

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
UNIVERSITE 20 AOÛT 1955- SKIKDA



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

Option: Biochimie appliquée

Intitulé

Contribution à l'étude de l'effet protecteur de la plante médicinale *Atriplex halimus* sur l'hépatotoxicité induite par les nanoparticules de l'oxyde d'aluminium

Présenté Par: M^{elle} Zeggari Rokia

M^{elle} Bouterene Salma

M^{elle} Cheniguer Hania

M^{elle} Kaziou Rabeb

Membres de Jury:

M^{me}.Nadji S

MCB Président

Université 20 août 1955- Skikda

M^{me}.Benzazia S

MCA Directeur de mémoire

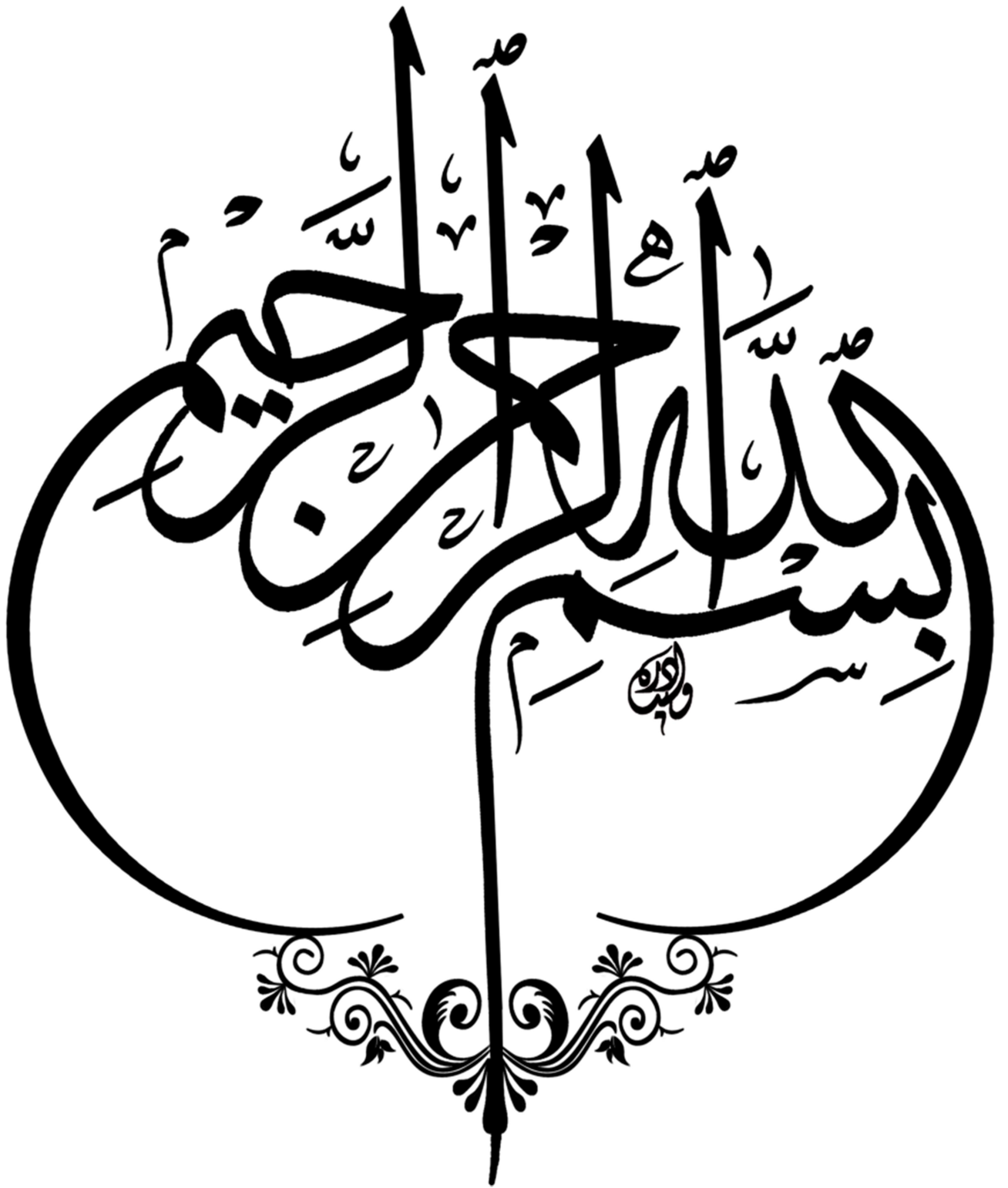
Université 20 août 1955- Skikda

M^{me}.Mellahi L

MAA Examinatrice

Université 20 août 1955- Skikda

Année universitaire 2022/2023



Remerciement

Nous remercions tout d'abord «ALLAH» le tout puissant de nos avoir donnés la force et le courage pour achever ce travail.

*Nous tiens à remercier tout particulièrement **Dr, Benzazia Samia** pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être menée au bon port. merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre humour et votre soutien. Une très grand merci à **Dr. Nadji Safia** pour nous avoir fait l'honneur de presider ce mémoire.*

*Nous tenons également à remercier **Dr. Mellahi Lamia**, d'avoir accepté d'examiner ce mémoire, pour ces précieux conseils, ses orientations, son aide dans toute la période d'étude.*

*Nous remercions aussi toute l'équipe de laboratoire de l'hall de technologie et plus précisément les ingénieurs **Nacira, Samira et Nora***

*Nous tenos à remercier très sincèrement l'ensemble du membre de l'équipe de service d'ANAPATH de l'hôpital de frères Saad Guermeche de Skikda précisément **Dr Demli Laïla, Dr El Mokli Samira** et le chef de service **Kenza**.*

Enfin merci à ceux et celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur. Merci à vous

tous.

Merci à tous !



Dédicaces



*Avant tous, Merci Allah de m'avoir donné la capacité
D'écrire bout de rêve et de bonheur de lever mes mains
Vers le ciel et de dire " ya kayoum ".*

