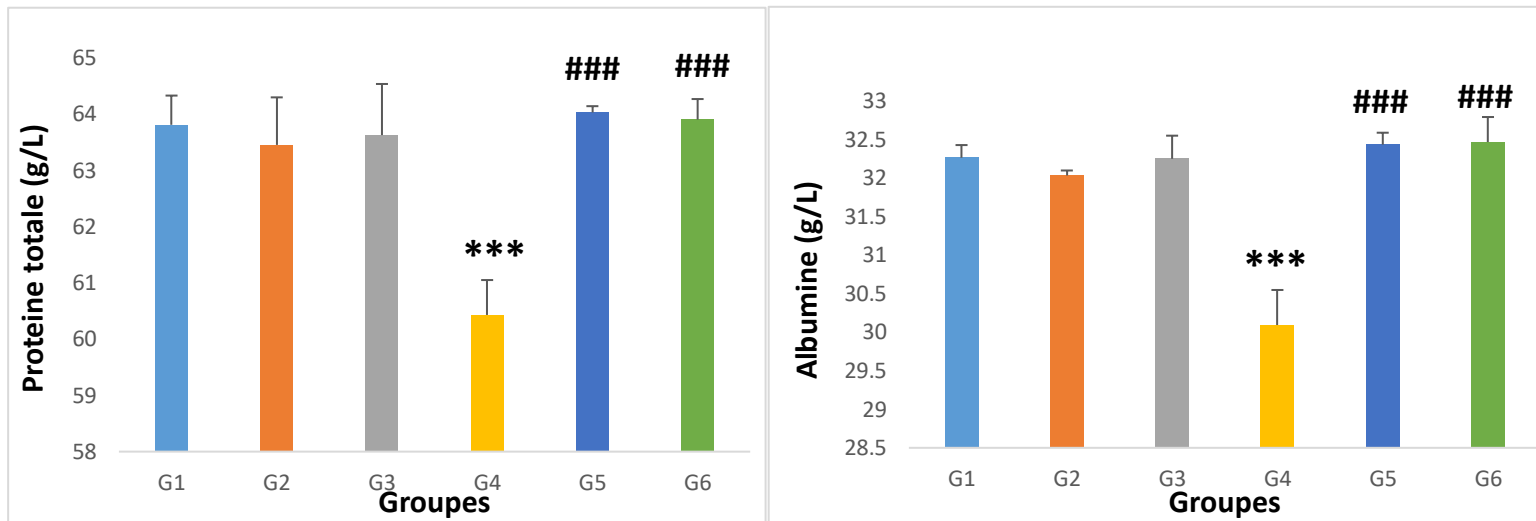


Figure 23 : Variations de la concentration du taux des protéines totales et l'albumine (g/L) chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).

Nos résultats montrent une diminution significative ($p \leq 0.001$) du taux des protéines et de l'albumine chez les rats traités par le cadmium par rapport aux témoins.

Les groupes G5 et G6 présente une augmentation significative ($p \leq 0.001$) du taux des protéines et albumine par rapport au groupe des rats traités par le cadmium, et on remarque aucune différence significative entre les groupes traités par le cadmium et la plante (les deux doses) par rapport au groupe témoin.

Nos résultats concernant le taux d'urée et de la créatinine qui conforme avec les résultats de **(Finco, 1997)** qui on trouve une augmentation du taux d'urée et de la créatinine chez les rats contaminés au cadmium est considérée comme un biomarqueur de la dysfonction rénale et les dommages rénaux provoqué par ce métal. L'urée et la créatinine se sont des paramètres essentiels pour évaluer la fonction rénale et la filtration glomérulaire. De plus, l'augmentation de l'urée dans le sérum est corrélée avec l'augmentation de catabolisme protéique, les protéines peuvent être dégradées en acides aminés puis en urée et créatinine. Donc l'augmentation de l'urée et de la créatinine chez les rats contaminés au cadmium est due à l'effet néphron-toxique de cadmium **(El-Demeuras et al., 2013)** ; **(Harper, et al., 1979)**.

Ce qui concerne la concentration sériques de l'acide urique nous avons remarqué qu'il y'a une augmentation, ce qui concorde avec les résultats de **(Liao & Freedman, 1998)**; **(Weinberg et al., 2003)** **(Waisberg, Joseph, Joseph, & Beyersmann, 2003)** qui a peut expliquer que la dégradation intense du matériel génétique (ADN et ARN). Autrement, le taux élevé de l'acide urique circulant, peut être un indicateur de défense de l'organisme contre les effets délétères des radicaux libres, dont il augmente la production des antioxydants endogènes parmi lesquels l'acide urique qui prévient les modifications oxydatives des enzymes endothéliales et préserve la capacité de l'endothélium à méditer des dilatations vasculaires pour faire face au stress oxydant **(Becker et al., 1993)**.

Résultat et discussion

Nos résultats sont en accord avec une autre étude de **(Sar et al., 2019)**. **(Renugadevi et Prabu, 2010)** prouvent que l'administration orale de CdCl₂ (5 mg / kg) pendant 4 semaines chez des rats expérimentaux a induit de manière significative des lésions rénales qui étaient évidentes par l'augmentation des taux sériques d'urée, d'acide urique et de créatinine. La créatinine et l'urée, sont des déchets produits par le métabolisme protéique. Ils sont éliminés par les reins, et utilisés généralement comme indicateur de la fonction rénale correcte **(Renugadevi et Prabu 2010)**. Lorsqu'une insuffisance rénale s'installe, les taux de ces paramètres augmentent, cette augmentation peut être due à une lésion dans les cellules épithéliales tubulaires proximales du rein et à une chute soudaine des taux de filtration glomérulaire **(Appenroth et al., 2001)**. C'est bien établi que le Cd inhibe l'incorporation d'acide aminé en protéines, provoquant ainsi une augmentation du taux d'urée sanguine. Cette élévation est connue pour être corrélé à une augmentation du catabolisme des protéines chez les mammifères et / ou la conversion de l'ammoniac en urée en tant que résultat d'une synthèse accrue de l'enzyme arginase impliquée dans la production d'urée. L'augmentation de la créatinine sérique répète le diagnostic d'insuffisance rénale **(Donation et al., 1997)**

Dans notre étude, le traitement des rats avec l'*Atriplex halimus* a restauré la fonction rénale. L'effet protecteur de l'*Atriplex halimus* été reflété par la diminution des concentrations d'acide urique et de l'urée de façon significative.

Des résultats similaires sont obtenu par **Svoboda et al., (2001)**. Pour les groupes traités par l'extrait d'*Atriplex Halimus* on montre une diminution significative de taux de l'acide urique.

La diminution significative des protéines totales et de l'albumine chez les rats était due au cadmium, entraînant des lésions hépatiques et / ou rénales, via la réduction de la synthèse du foie **(Chawla, 2003)** et le défaut de filtration du rein **(Adefegha et al., 2015)**. Par conséquent, l'exposition des rats au cadmium a diminué les protéines totales sériques **(Adefegha et al., 2015; Sanjeev et al., 2019)**, a modifié le profil des protéines plasmatiques **(Adefegha et al., 2015)** et a réduit le taux d'albumine plasmatique **(El -Demerdash, 2004)**.

Nos résultats concernant la diminution de la concentration des protéines n'est pas conforme aux résultats de **(Ghellab, 2021)**. Dans ces circonstances, la co-administration d'extrait d '*Atriplex halimus* a contribué à stabiliser les niveaux de protéines totales et l'albumine à un niveau normal chez le rat après une exposition d'un 40 jour au cadmium. Des dysfonctionnements glomérulaires rénaux sont survenus chez des travailleurs exposés au cadmium pendant une longue période, reflétée par une augmentation de l'excrétion de certaines protéines comme l'albumine **(Buchet et al., 1979)**.

D'autre part on peut expliquer l'augmentation chez les groupes traités par la combinaison de cadmium et de la plante par l'effet bioactif d'*Atriplex halimus* réglementaire.

Et pour les groupes traités par l'*Atriplex halimus* on montre une augmentation significative de taux de l'albumine. Ces résultats sont révélateurs des propriétés antioxydants d'*Atriplex halimus*, principalement dues aux flavonoïdes et aux composés phénoliques.

Lors de l'utilisation de l'extrait on a observé une augmentation importante du taux de la concentration des protéines totales. on a donc considéré que la plante *Atriplex halimus* possède des propriété anti-inflammatoires et antioxydantes , ce qui pourrait potentiellement aider à réduire l'inflammation et à restaurer l'équilibre protéique chez les rats , Ce pouvoir préventif

Résultat et discussion

peut être attribué aux caractères moléculaires antioxydant de ce polyphénol à travers le groupement catéchols, les liens insaturés du noyau C, la fonction 4-oxo et les groupes à affinité chélatrice des métaux qui caractérisent ce composé (Leclerc, 2012). Ces résultats sont en accord avec de nombreuses études de (Williams *et al.*, 2004) ; (Lahouel *et al.*, 2016) ; (Lee *et al.*, 2016).

IV.3 Bilan hépatique :

TGP, TGO et PAL :

Les figures suivantes montrent les variations des activités enzymatiques TGO, TGP et PAL.

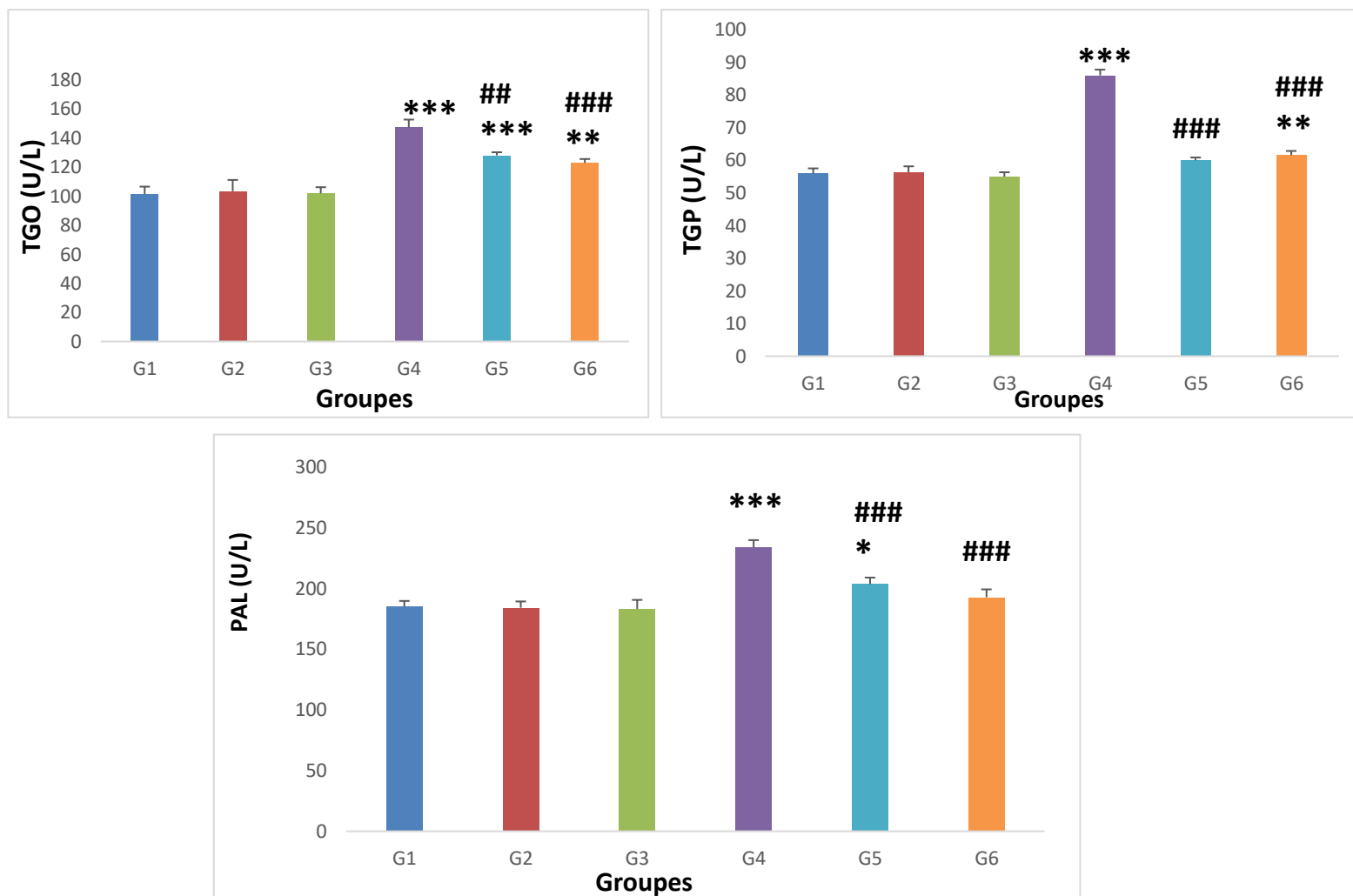


Figure 24 : Variations de l'activité enzymatique TGO, TGP et PAL chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).

Les résultats de notre étude révèlent une augmentation significative de l'activité de la TGP ($p \leq 0,001$), de la TGO ($p \leq 0,001$) et de la phosphatase alcaline (PAL) ($p \leq 0,001$) chez les groupes traités par le cadmium par rapport au groupe témoin.

Résultat et discussion

Le groupe traité par le cadmium et les deux doses de l'extrait de la plante (400 et 600 mg/kg/jour) ont montré une diminution significative de l'activité TGP ($p \leq 0,001$) et la PAL ($p \leq 0,001$) et TGO ($p \leq 0,001$) par rapport aux rats traités par le cadmium.

En revanche on a remarqué une augmentation significative ($p \leq 0,001$) de ces trois dernier par rapport au groupe témoins.

Le groupe 6 montre aucune différence significative ($p \leq 0,001$) de l'activité TG, TGO et la PAL par rapport au groupe 5.

TGO, TGP, et la PAL sont les biomarqueurs les plus sensibles qui sont directement impliqués dans l'étendue de la toxicité et des dommages cellulaires puisqu'ils sont cytoplasmiques et libérés immédiatement dans la circulation sanguine après l'atteinte cellulaire (**Farag, et Farid, 2010**).

L'augmentation de l'activité enzymatique de ces enzymes est en accord avec les résultats de (**Cheltit, 2021; Ghellab, 2021**). L'augmentation des transaminases et la phosphatase alcaline indique une lésion ou une inflammation hépatique.

Nos résultats en accord avec (**Navarro et al, 1993**) les résultats montrent une augmentation de l'activité enzymatique des transaminases (TGP et TGO) et la phosphatase alcaline (PAL) dans le sérum des rats contaminés au cadmium. L'augmentation de ces enzymes indique une lésion hépatique et s'explique par la fuite des enzymes du tissu vers le plasma due à l'altération de la perméabilité membranaire. Ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Tandon et Dhawan, 1992**) chez les rats qui ont déclaré l'augmentation de ces enzymes. L'augmentation de TGO, TGP et PAL est conforme avec les travaux de (**Uyanik et al, 2001**) (**Pari et Murugavel, 2005**) (**Tandon et al, 2001**).

Résultat et discussion

IV.4 Bilan lipidique :

Les triglycérides, cholestérol, HDL, LDL :

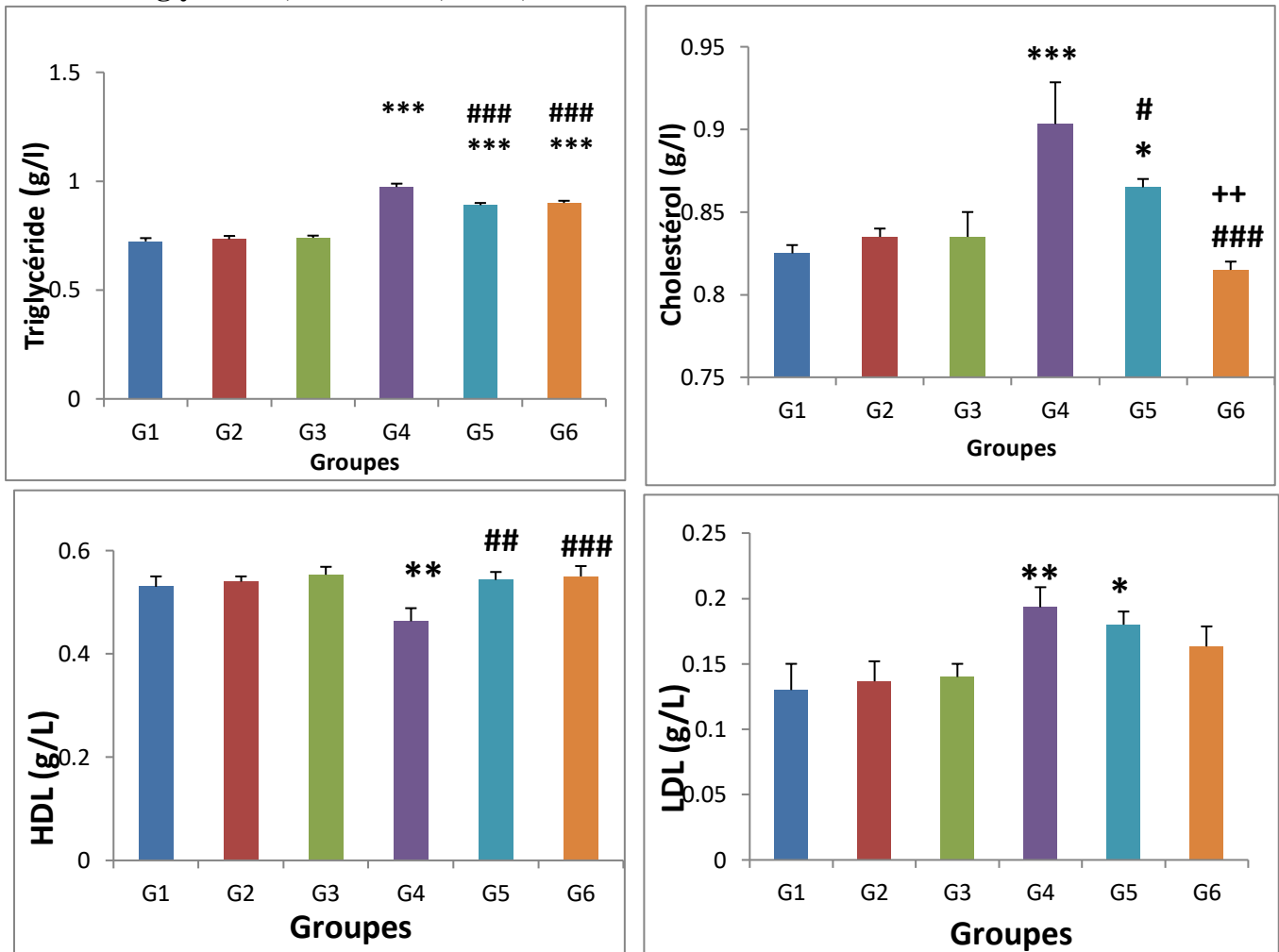


Figure 25 : Variations de la concentration de triglycérides, cholestérol, HDL, LDL chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).

Les résultats indiquent une augmentation significative ($p < 0.001$) du taux de triglycérides et cholestérol chez les rats intoxiqués par le cadmium par rapport au groupe témoin.

Chez les groupes G5 et G6 il y a une diminution significative du taux de triglycéride et cholestérol par rapport au groupe traités par cadmium.

Les résultats indiquent une diminution significative ($p \leq 0.01$) du taux de cholestérol au groupe traités par la combinaison de cadmium et la dose 2 de la plante par rapport au groupe traités par le cadmium et la dose 1 de la plante.

Résultat et discussion

Les résultats du groupe traités avec le cadmium montrent qu'il y a une augmentation significative ($p \leq 0.01$) du taux de LDL et une diminution significative ($p \leq 0.01$) du taux de HDL par rapport au groupe témoin.

On remarque une augmentation significative ($p \leq 0.01$) et ($p \leq 0.001$) respectivement du taux de HDL chez les rats traités par la combinaison de cadmium et les deux doses de la plante par rapport le groupe traité par le cadmium.

Ce qui concerne le profil lipidique nous avons remarqué qu'il y'a une augmentation très hautement significative, ce qui concorde avec les résultats de **(Cempel et Janicka, 2002)**, qui a expliqué que les taux plasmatiques du cholestérol et des triglycérides sériques étaient significativement augmentés chez les rats traités par le cadmium. Cette augmentation est due à la dégradation des tissus adipeux de l'organisme **(Cempel et Janicka, 2002)**, et qui peut être due à un stress oxydatif induit par le cadmium conduisant à un niveau élevé d'hydroperoxydes lipidiques, à une faible activité paraoxonase, ainsi, la toxicité du cadmium provoque une perturbation du métabolisme lipidique en plus de la perturbation des taux de cytokines pro-inflammatoires **(Olusegun et al, 2012)**.

Des taux élevés de triglycérides sont associés à l'athérosclérose et sont souvent prédisposés aux maladies cardiovasculaires. On constate également que l'hypertriglycémie en elle-même n'est habituellement pas symptomatique mais peut être associée à des xanthes **(Berglund et Goldberg, 2012)**. En outre, les taux élevés de cholestérol-LDL favorisent les problèmes de santé et les maladies, ils sont souvent appelés mauvais cholestérol par opposition aux particules de cholestérol-HDL, qui sont appelés bon cholestérol **(Superko et Garrett, 2002)** **(Barter, et al., 2007)**.

Les particules de HDL sont capables d'éliminer le cholestérol de l'intérieur de l'artère et de le transporter vers le foie pour l'excrétion ou la réutilisation. Ceux qui ont des niveaux plus élevés de cholestérol-HDL semblent avoir moins de problèmes avec les maladies cardiovasculaires, tandis que ceux qui ont un faible taux de cholestérol-HDL ont augmenté les taux de maladie cardiaque **(Clark et Pierce, 2000)**.

L'augmentation de la concentration sérique de cholestérol peut également résulter de la capacité du cadmium à diminuer son absorption par les macrophages qui jouent un rôle important dans le traitement du cholestérol **(Ramirez et Gimenez, 2002)**.

De plus, le cadmium peut contribuer au développement de l'hyper-cholestérolémie en augmentant la production de cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et l'interleukine 1β (IN- 1β) dans le cœur **(Harstad et Klaassen, 2004)**. Plusieurs études ont également montré que les cytokines sont impliquées dans l'augmentation des taux sériques de triglycérides et de la production de VLDL en stimulant la lipogenèse hépatique et en supprimant l'oxydation des acides gras (Milton et al, 2013). Ce résultat concorde d'ailleurs avec ceux de (Larregle, et al., 2008) **(Rogalska et al, 2009)**.