En signe de respect et de reconnaissance respectivement.

A mon père Hocine:

Le soleil de ma vie, le bon cœur, le meilleur père, je vous suis redevable

A tous les efforts

Que vous avez fournis pour moi

Papa.....merci

*A la femme qui à souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit
Non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour ma rendre*

Heureuse : mon adorable mère Fatiha

A mes très chères frères Nadjib ,

*ChemsEddine et mohamed Amine qui n'ont pas cessé de me conseiller,
encourager*

*Et soutenir tout long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la
Chance et le bonheur.*

A mes très chères amis : Aasma , chiema ,Asma, Rayane ,Maïssa .

A toute la famille; Cheniquier

*Chaque ligne de ce mémoire chaque mot et chaque lettre vous exprime
La reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes amie :*

Rokia , Salma , Rabeb.

Mes camarades de la promotion Master 2 Biochimie Appliqué

A tous ceux que j'estime.

Hania





Dédicaces

*En premier lieu et avant tous , je prie ALLAH de m'avoir donné la volonté
et le courage d'achever mes études.*

*C'est avec beaucoup de respect et tant d'amour je dédie ce travail à tous
ceux qui ont participé à son accomplissement.*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de
joie et de bonheur, la source de mes efforts, celui que j'aime
Beaucoup ,celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, mon
professeur qui m'a enseigné cinq ans , à toi papa Hamou mon espoir
Dans ma vie.*

*À ma mère Salima , la lumière de mes jours, la source de mes efforts,
La flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur , A vous cher maman
, maman que j'adore qui m'a offert plus que le nécessaire pour que je
Puisse mener mes études dans les meilleures conditions possible
A ceux que j'aime beaucoup et qui mes sources d'énergie , m'a soutenue.*

*A ma deuxième maman Safia et mon oncle Mahfoud , Qui m'ont
soutenu, m'ont encouragé durant toute ma période d'étude
Mes chères frères:Ousaama,Abd El-Razek,Moundir,Abd-El Nasser.*

Mes chères sœurs :Rahima, Amira.

Petits princes et les fleurs de ma vie: Iyad, Adem.

*A mes très chères amis :Amel,Asma,Sabrina, Afaf Hibet El-
Rahmene,Chaïma,Imane,Maïssa,Rayane.*

A toute la famille Zeggari et Attoui.

*Chaque ligne de ce mémoire chaque mot et chaque lettre vous exprime
La reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes amis :*

Hania, Salma, Rabeb.

Mes camarades de la promotion Master 2 Biochimie Appliquée

A tous ceux que j'estime



Rokía



Dédicaces



Je dédie ce modeste travail à:

Mon support dans ma vie qui m'a appris ,m'a supporté et m'a dirigé vers la gloire mon père.

A la lumière de mes jours , la source de mes efforts , la flamme de mon coeur maman que j'adore .

A celle qui reliée par le paradis , ma deuxième maman ma tante naima rabi yerhamha .

A ma source de joie mes très chères frères : Ali et Samir et ma belle soeur , mon coeur hanen .

A mon soutien moral et la source de mon courage : mes ancles et tantes .

A les fleurs de ma vie : haitem, siradj eddine , moaid , riheb , ghofran , mondîr et dia eddine .

A toute ma famille : Kaziou et Baabaa

A ceux qui m'ont aidé de près ou de loins merci a tous.

Rabeb





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore. A toutes la famille boutarene et taoutaou.

A toutes mes sœurs

A tous mes chers frères

A tous mes chers amis. rokia , hania, rabea , maissa, riyane, abir, djouhaina

A tous les étudiants de ma promotion.

A ceux qui m'ont soutenu, m'ont encouragé durant toute ma période d'étude, et pour leurs sacrifices consentis

Salma



Résumé

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'hépatotoxicité des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur plusieurs aspects: Hématologiques, biochimiques et histologique, chez le rat Wistar et la détoxification des nanoparticules d'oxyde d'aluminium. L'étude phytochimique montre que l'*Atriplex halimus* contient un taux important des polyphénols de valeur (15.52 µg EAG/mg E) et des flavonoïdes (44 µg EAG/mg E) et aussi elle a une activité antioxydante de valeur (40 µg EAG/mg E) (IC 50 de la vitamine C 20).

La deuxième partie expérimentale, a été réalisée sur 42 rats qui ont été répartis en six groupes : G1 (témoin), G2 (traité par la plante *Atriplex halimus* dose 250mg/kg/J), G3 (traité par la plante *A. halimus* dose 500mg /kg /J), G4 (traité par les nanoparticules de l'oxyde d'aluminium 50/mg/kg/J), G5 (traité par l'oxyde d'aluminium et la plante *Atriplex halimus* dose 1) et G6 (traité par les nanoparticules de l'oxyde d'aluminium et la plante *A. halimus* dose 2). La pesée des animaux a été effectuée tous les 3 jours. Après 28 jours successifs du traitement on a fait un prélèvement sanguin pour l'étude hématologique et biochimique (Glycémie, Triglycérides, cholestérol, bilirubine totale et directe ,les transaminase) et des organes pour l'étude histologique.et le dosage des métabolites montre un augmentation de lipide et diminution des glucides et des protéines,.