V Glutathion

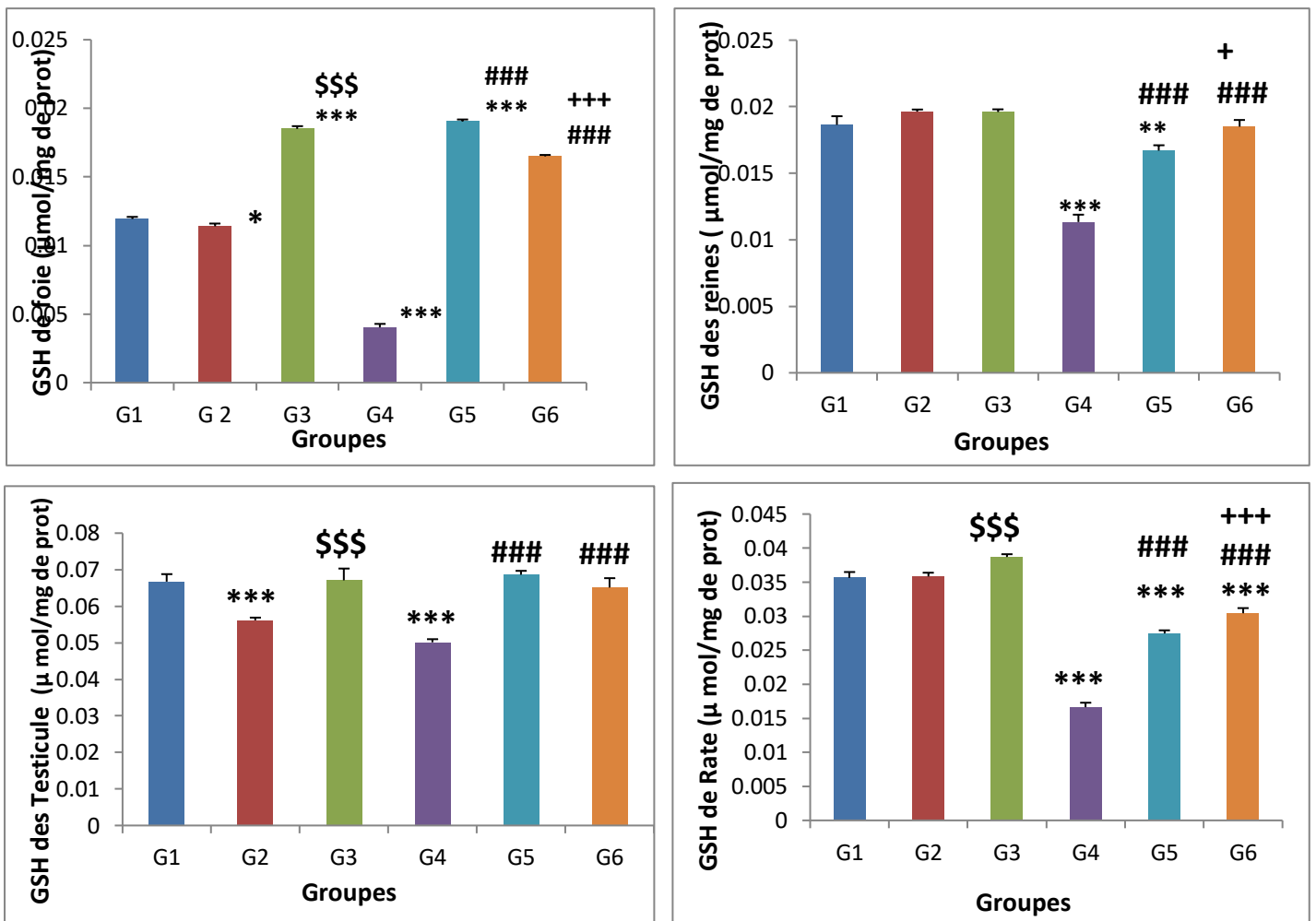


Figure 26 : Variation du taux de GSH dans le foie, les reins, les testicules et la rate chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).

Les résultats du groupe traité avec le cadmium (G4) montrent une diminution significative ($p \leq 0.001$) du taux de GSH dans le foie, les reins, Les testicule et la rate par rapport au groupe témoin.

Ensuite, il y a une augmentation significative ($p \leq 0.001$) du taux de GSH dans le foie ($p \leq 0.001$), les reins ($p \leq 0.01$), testicules ($p \leq 0.001$) et rate ($p \leq 0.001$) chez les groupes traités par la combinaison de cadmium et les deux doses de la plante (400 / 600 mg /kg/jour) par rapport au groupe traité par le cadmium seulement.

Par ailleurs on a remarqué une diminution significative du taux de GSH dans le foie ($p \leq 0.05$) chez le groupe traité par la dose 1 de la plante par rapport au groupe témoin(G1), par contre il y a une augmentation significative du taux de GSH dans le foie, testicules et la rate ($p \leq 0.001$) chez le groupe traité par la dose 2 de la plante par rapport au groupe témoin et le groupe (G2) traité par la dose 1 de la plante.

Résultat et discussion

Plusieurs recherches ont étudié l'effet du Cd sur les niveaux de glutathion tissulaire (GSH) et prouve qu'il existe une forte corrélation entre le pool de GSH endogène et la protection contre les xénobiotiques (**Bagchi et al, 1997**).

Nos résultats ressemblent à ceux trouvés par (**Hansen et al,2006**) ; Le taux du glutathion est nettement diminué dans tous les tissus étudiés suite probablement à sa participation aux réactions de neutralisation des radicaux libres générés par le cadmium. Cette déplétion peut être due à une diminution de la biosynthèse du glutathion ou à une augmentation de son oxydation au cours du stress oxydant causé par le cadmium. Comme les métallothionéines, le glutathion réduit (GSH) peut lier le cadmium et empêcher son interaction néfaste avec les cibles cellulaires.

La diminution de taux de GSH est conforme aux résultats de (**Zaidi et Banu, 2004**); (**Fotakis et Timbrell, 2006**); (**Nampoothiri et Gupta , 2008**); (**Renugadevi et Prabu, 2010**); (**Mohamed, 2019**);La diminution mentionnée en teneur de GSH hépatique chez les rats mâles exposés au cadmium pendant un mois a été signalée par d'autres travaux La diminution du GSH peut s'expliquer par le fait que devant ce type de toxicité, le foie ne parvient pas à éliminer une concentration aussi accrue de métabolites toxiques (**Kojima et al, 2000**).

Nos résultats sont en accord avec les résultats obtenus par (**Mah et Jalilehvand, 2010**), qui ont montré une diminution significative du taux du GSH rénal des rats traités par un complexe de cadmium.

Le glutathion joue son rôle antioxydant en synergie avec des enzymes antioxydants telles que la glutathion peroxydase, la catalase et le superoxydedismutase (**Morin et al, 2004**). Ce métal peut également se lier au groupement thiol GSH et à la métallothionéine qui jouent un rôle majeur dans la détoxification intracellulaire des métaux traces (**Stohs et al, 2000**).

Nos résultats ont montré que le cadmium a causé un déclin simultané de la teneur en GSH testiculaire chez les rats. Ces résultats sont confirmés avec les travaux de (**Mehlen et al, 1997**) (**Zaidi et Banu, 2004**).

VI Paramètres hématologiques :
Globule rouge(GR), Globule blancs(GB), Hémoglobine(HB), Hématocrite(HT), VGM, plaquette :

Résultat et discussion

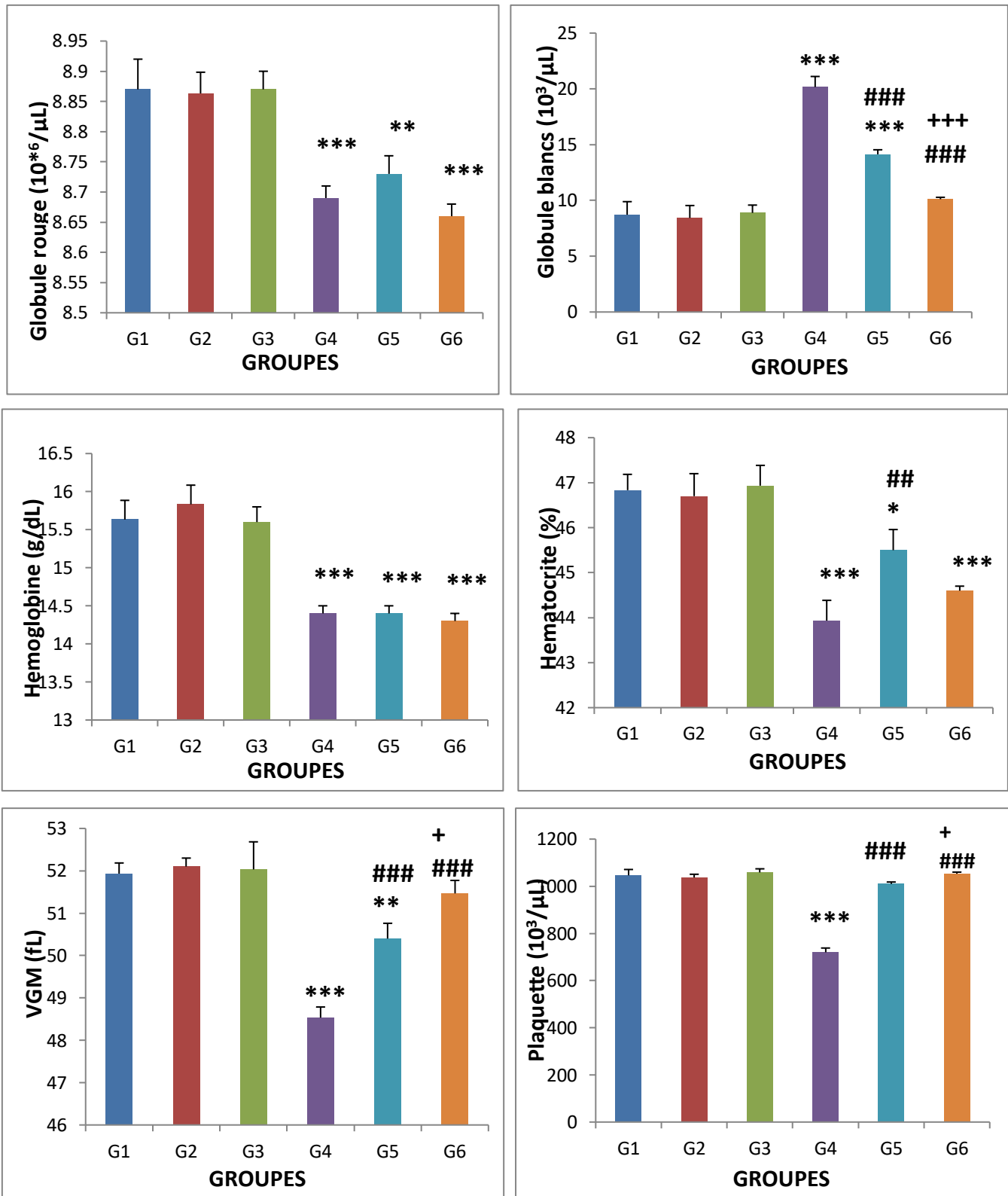


Figure 27 : Variation du nombre des globules rouges, globules blanc, la concentration d'hémoglobine, le pourcentage d'Hématocrite, VGM et plaquette chez les rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement (n=6).

Résultat et discussion

Les résultats de la (**Figure 27**), montrent une diminution significative de nombre des globules rouges et la concentration de HB et le pourcentage de HT ($p \leq 0,001$) et une augmentation significative du nombre des GB ($p \leq 0,001$) chez les rats traités avec le cadmium par rapport aux rats témoins.

On montre une diminution significative ($p \leq 0,001$) de GB et GR et la concentration de HB et le pourcentage de HT chez les rats traités par le cadmium et les deux doses de la plante (400/600 mg/kg/jour) par rapport le témoin.

Pour les rats traités par le cadmium et les deux doses de la plante on remarque une diminution significative ($p \leq 0,001$) du nombre des GB par rapport les rats exposés au cadmium et on remarque une diminution significative du nombre des GB ($p \leq 0,001$) des groupes traités par le cadmium et la dose 2 de la plante par rapport au groupe traités par le cadmium et la dose 1 de la plante.

On remarque une augmentation significative de pourcentage de HT ($p \leq 0,01$) chez les rats traités par le cadmium et la plante dose 400 mg/kg/jour par rapport les rats traités par le cadmium et aucune différence significative chez les rats traités par la dose 600 mg/kg/jour et les rats traités par le cadmium.

Les résultats indiquent une diminution significative ($p \leq 0,001$) et ($p \leq 0,01$) respectivement du Volume Globulaire Moyen chez les rats intoxiqués par le cadmium et les rats traités avec la combinaison de cadmium et la dose de la plante (400mg/kg/jour) par rapport au groupe témoin. Les résultats indiquent une augmentation significative ($p \leq 0,001$) du groupe traités avec la combinaison de cadmium et les deux doses de la plante (400 et 600mg/kg/jour) par rapport au groupe du cadmium.

Les résultats montrent une augmentation significative ($p \leq 0,05$) pour les rats traites par la combinaison de la dose 2 de la plante et le cadmium par rapport aux rats traites par la combinaison de la dose 1 et le cadmium.

Les résultats indiquent une diminution significative ($p \leq 0,001$) du nombre de plaquette chez les rats intoxiqués par le cadmium par rapport au groupe témoin.

Les résultats indiquent une augmentation significative ($p \leq 0,001$) du groupe traité avec la combinaison de cadmium et les deux doses de la plante (400 et 600mg/kg/jour) par rapport au groupe du cadmium.

Les résultats montrent une augmentation significative ($p \leq 0,05$) pour les rats traités par la combinaison de la dose 2 de la plante et le cadmium par rapport aux rats traités par la combinaison de la dose 1 et le cadmium.

Le système hématopoïétique est un tissu liquide et le plus sensible aux xénobiotiques. L'étude des paramètres hématologiques a toujours servi comme un indicateur précoce de la toxicité des polluants sur des tissus cibles (**Diaby et al, 2016**). Cependant, nos résultats révélaient la diminution du nombre des globules rouges, du taux d'hémoglobine, d'hématocrite

Résultat et discussion

et du VGM (volume globulaire moyen) chez les rats exposés au chlorure de cadmium CdCl_2 , qui se traduisaient par une pâleur des yeux (conjonctive oculaire) et un début d'installation d'une anémie. Ces résultats concordent avec ceux des travaux des auteurs (**Layachi, et Kechrid, 2012 ; Amamou et al., 2015; Kehili, et al., 2018**) (**Horiguchi, 2007**). La diminution de ces paramètres sanguins pourrait être interprétée comme suit ; soit le cadmium a altéré la fonction des enzymes clés responsables de la synthèse de l'hème, un composant essentiel de l'hémoglobine, et a induit une réduction de la durée de vie des hématies (**Anses, 2012**), soit les ions de cadmium divalent (Cd^{2+}) rentrent en compétition avec le fer au niveau de l'enzyme férrochélatase pour passer ensuite dans la circulation sanguine où il est fixé au niveau de la membrane d'érythrocytes.

Par contre, On a enregistré une augmentation bien claire des globules blancs chez les rats contaminés au cadmium par rapport aux témoins. Nos résultats sont similaires avec (**Karmakar et al, 2000**) qui a expliqué cette augmentation par le fait que l'animal mobilise toutes ces capacités de défense (notamment les leucocytes) pour lutter contre les agents infectieux causés par la présence des xénobiotiques dans son organisme. L'augmentation de ces cellules sanguines témoigne d'un état inflammatoire général (**Fahim, et al., 2012**) aux dommages causées par la toxicité du cadmium (**Enuneku et Ezemonye, 2013**). Ce qui confirme l'importance des globules blancs dans la défense immunitaire contre les éléments toxiques.

(**Andjelkovic et al., 2019**) ont trouvé des résultats différents après le traitement des rats par le cadmium. Ils justifient la diminution des globules blancs par une destruction excessive de ces cellules par ce métal lourd. Cependant, la raison de la diminution des globules rouges, de l'hémoglobine et les plaquettes pourrait être une hémolyse intravasculaire. L'un des mécanismes possibles de l'hémolyse causée par le traitement aigu au Cd est l'induction d'un stress oxydatif suite à la production des radicaux libres et à la peroxydation lipidique (**Hounkpatin, et al., 2017**).

En effet, l'étude hématologique menée sur les rats des G5 et G6 ayant reçu respectivement (Cadmium avec la plante 400mg/kg/jour) et (Cadmium avec la plante 600mg/kg/jour) a fait remarquer une augmentation significative du nombre de leucocytes par rapport aux témoins. Dans ce cas, il est vraisemblable que l'extrait des feuilles d'*Atriplex halimus* stimuler la réaction d'hypersensibilité grâce aux substances bioactives qu'il contenait. Ces composés thérapeutiques pourraient être responsables de la régénération des leucocytes et en même atténuer l'inflammation due à la toxicité du cadmium.

VII Etude histologique

VII.1 Foie

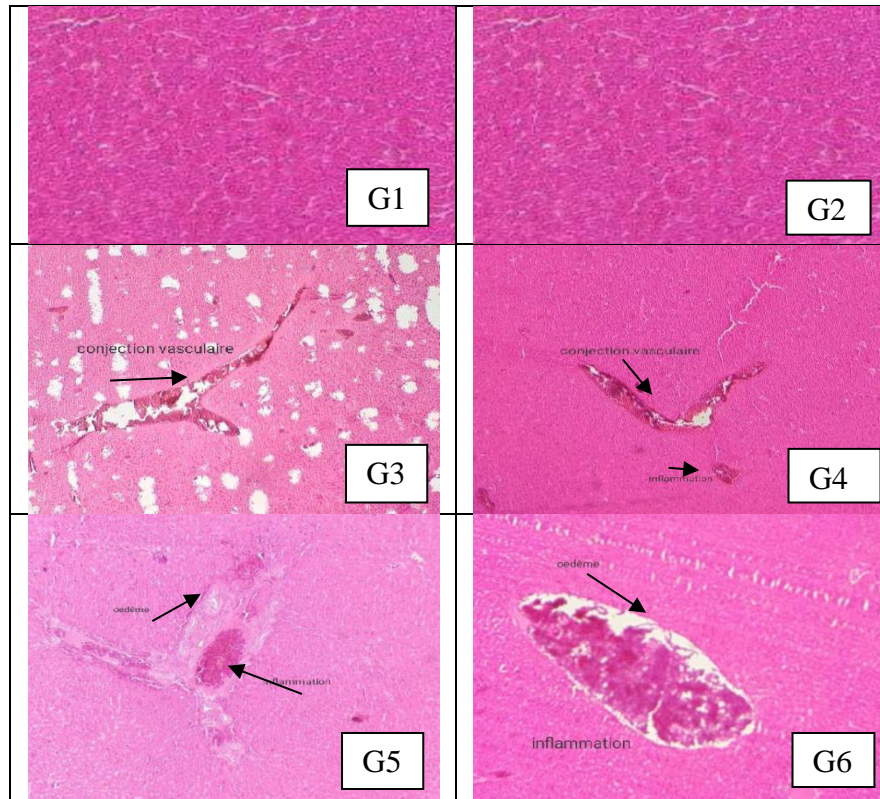


Figure 28 : Les coupes histologiques du foie des rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement. Grossissement X10 X40.

Pour confirmer les résultats biochimiques obtenus, on a réalisé des coupes histologiques (au niveau des tissus du foie), qui permette d'avoir une idée générale sur le pouvoir améliorative des substances actives de l'espèce *Atriplex halimus* L. vis-à-vis de l'intoxication provoqué par le cadmium.

Les microphotographies représentatives de la figure montrent les coupes transversales du tissu hépatique des rats témoins et traités. L'observation microscopique du foie des rats témoins a révélé une architecture normale du tissu hépatique contenant des veines centrolobulaires, une architecture lobulaire normale. Chaque lobe est constitué d'hépatocytes agencés en travées de Remak disposé autour d'une veine centrale appelée veine centrolobulaire qui reçoit le sang à partir du parenchyme hépatique au contact des sinusoides. Les travées de Remak sont constituées d'hépatocytes empilés en lames épithéliales d'une seule cellule d'épaisseur alors que les sinusoides occupent les espaces entre les travées.

Cependant aucune modification histologique n'a été observée dans le foie de groupe traité par la plante dose 1, par rapport au groupe témoin. Chez le groupe 3 montre une architecture hépatique préservée avec un conjonction vasculaire importante, et des hépatocytes bien organisés. La section de rats traités par le cadmium montre une congestion vasculaire

Résultat et discussion

(astérisques), ainsi qu'une inflammation. Puis, les rats traités par le cadmium et dose 1 nous remarquons une inflammation et œdème. Par ailleurs, les rats traités par le cadmium et dose 2 on voir œdème, portite, inflammation et une conjection vasculaire .

VII.2 Reins

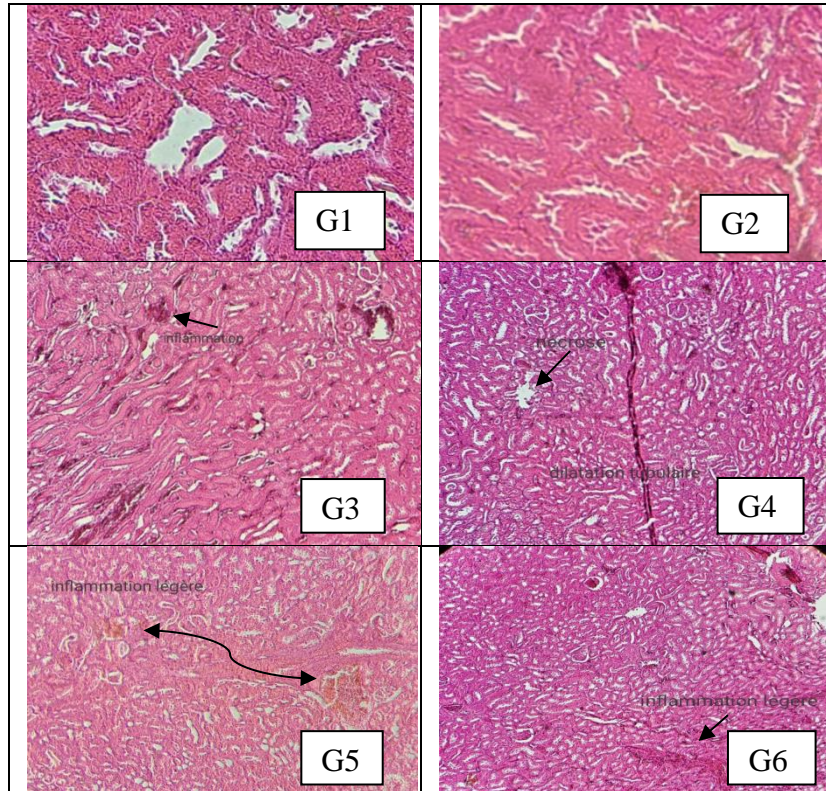


Figure 29 : Les coupes histologiques des reins des rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement. Grossissement X10 X40.

Les microphotographies représentatives des figures des coupes transversales du tissu rénal de tous les lots expérimentaux. La structure normale est mise en évidence avec une apparence normale de glomérule chez les rats témoins et les rats traités par la plante dose 1 (400mg/kg/jour).

Pour les rats traités par la plante dose 2 (600mg/kg/jour), il y'a une infiltration inflammatoire capable aux sel, ainsi que on observe une amas tubulaire rénal.

Par ailleurs, on observe dans le groupe traité par le cadmium une altération significative des structures rénales, avec une désorganisation notable, une dilatation tubulaire et des signes de nécrose cellulaire. C'est de l'effet toxique marqué sur le tissu rénal, provoquant des dommages cellulaires et une déstructuration du tissu.

Enfin, pour les deux groupes traités par le cadmium et la dose 1 aussi le cadmium et la dose 2 de la plante montrent une infiltration inflammatoire léger, les glomérules non arrondis (dilatés).

VII.3 Testicules

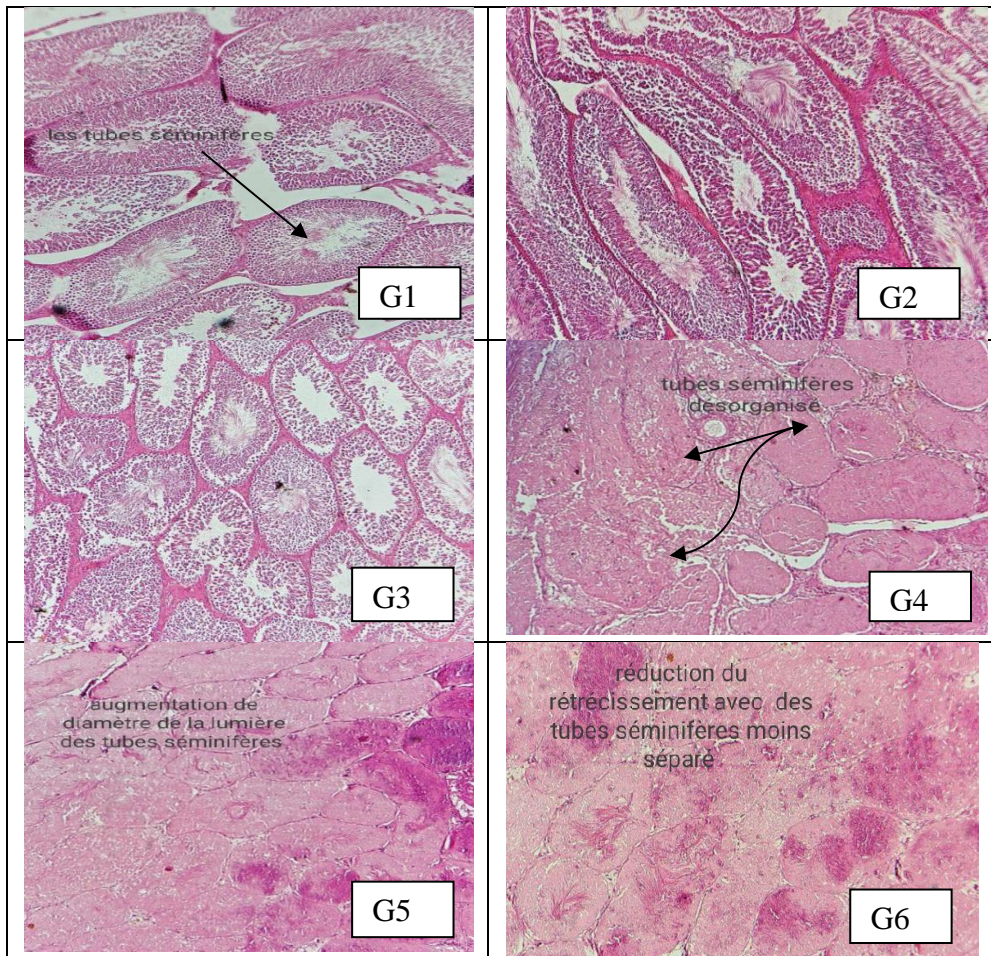


Figure 30 : Les coupes histologiques des testicules des rats témoins et les rats traités après 40 jours de traitement. Grossissement X10 X40.

L'étude histologique des testicules des rats montre dans la figure qui a été observé au microscope optique après coloration classique (hématoxyline/éosine).

Les testicules des rats témoins présentaient une architecture tissulaire normale. Les tubes séminifères étaient bien organisés avec la présence de spermatozoïdes matures dans leur lumière. Les tissus interstitiels composés par des cellules de leydig entouraient les tubes séminifères. La même chose pour les deux groupes traités par les doses 1 et 2 (400 et 600mg/kg/jour).

Par contre, les rats qui recevaient le cadmium montraient une inflammation et les structures des tubes séminifères désorganisées avec une absence totale de spermatozoïdes dans la lumière. et le néoplasie germinale intra-tubulaire était extensive, intéressant de nombreux tubes séminifères.

Par ailleurs, dans les rats traités par le cadmium et la dose (400mg/kg/jour), nous remarquons une augmentation de diamètre de la lumière de certains tubes séminifères.

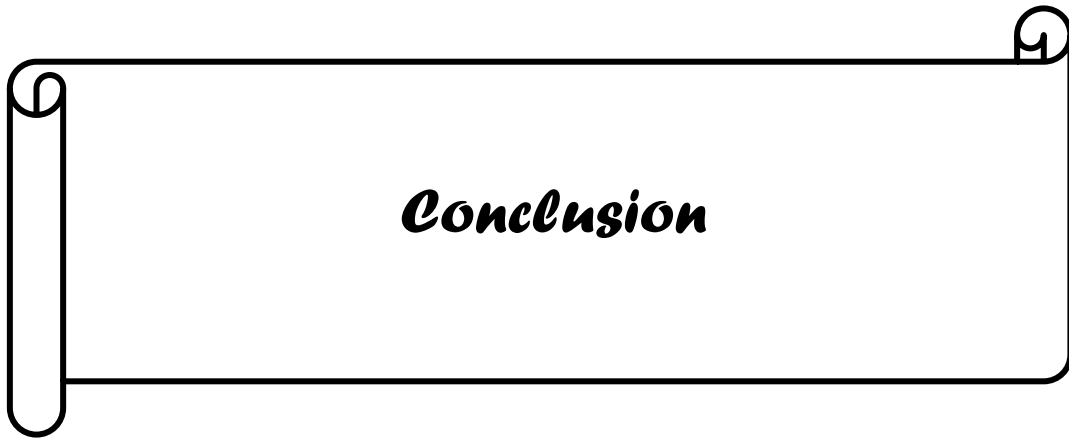
Résultat et discussion

Enfin, chez les groupes traités par le cadmium et la dose (600mg/kg/jour), on observe une réduction du rétrécissement avec des tubes séminifères moins séparés.

De plus, les résultats de l'étude histologique confirment les observations biochimiques constatées au niveau du foie et des reins. La dose de Cd utilisée a affecté l'histologie des tissus hépatiques et rénaux. Plusieurs études ont rapporté l'association du cadmium à ces changements comme celle de **(Berroukche et al., 2015)**. Comme il a été rapporté précédemment, environ la moitié du cadmium absorbé par les intestins est localisée dans le foie et les reins.

Dans la littérature toxicologique, il est indiqué que le cadmium s'accumule principalement dans le foie et les reins, car ces organes sont très riches en métallothionéine (MT), il s'agit d'une protéine de liaison du métal présentant ainsi une forte affinité pour le cadmium **(Wlostowski et al,2000)**. Il a été signalé que l'exposition subchronique par voie orale du cadmium entraîne de multiples nécroses au niveau du foie associé à des changements de l'ultrastructure et des altérations hépatiques **(Milton Prabu et al, 2011)**, de dégénérescences des tubes rénaux ont été observés également chez rats traités aux différentes doses par voie orale au chlorure du cadmium **(Obianime et Aprioku, 2009)**.

Des études antérieures démontraient que le cadmium produisait des lésions testiculaire et prostatique associées à une perte progressive de la fertilité chez des rats mâles **(ATSDA, 2008 ; EURAR, 2008)**. Une autre étude a été effectuée sur 341 patients de sexe male issus de couples stériles, montrait une association de l'augmentation du taux de Cd dans le liquide séminal à l'infertilité masculine essentiellement **(Layachi et al,2012)**.



Conclusion

Conclusion :

L'étude actuelle vise à évaluer de l'effet toxique de cadmium et d'autre part montrer les effets bénéfiques et protecteur du l'*Atriplex halimus* comme plante médicinale chez le rat Wistar albinos.

Cette plante est fréquemment employée pour ses vertus médicinales, car elle contient des principes actifs qui agissent sur l'organisme.

L'analyse phytochimique des feuilles d'*Atriplex halimus* a montré une concentration en composés phénoliques est environs (20,64EAG/mg ES) et la concentration en flavonoïdes est (19,28µg EQ/mg ES).

Alors La partie aérienne d'*Atriplex halimus* est riche en polyphénol et flavonoïde et une activité antioxydante très importante avec un (IC50=40) de la vitamine C (IC50=20).

L'administration oral du cadmium a une dose 8.8 mg/kg/j aux rats wistar pendant 40 jours a provoqué une perturbation du gain du poids et Le poids relatif des organes étudiés (foie, et reins, testicule, rate), paramètres biochimiques et hématologique (atteinte de la fonction hépatique, rénale, ainsi que le profil lipidique) et sur l'aspect histologique.

-Les résultats montrent les changements suivants :

- ✓ Le cadmium causer une diminution remarquable du gain de poids des rats avec augmentation du poids relatif des organes étudiés (foie et reins, testicule, rate) par rapport aux rats témoins, alors que l'administration d'*Atriplex halimus* a améliorée Ces perturbations.

-Concernant les marqueurs biochimiques, la toxicité par le cadmium a provoqué un déséquilibre métabolique marqué par :

- ✓ Une augmentation de la concentration du glucose, de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique, des triglycérides et du cholestérol, ainsi qu'une augmentation de l'activité enzymatique des TGP, TGO et PAL.
- ✓ Une diminution de la concentration plasmatique de l'albumine et des protéines totales.
- ✓ Une diminution du taux de GSH Dans le foie, les reins, les testicules et la rate.

Le traitement par de cadmium a induit une hémato toxicité, reflétée par :

- ✓ Une diminution significative du nombre des globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du volume globulaire moyen et des plaquettes.
- ✓ Une augmentation du nombre des globules blancs.

L'études histologique ont révélé des changements pathologiques dans les tissus des organes étudiés (foie, reins et testicules) observés en microscopie optique

Cependant l'administration de la plante *Atriplex halimus* qui est une plante médicinale utilisée pour la détoxification de cadmium chez les rats intoxiqués par voie orale, induit une

Conclusion

amélioration dans les expériences au niveau biochimiques et hématologiques. Cette plante peut être considérée comme un bon protecteur et régulateur suite au dommage causé par les effets de cadmium.

En perspective, Il s'avère intéressant d'approfondir ces travaux de recherche par :

- ✓ Détermination d'autres composants actifs de la plante (HPLC).
- ✓ Etude d'autres activités antioxydante de la plante.
- ✓ L'évaluation de la toxicité du cadmium sur des périodes plus longues afin mettre en évidence les effets nocifs chroniques.
- ✓ Développer des médicaments a activités anti-radicalaires à base de plantes doués de facultés antioxydante.
- ✓ Caractériser de nouvelles substances bioactives naturelles pourra répondre aux différents problèmes de santé et d'être une alternative aux médicaments synthétiques.
- ✓ Dosage d'autres paramètres de stress oxydatifs (GST, GPx, catalase).



Références bibliographiques

Références bibliographiques

Bibliographie

- Atlanta., G. A. (1999, 06 06/2008). *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)*. Récupéré sur Toxicological Profile for Cadmium: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html>
- Abbad, A., Cherkaoui, M., Wahid, N., El Hadrami, A., et Benchaabane, A. (2004). Variabilités phénotypique et génétique de trois populations naturelles d'*Atriplex halimus*. *Comptes Rendus Biologies*, 371-380.
- Aboura, R. (2006). Comparaison phytoécologique des *Atriplex* au Nord et au Sud de Tlemcen.
- Al-Attar, A. M. (2011). Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 63–72.
- Ali, H., Khan, E., et Sajad, M. A. (2013). Phytoremediation of heavy metals: Concepts and applications. *Chemosphere*, 869-881.
- Al-Othman, Z. A., Ali, R., et Naushad, M. (2012). Hexavalent chromium removal from aqueous medium by activated carbon prepared from peanut shell: adsorption kinetics, equilibrium and thermodynamic studies. *Chemical Engineering Journal*, 238–247.
- Al-Senousy, N. k., Abou-Eisha, A., et Ahmad, E. S. (2018). Cytotoxic effects of *Atriplex halimus* extract on human cancer cell lines. *Bioscience Research*, 1718-1728.
- Al-Tuikistas. (2000). A synopsis of the genus *Atriplex* L (*Chenopodiaceae*) in Saudi Arabia Feddes Repert. 261-293.
- Anses, A. (2012). Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés.
- Arrif, S. (2009). Etude des métabolites secondaires de deux scrophulariacées du genre *Verbascum*: *V. ballii* et *V. dentifolium*. Thèse de Doctorat en Sciences. Université El-Hadj Lakhder-Batna. Faculté des Sciences, 172p.
- Atlanta, G. (1999). *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)*. *Toxicological Profile for Cadmium*. . Récupéré sur [gov/toxprofiles/tp5.html](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html) (6 juin 2008).: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html>
- Awofolu, O., Mbolekwa, Z., Mtshemla, V., et Fatoki, O. (2005). Levels of trace metals in water and sediment from Tyume River and its effect on an irrigated farmland. *Water SAsa*, 87–94.

Références bibliographiques

- Baath, E. (1992). Measurement of heavy metal tolerance of soil bacteria using thymidine incorporation into bacteria extracted after homogenization-centrifugation. *Soil biology and biochemistry*, 1167- 1172.
- Badiaga, M. (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. (*Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II*).
- Bagchi, D., Bagchi, M., Tang, L., et Stohs, S. J. (1997). Activation comparative de la protéine kinase C in vitro et in vivo par des pesticides sélectionnés et des sels de métaux de transition. *Toxicol. Lett*, 91, 31-37.
- Barter, P., Gotto, A. M., Maroni, J. C., Szarek, J., Grundy MSM, Kastelein, J. P., et Bittner, V. (2007). HDL Cholesterol, VLDL cholesterol and cardiovascular events. *New Engl. J. Med*, 1301-1309.
- BENDADA, K., et BOULAKRADECHE, M. (2011). Optimisation des conditions de dosage par spectroscopie d'absorption atomique Application à la détermination de la pollution et de la bioaccumulation des métaux lourds. *Mémoire de Master en Chimie. Université des Sciences et de La technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B)*.
- Benhammou¹, N., Bekkara¹, F. A., et Panovska², T. K. (2009). Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of *Atriplex halimus*. *Compte Rendus Chimie*.
- Berglund, L., Brunzell, J. D., & Goldberg, A. C. (2012). Evaluation & treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2969-2989.
- Bernard, A., et Lauwerys, R. (1986). *Chapter 5: Effects of Cadmium Exposure in Humans. In: Handbook of Experimental Pharmacology, vol 80. Edited by EC Foulkes. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg.*
- Bernhoft, R. A. (2013). Cadmium toxicity and treatment. *The Scientific World Journal*.
- Berri, R. (2009). Contribution a la détermination de la biomasses consommable d'une halophyte: *Atriplex*. 21.
- Berri, R. (2008). Contribution a la détermination de la biomasses consommable d'une halophyte: *Atriplex*. *Thèse de doctorat*. Université Kasdi Merbah, Ouargla.
- Bliefert, C., et Perraud, R. (2004). *De Boeck Université. Chimie de l'Environnement: Air, eau, sols; déchets 1 ère édition. 234-251.*
- Bouaziz, M., Fki, I., Jemai, H., Ayadi, M., et Sayadi, S. (2008). Effect of storage on refined and husk olive oils composition: Stabilization by addition of natural antioxidants from Chemlali olive leaves. *Food Chemistry*, 253-262.

Références bibliographiques

- Bouchoucha, M., et Ouazeta, R. (2018). Contribution à l'étude phytochimique et évaluation. *Mémoire de Master Université des Frères Mentouri Constantine*, 37-50.
- Bourrelier, P., et berthelin, J. (1998). Contamination des sols par les éléments traces: les risques et leur gestion. *Rapport de l'académie des sciences ed. Lavoisier, paris*, 42.
- Brignon, et Malherbe. (2005). Cadmium et ses derives. Inerisdonnéetechnico- économiques sur les substances chimiques en France; Verneuil en halatte. 25.
- Buchet , J. P., Lauwerys, R., et Roels, H. (1990). Renaleffects of cadmium body cadmium body burden of the general population. *Lancet* 336, 699-702.
- Bus, J. S., Aust., S. D., et Gibson., J. E. (1974). Superoxide- and singlet oxygen-catalyzed lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat (methyl viologen) toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 749–755.
- Bylka, W. (2004). A new acylated flavonol diglycoside from *Atriplex littoralis*. *Acta. Physiol Plant*, 393-398.
- Carlson, L. A., et Friberg, L. (1957). The distribution of cadmium in blood after repeated exposure. . *Scand J Clin Lab Invest* , 67–70.
- Cempel , M., et Janicka, K. (2002). Distribution of nickel, zinc, and copper in rat Organs after oral administration of nickel (II) chloride. *Biol Trace Elem Res.* , 215–226.
- Chen, S., Zhang, M., Bo, L., Li, S., Hu, L., Zhao, X., et Sun, C. (2018). Metabolomic analysis of the toxic effect of chronic exposure of cadmium on rat urine. *Environ. Sci. Pollut. Res.*,, 3765.
- Cherifi, K., Haddioui, A., Hansali, M. E., et Boufous, E. H. (2016). Growth and proline content in NaCl stressed plants of annual medic species.
- Chikhi, I., Allali, H., Dib, M., E, A., Medjdoub, H., et Tabti, B. (2014). Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Atriplex halimus* L.(Chenopodiaceae) in streptozotocin– induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical disease*, 181-184.
- Chojnacka, K. (2007). *The application of biosorption and bioaccumulation of toxic metals in environmental pollution control. (In) Hazardous materials and wastewater: treatment, removal and analysis.* Allison A Lewinsky.
- Clark, T. A., et Pierce, G. N. (2000). Cardiovascular complications of noninsulin-dependent diabetes. . *J. Pharmacol Toxicol Methods*, 1-10.
- Cooke., M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu., M., et Lunec., J. (2003). Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.*, 1195–1214.
- D.J. Walker a, S. L.-G. (2014). *Atriplex halimus* L.: Its biology and uses. *Journal of Arid Environments*, 111.

Références bibliographiques

- D'Alessandro, A., et Zolla, L. (2011). The SODyssey: Superoxide dismutases from biochemistry, through proteomics, to oxidative stress, aging and nutraceuticals. *Expert Rev. Proteom.*, 405–421.
- Diaby, v. A., Yapo, A. M., Adon, H. F., Yapi, A. J., Djama, et M, D. (2016). Biotoxicité hématologique du sulfate de cadmium chez les rats Wistar. . *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 1765-1772.
- Djemai, C. (2019). Analyse de la diversité morphologique des Feuilles de la population d'Atriplex halimus dans la région de Tébessa. *Doctoral dissertation, Université laarbi tebessi tebessa*.
- Dormer, R. L., Kerbey, A. L., McPherson, M., Manley, S., Ashcroft, S. J., Schofield,, J. G., et Randle, P. J. (1974). The effect of nickel on secretory systems. Studies on the release of amylase, insulin and growth hormone. *Biochemical Journal*, 135-142.
- Dutuit P. (1999). Etude de la diversité biologique de l'Atriplexhalimus pour le repérage in vitro et in vivo d'individus résistants à des conditions extrêmes du milieu et constitution de clones. *CTA*, 137-141.
- Dutuit, P., Pourrat, Y., et Dodeman, V. L. (1991). Stratégie d'implantation d'un système d'espèces adaptées aux conditions d'aridité du pourtour méditerranéen. Dans *L'amélioration des plantes pour l'adaptation aux milieux arides*. (pp. 65-73). John Libbey Eurotext.
- El-Shatnawi, M. D., K, J., et Turuk, M. (2002). Dry matter accumulation and chemical content of saltbush (Atriplex halimus) grown in Mediterranean desert shrublands. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 139-144.
- Enuneku, A. A., et Ezemonye, L. I. (2013). The effects of sub lethal concentrations of cadmium on haematological indices of two amphibians. Paper presented at the 3rd International Conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences (ICMBPS'2013) January.
- EURAR. (2008, 06 06). *European Union RiskAssessment Report*. Récupéré sur http://ecb.jrc.it/documents/ExistingChemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/cdmet
- Fahim, M. A., Nemmar, A., Dhanasekaran, S., Singh, S., Shafiullah, M., Yasin, J., et Hasan, M. (2012). Acute cadmium exposure causes systemic and thromboembolic events in mice. . *Physiological Research*, 73.
- Farag,, A. G., Elhalwagy, M. E., et Farid, H. E. (2010). Effect of ginger supplementation on developmental toxicity induced by fenitrothion insecticide and/or lead in albino rats. *Pesticide biochemistry and physiology*, 267-274.

Références bibliographiques

- Finco, D. R. (1997). Fonction rénale. Dans : Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruce, ML. Biochimie clinique des animaux domestiques. *Presse académique, San Diego, Californie.* , 462 - 478.
- Fotakis, G., et Timbrell, J. A. (2006). Modulation de la toxicité du chlorure de cadmium par les acides aminés soufrés dans les cellules d'hépatome. . *Toxicol. In Vitro.*, 20, 641-648.
- Fraga, C. G., et Oteiza, P. I. (2011). Dietary flavonoïdes: Role of (–)-epicatechin and related. *Free Radical Biology and Medicine*, 813–823.
- Franolet, A. (1971). *Les Atriplex en Tunisie et en Afrique du Nord*. Récupéré sur Food and Agricultural Organization of the United Nations.
- Fried, G. (2015). *Atriplex halimus L.(Amaranthaceae)*. *Le Journal de Botanique*, 69-71.
- Gabriele , P., Natasha, I., Mariapaola, C., Giovanni, P., Federica, M., Vincenzo, A., . . . Alessandra, B. (2017). Oxidative Stress. *Harms and Benefits for Human Health*.
- Gaur, N., Flora, G., Yadav, M., et Tiwari, A. (2013). A review with recent advancements on Bioremediation based abolition of heavy metals. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 1-36.
- Goudot-perrot, A. (1983). Les métaux des mécanismes de la vie. *Maloi ne s.a éditeur-Paris*.
- Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medecine*.
- Halimi, A. (2004). *Les plantes médicinales en Algérie*. Alger: Editions BERTI.
- Harper, H. A., Rodwell, V. W., Mayes, P. A., Cochrum, K. C., Grodsky, G. M., et Martin, D. W. (1979). Revue de chimie physiologique, 17e éd. . *Lange Medical Publications, Los Altos, Californie, États-Unis Illus Paper*, 702.
- Hassen, A., Saidi, N., Cherif, M., et Boudabous, A. (1998). Resistance of environmental bacteria to heavy metals. *Bioresource Technology*, 7-15.
- Hopkin, S. P. (1989). Ecophysiology of metals in terrestrial invertebrates. *Elsevier, Applied science, NY, USA*, 366.
- Horiguch, H., Oguma, E., Sasaki, S., Miyamoto, K., Ikeda , Y., et Machida, M. (2004). Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *ToxicolApplPharmacol*, 196:114.
- Horiguchi, H. (2007). Anemia induced by cadmium intoxication. *Nihon eiseigaku zasshi.* . *Japanese journal of hygiene, Japanese journal of hygiene*.

Références bibliographiques

- Houngpatin, A., Edorh , P., Gue'de'non, P., Alimba, C. G., Ogunkanmi, A., Dougnon, T., . . . Montcho, S. (2017). Haematological evaluation of Wistar rats exposed to chronic doses of cadmium, mercury and combined cadmium and mercury. *Afr J Biotechnol.* 3731– 3737.
- Howard , C., Stutz, Orlando, J., et Estrada. (1995). DEVELOPMENT OF GENETIC DIVERSITY IN ATRIPLEX.
- Huang, T., Kuersten, S., Deshpande, A. M., Spieth, J., et MacMorris, M. (2001). Intercistronic region required for polycistronic pre-mRNA processing in *Caenorhabditis elegans*. *Mol. Cell. Biol.*, 1111–1120.
- Ilyas , C. (2013). Composition chimique et activités biologiques des plantes médicinales. Vol 3 no(9). 82-90.
- Iserin, P. (2001). *Larousse encyclopédie des plantes médicinales. Identification, Préparations, soins*. Londres: 2nd edition, Dorling Kindersiey Limited.
- Järup , L., Rogenfelt , A., Elinder, C. G., Nogawa, K., et Kjellström , T. (1983). Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health*, 327–331.
- Järup, L., Persson, B., Edling, C., et Elinder, C. G. (1993). Renal function impairment in workers previously exposed to cadmium. *Nephron*, 75–81.
- Jean-Francois. (2007). *ATRIPLEX HALIMUS L. etflore, la flore electronique de tela botanica*. Récupéré sur Tela Botanica: <https://www.tela-botanica.org>
- Jean-Yves, C. (2010). Plante Médicinales et formes d'utilisation enphytothérapier.
- Kabata-Pendias, A., et Pendias, H. (2001). Trace elements in soils and plants. *CRC Press, London*.
- Kaimoussi , A., Moozdahir, A., et Saih, A. (2005). Seasonal Variations of Metal Concentrations (Cd, Cu, Fe, Mn and Zn) in Algae *Fucusspiralis* from the Coast of El Jadida City (Morocco). *Water Quality Research Journal of Canada*, 102-110.
- Kang, M. Y., Cho, S. H., Lim, Y. H., Seo, J. S., et Hong, Y. C. (2013). Effects of environmental cadmium exposure on liver function in adults. *Occup Environ Med.*, 268-273.
- Karima Ounaissia, S. B. (2020). Phytochemical screening and anti-bacterial activity of methanolic extracts of the aerial parts of *Atriplex halimus L.*, FROM BISKRA (ALGERIA). *International Journal of Agricultural and Natural Sciences*, 26.
- Karmakar, R., Bhattacharya, R., et Chatterjee, M. (2000). Biochemical, haematological and histopathological study in relation to time-related cadmium-induced hepatotoxicity in mice. *Biometals*, . 231-239.

Références bibliographiques

- Kinet, et j, m. (1998). Etude de la biodiversité chez atriplex halimus et la découverte in vivo des plantes résistantes aux conditions de l'environnement. *Cahier d'agriculture*, 505-509.
- Klaassen, C. D., Liu, J., et Choudhuri,, S. (1999). Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annual review of pharmacology and toxicology* 39, 267- 94.
- Kojima, S. H., Shimomra, S., et Matsumoi. (2000). Effet de l'irradiation avec des rayons gamma à faible dose sur l'hépatotoxicité induite chimiquement et l'épuisement du glutathion. *Rés. anticancéreuse.* , ; 20(3) : 1583-1588.
- Kutzman, R., Kutzman, R., et Shiotsuka, R. (1986). Pulmonary changes resulting from subchronic exposure to cadmium chloride aerosol. . *J.Toxicol. Environ. Health.*, 175-189.
- Kutzman,, R. S., Drew, R. T., et Shiotsuka, R. N. (1986). .Pulmonary changes resulting from subchronic exposure to cadmium chloride aerosol. *J.Toxicol. Environ. Health*, 175-189.
- Larregle, E. V., Varas, S. M., Oliveros, L. B., Martinez, L. D., Antón, R., et Marchevsky , E. (2008). Lipid in liver of rat exposed to cadmium. *Food Chem Toxicol.* . 1786–1792.
- LAYACHI, N. (2013). L'EFFET COMBINÉ DES VITAMINES C (ACIDE ASCORBIQUE) ET E (α -TOCOPHÉROL) SUR LA TOXICITÉ DU CADMIUM CHEZ LES RATS WISTAR (Doctoral dissertation, Université de Annaba-Badji Mokhtar).
- Le Houérou H., N. (1992). The role saltbushes (Atriplex spp.) in arid land rehabilitation in the Mediterranean Basin. *Agroforestral systems*, 107-148.
- Le Houérou, N. (1992). The role of saltbushes (Atriplex sp.) in arid land rehabilitation in the mediteranean bassin.
- Lévêque, T., Capowiez, Y., et Schreck, E. (2015). Science of the Total Environment Effects of historic metal (loid) pollution on earthworm communities.
- Liao, V. H., et Freedman, J. H. (1998). Gènes régulés par le cadmium du nématode *Caenorhabditis elegans*. Identification et clonage de nouveaux gènes sensibles au cadmium par affichage différentiel. . *J. Biol. Chimique.* , 273 : 31962-31970.
- MÂALEM, S. (2011). etude de l'Impact des intraction entre le phosphore et le chlorur de sodium sur trois especes végétal halophytes du genre Atriplex (A.halimusA.nummularia A.canescence) . *Thèse Doctorat*.
- Mah, V., et Jalilehvand, F. (2010). Formation de complexes de cadmium (II) avec le glutathion. *J Biol Inorg Chem.*, 15(3) : 441-58.

Références bibliographiques

- Manasse, M. J. (2013). Etudes chimique et biologique de saponines isolées de 03 espèces Malgaches appartenant aux familles des Caryophyllaceae, Pittosporaceae, et Solanaceae. *Thèse De doctorat spécialité pharmacognosie.*, 222.
- Mangambu, D., Mushagalusa, F., et Kadima, J. (2014). Contribution à l'étude phytochimique de quelques plantes médicinales antidiabétiques de la ville de Bukavu et. *Journal of Applied Biosciences*, 6211-6220.
- Mannino, D. F., Holguin, et al. (2004). Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax*, 194-198.
- Marles R. J and Farnsworth N.R. (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine*, In American Botanical Council. Hefb Clip .File : Diabetes Mellitus ; Antidiabetic plants. 137-165.
- MARtÍNEZ j, P., LEDENT j, F., BAjjI M, KINET j, M., et LUTTS S. (2003). Effect of water stress on growth, Na⁺ and K⁺ accumulation and water use efficiency in relation to osmotic adjustment in two populations of *Atriplex halimus* L. *Plant growth Regul*, 41, 63-73.
- Massanyi, P., Toman, R., Valent, M., et Cupka, P. (1955). Evaluation of selected parameters of a metabolic profile and levels of cadmium in reproductive organs of rabbits after an experimental administration. *Acta Physiologica Hungarica*, 267-273.
- Mates, J. M., Perez-Gomez, C., et Nunez de Castro, I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin .Biochem.*, 595-603.
- McCord, J. M., et Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein. *J. Biol. Chem.*, 6049–6055.
- McLaughlin, M. J., et Singh, B. R. (1999). Cadmium in Soils and Plants. *Kluwer Academic Publishers, Dordrecht*, 1-9.
- Mehlen, P., Hickey, E., Weber, L. A., et Arrigo, A. P. (1997). Grands agrégats non phosphorylés comme forme active de Hsp27 qui contrôle les espèces réactives de l'oxygène intracellulaires et les niveaux de glutathion et génère une protection contre le TNFα dans les cellules NIH-3T3-ras. *Biochimie. Biophysique. Rés. Commun.*, , 241, 187-192.
- Metallaoui, A., Oughidni, R., Kerboua, K., et Sahli, W. (2023). Évaluation de l'activité antinéphrotoxique de l'extrait aqueux de la plante médicinale *Atriplex halimus* chez les rats traités par les nanoparticules de l'oxyde d'aluminium. 28.
- Mimnaugh, E. G., Trush, M. A., Bhatnagar, M., et Gram, T. E. (1985). Enhancement of reactive oxygen-dependent mitochondrial membrane lipid peroxidation by the anticancer drug adriamycin. *Biochem. Pharmacol.*, 847–856.

Références bibliographiques

- Mirsky, N., Aharoni, A., Sussan, S., et Margalit, A. (2001). Naturally extracted and synthetic hypoglycemic or hypolipidemic compositions.
- Mohamed, N. E. (2019). Effet de l'extrait aqueux de (*Glycyrrhiza glabra*) sur les changements biochimiques induits par le chlorure de cadmium chez le rat. *Biol. Oligo-élément. Rés.*, 190(1),87-94.
- Morin, D., Zini, R., Tillement, S. P., et Burdeau, A. (2004). Prévention des dommages cellulaires en ischémique-reperfusion : la chaîne respiratoire mitochondriale comme cible pharmacologique. . *Lett Découverte des drogues*, 1, 279-284.
- Muanda, F. N. (2010). Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. *Université Paul Verlaine-Metz*, 238.
- Na Li, M.-Z. Z. (2018). Recent development in mass spectrometry and its hyphenated techniques for the analysis of medicinal plants.
- NABILA,, O. (2019). approche de la toxicologie developpementale et de toxicitegenerale du cadmium d unmelange de metaux lourds en traces chez le rat.
- Nampoothiri, L. P., et Gupta , S. (2008). Effets biochimiques de la co-exposition gestationnelle au plomb et au cadmium sur les performances de reproduction, le placenta et l'ovaire. *J. Biochimie. Mol. Toxicol*, 22(5), 337-344.
- Navarro, C. M., Montilla, P. M., Martin, A., Jimenez, J., et Utrilla, P. M. (1993). Free radicals scavenger and antihepatotoxic activity of rosmarinus. *Plant. Med*, 312-314.
- Nordberg, G. F., et Nordberg, M. (1987). Different binding forms of cadmium– implications for distribution and toxicity. *J UOEH*, 153–64.
- Nordberg, G., Kjellström, T., et Nordberg , M. (1985). Kinetics and Metabolism cadmium and health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, Nordberg GF, editors. *Exposure, Dose and Metabolism. Boca Raton: CRC Press*, 103–78.
- Ogbonna, C. E., Adinna, E. N., Ugbogu, O. C., et Otitoju, O. (2013). Heavy metal concentration and physicochemical properties of soil in the lead-zinc mining area of Ishiagu Nigeria . *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences*, 61-69.
- Okado-Matsumoto, A., et Fridovich, I. (2001). Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 38388-38393.
- Olusegun Kayode Afolabi, Emmanuel Bukoye Oyewo, Adeniran Sanmi Adekunle, , Olaniyi Temitope Adedosu,, et Adebayo Lawrence Adedeji. (2012). Impaired Lipid Levels and Inflammatory Response In Rats Exposed To Cadmium. *Excli J.*, 677-687.

Références bibliographiques

- Ortiz-Dorda, J., Martínez-Mora, C., Correal, Simoon, B., et Cenis, J. L. (2005). Genetic structure of *Atriplex halimus* populations in the Mediterranean Basin. *Annals of Botany*, 95.
- Osman, a. e., et Ghali, F. (1997). Effects of storage conditions and presence of fruiting bracts on the germination of *Atriplex halimus* and *Salsola vermiculata*. *Experimental agriculture*, 149-155.
- Page, A., et Bingham, F. (1973). Résidus de cadmium dans l'environnement. Dans *Revue de résidus*, 1-44.
- Pari, L., et Murugavel, P. (2005). Role of diallyl tetrasulfide in ameliorating the. *Environ. Toxicol. Pharmacol*, 493-500.
- PASTRE, J., et PRIYMENKO, N. (2007). Intérêt des anti-oxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. 187.
- PELLI, K., et LYLly, M. (2003). *Les antioxydants dans l'alimentation*. Récupéré sur VTT Biotechnology Finlande.
- Pham-Huy, L. A., He, H., et Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int. J. Biomed. Sci.*, 89-96.
- Pizzi, A. (2019). Tannins: Prospectives and actual industrial applications. *Biomolecules*, 344.
- Porru, S., Esplugues, A., Llop, S., et Delgado-Saborit, J. M. (2024). The effects of heavy metal exposure on brain and gut microbiota: A systematic review of animal studies. *Environmental Pollution*.
- Prado Romera, F. F.-I.-R. (2013). Reproductive phenology and pre-dispersal fruit predation in *Atriplex halimus* L. (Chenopodiaceae). *Romera et al. Botanical Studies*.
- Premier enseignement des arborétums forestiers en Tunisie FAO Rapport technique*. (1971). Récupéré sur FAO - Food and Agriculture Organization.
- Quezel, P., et Santa, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionale. *Ed. CNRS, Paris ; Tome I*, 286-290.
- Quezel, P., et Santana, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionale. *Le Centre national de la recherche scientifique Paris*.
- Rahman, S. A., Abd-Ellatif, S. A., Deraz, S. F., et Khalil, A. A. (2011). Antibacterial activity of some wild medicinal plants collected from western Mediterranean coast, Egypt: Natural alternatives for infectious disease treatment. *African Journal of Biotechnology*, 10733-10743.
- Ramade, F. (1992). *Précis d'écotoxicologie*. Paris.

Références bibliographiques

- Ramirez, D. C., et Gimenez, M. S. (2002). Lipid modification in mouse peritoneal macrophages after chronic cadmium exposure, *Toxicol.* 1-12.
- Rana, S. (1996). Protective effects of few antioxidants on liver function in rats treated with cadmium and mercury. *Indian J. Exp, Biol*, 34, 177.
- Rekha, D., Tripathi, Y., et Vinodhini, N. (2009). Protective role of vitamin E against cadmium chloride induced testicular damage in rats. *J.P.B.S.*, 12-16.
- Renugadevi, J., et Prabu, S. M. (2010). La quercétine protège contre le dysfonctionnement rénal lié au stress oxydatif par le cadmium chez le rat. *Pathologie expérimentale et toxicologique*, 62(5), 471-481.
- Ricoux, C., et Gasztowtt, B. (2001). *Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de forts consommateurs de produits de la pêche de rivière contaminés par des toxiques de l'environnement. Agence de l'eau Adour Garonne.* Institut de veille sanitaire.65.
- Rogalska, J., Brzoska, M. M., Brzoska, A., et Jakoniuk, J. M. (2009). Enhanced zinc consumption prevents cadmium induced alterations in lipid metabolism in male rats. *Chem Biol Interact.* 142-152.
- RTI (Research Triangle Institute) and ATSDR (Agency for Toxic). (1999). *Toxicological profile for cadmium. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.*
- Said, O., Khalil, K., Fulder, S., et Azaizeh, H. (2007). Ethnopharmacological survey of. *Journal of Ethnopharmacol*, 251-265.
- SAIDI, I. (2019). Caractérisation et valorisation d'une plante de la famille des fabaceae: *Gleditsia triacanthos* de la région de Sidi Bel Abbès: Extraction des substances bioactives. (*Doctoral dissertation*).
- Saidi, M., Aouacheri, O., et Saka, S. (2020). Protective effect of curcuma against chromium hepatotoxicity in rats. *Phytothérapie*, 148-155.
- Salmani, M., et Gharbi, D. (2018). Extraction Et Évaluation De L'activité Hépatoprotectrice Des Molécules Antioxydantes De L'atriplex Halimus En Vue De La Formulation D'une Émulsion Buvable Pour Leur Délivrance.
- Satarug, S., et Moore, M. R. (2004). *Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke.* *Environ Health Perspect.* 1099-1103.
- Schafer, S. G., Schwegler, U., et Schumann, K. (1990). Retention of cadmium in cadmium-naive normal and iron-deficient rats as well as in cadmium-induced irondeficient animals. *Exotoxicol Environ Safety* 20, 71-81.
- Schuckelt, R., Brigelius-Flohe, R., Maiorino, M., Roveri, A., & Reumkens, J. (1991). Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is a selenoenzyme distinct from

Références bibliographiques

- the classical glutathione peroxidase as evident from cDNA and amino acid sequencing. *Free radical*.
- Schwartz, D. A. (1987). Acute inhalational injury. *Occup Med*.
- Sheng, X. F., Xia, J. J., Jiang, C. Y., He, L. Y., et Qian, M. (2008). Characterization of heavy metal-resistant endophytic bacteria from rape (*Brassica napus*) roots and their potential in promoting the growth and lead accumulation of rape. *Environmental Pollution*, 1164-1170.
- Sigel, A., Sigel, H., et Sigel, R. K. (2013). Cadmium: from toxicity to essentiality (Vol. 11): Springer.
- Simons, J. E., Yang, R., et Berman, E. (1955). Evaluation of the nephrotoxicity of complex mixtures containing organic metals: advantages and disadvantages of the use of real-world complex mixtures. *Environ. Health. prospect.*, 67-71.
- Souad, O., K, A., Mohamed, B., et Brahim, L. (2019). Phenolics contents and in-vitro evaluation of the antioxidant effects of the aerial parts of three Algerian *Atriplex halimus* L. ecotypes.
- Stoclet, J. C., et Schini-Kerth, V. (2011). Flavonoïde alimentaire et santé humaine. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 78-90.
- Stohs, M., Shimada, A., Zhang, B., et Tohyama, C. (2000). Toxicité rénale causée par le cisplatine chez des souris nulles en métallothionéine appauvries en glutathion. *Biochimie. Pharmacol.*, 60, 1729-1734.
- Sunderman Jr, F. W., Kasprzak, K., Horak, E., Gitlitz, P., et Onkelinx, C. (1976). Effects of triethylenetetramine upon the metabolism and toxicity of $^{63}\text{NiCl}_2$ in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 177-188.
- Superko, H. R., Nejedly, M., et Garrett, B. (2002). Small LDL and its clinical importance as a new CAD risk factor: a female case study. *Progress in Cardiovascular Nursing*. 167-173.
- Tandon, S., Singh, S., Prasad, S., et Mathur, N. (2001). Hepatic and renal metallothionein induction by an oral equimolar dose of zinc, cadmium or mercury in mice. *Food and chemical toxicology*, 571-577.
- Tandon, S. K., Singh, S., et Dhawan, M. (1992). Preventive effect of vitamin E in cadmium intoxication. *Biomed. Environ.* 39-45.
- Tchounwou, B. P., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., et Sutton, D. J. (2012). Heavy Metals Toxicity and the Environment. *National Institutes of Health*, 133-164.

Références bibliographiques

- Tiedeman, J. A., et Chouki, S. (1989). Range management in Central Tunisia. *Office of Livestock and Pastures, Ministry of Agriculture, Tunisia and Oregon State University, Corvallis OR (USA)*.
- Uyanik,, F., Eren, M., Atasever, A., Tuncoku,, G., et Kolsiz, A. H. (2001). Changes in some biochemical parameters and organs of broilers exposed to cadmium and effect of zinc on cadmium induced alterations. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 128-134.
- Valls, M., et Lorenzo, V. (2002). Exploiting the genetic and biochemical capacities of bacteria for the remediation of heavy metal pollution. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology*, 327-338.
- Venter, C., et Oberholzer, H. M. (2015). An in ovo investigation of the cellular effects of the heavy metals cadmium and chromium alone and in combination. *University of Pretoria. Pretoria, South Africa*.
- Waalkes, M. (2003). Cadmium carcinogenesis. *Mutation Research* 533, 107-120.
- Waisberg, M., Joseph, P., Joseph, B., et Beyersmann, D. (2003). Mécanismes moléculaires et cellulaires de la carcinogénèse du cadmium. *Toxicologie* , 192 : 95-117.
- Walker, D., Lutts, S., Sánchez-García, M., et Correal, E. (2014). *Atriplex halimus* L.: Its biology and uses. *Journal of Arid Environments*, 111-121.
- Wang, Y., Tang, Y., Li, Z., Hua, Q., Wang, L., et Song, X. (2020). Joint toxicity of a multi-heavy metal mixture and chemoprevention in sprague dawley rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 1451.
- Wester , R. C., Maibach, H. I., Sedik, L., Melendres, J., DiZio , S., et Wade, M. (1992). In vitro percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. *FundamApplToxicol*, 1–5.
- Xu, X., Zhao, Y., Wang, Y., et Deng, W. (2014). Sources of heavy metal pollution in agricultural soils of a rapidly industrializing area in the Yangtze Delta of China. . *Ecotoxicology and Environmental Safety*. , 161-167.
- Zaidi, S. M., et Banu, N. (2004). Zaidi S.M. et Banu N. (2004). Potentiel antioxydant des vitamines A, E et C dans la modulation du stress oxydatif dans le cerveau du rat. . *Clin. Chim. Actes.*, , 340(1), 229-233.
- Zakkad , F. (2016). Etude phytochimique et évaluation de quelques propriétés Biologiques de trois espèces de l'Euphorbia. *Thèse de doctorat*, 21-35.
- Zeghib, K., et Boutlelis Djahra, A. (2020). Preventive and curative effects of *Atriplex halimus* L. aqueous extract on benzene provoked hepatic injury in rats. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 217-222.

Références bibliographiques

- Zi, Y., Wang, X., Yu, H., Lan, Y., Fan, Y., Ren, C., . . . Chen, H. (2003). Cigarette smoke induces the ROS accumulation and iNOS activation through deactivation of Nrf-2/SIRT3 axis to mediate the human bronchial epithelium ferroptosis. *Free Radic. Biol. Med.*, 73–86.
- Ziani , P. (1970). Atriplex halimus: exploitation of natural stands and plantations. *Journal General Technical* .
- Zid boukhris, M. (1977). quelques aspects de la tolérance de l’Atriplex halimus au chlorure de sodium: multiplication, croissance et composition minérale. *Ecole. Plant.*, 355- 362.
- Zulueta,, J. J., Sawhney,, R., Yu,, F. S., Cote, C. C., et Hassoun, P. M. (1997). Intracellular generation of reactive oxygen species in endothelial cells exposed to anoxia-reoxygenation. *Am. J. Physiol.*, 897–902.