Les résultats chez les rats traités par d'oxyde d'aluminium montrent : une augmentation significative dans le taux des paramètres biochimiques et une diminution d'albumine, une toxicité hématologique qui s'explique par une diminution des globules rouges, l'hémoglobine et hématocrite et une augmentation des globules blancs, les résultats précédents sont confirmés par des études histopathologique ou on a observé des altération histologique et l'évaluation histologique montre une structure anormale du foie. L'administration de la plante médicinale *Atriplex halimus* induit une légère amélioration au niveau des tissus étudié et les résultats montrent que les rats traité par les nanoparticules présente une augmentation dans le taux des paramètres biochimique sauf la bilirubine qui montre aucune déférence par apport ou témoin et l'albumine qui présente une diminution significative.

Mots-clés : nanoparticules, *Atriplex halimus*, transaminases, étude biochimique, histopathologique, métabolites secondaires.

Abstract

The objective of this work is to evaluate the hepatotoxicity of aluminum oxide nanoparticles on several aspects: Hematological, biochemical and histological, in the Wistar rat and the detoxification of aluminum oxide nanoparticles. The phytochemical study shows that *Atriplex halimus* contains a high rate of valuable polyphenols (15.52 µg EAG/mg E) and flavonoids (44 µg EAG/mg E) and also has valuable antioxidant activity (40 µg EAG/mg E) (IC 50 of vitamin C 20). The second experimental part was carried out on 42 rats which were divided into six groups: G1 (control), G2 (treated with the plant *Atriplex halimus* dose 250mg/kg/day), G3 (treated with the plant *A. halimus* dose 500mg /kg/J), G4 (treated with aluminum oxide nanoparticles 50/mg/kg/J), G5 (treated with aluminum oxide and the *Atriplex halimus* plant dose 1) and G6 (treated by aluminum oxide nanoparticles and the *A. halimus* plant dose 2). Animal weighing was performed every 3 days. After 28 successive days of treatment, a blood sample was taken for the hematological and biochemical study (glycaemia, triglycerides, cholesterol, total and direct bilirubin, transaminase) and organs for the histological study. increase in lipids and decrease in carbohydrates and proteins.

The results in rats treated with aluminum oxide show: a significant increase in the rate of biochemical parameters and a decrease in albumin, hematological toxicity which is explained by a decrease in red blood cells, hemoglobin and hematocrit and an increase in white blood cells, the above results are confirmed by histopathological studies where histological alterations have been observed and the histological evaluation shows an abnormal structure of the liver. The administration of the medicinal plant *Atriplex halimus* induces a slight improvement in the tissues studied and the results show that the rats treated with the nanoparticles present an increase in the rate of the biochemical parameters except bilirubin which shows no deference by contribution or control and albumin which shows a significant decrease.

Keywords: nanoparticles, *Atriplex halimus*, transaminases, biochemical study, histopathology, secondary metabolites.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقييم السمية الكبدية لجسيمات أكسيد الألومنيوم النانوية على عدة جوانب: الدم والكيمياء الحيوية والنسيج ، في جرد ويستار وإزالة السموم من جزيئات أكسيد الألومنيوم النانوية. تظهر الدراسة الكيميائية النباتية أن *Atriplex halimus* يحتوي على نسبة عالية من البوليفينول القيمة (15.52 EAG/mg μ g) والفلافونويد (44 EAG/mg μ g) وله أيضاً نشاط مضاد للأكسدة (40 EAG/mg μ g) (50 IC من فيتامين C 20).

تم إجراء الجزء التجريبي الثاني على 42 فأر تم تقسيمها إلى ست مجموعات: G1 (مجموعة تحكم) ، G2 (تمت معالجتها بنبات *Atriplex halimus* بجرعة 250 مجم / كجم / يوم) ، G3 (تمت معالجتها بالنبات *A halimus* بجرعة 500 مجم / كجم. / يوم) ، G4 (معالج بجزيئات أكسيد الألومنيوم النانوية 50 / مجم / كجم / جول) ، G5 (معالج بأكسيد الألومنيوم والجرعة 1 من نبات *Atriplex halimus*) و G6 (معالج بجزيئات أكسيد الألومنيوم النانوية وجرعة نبات 2 *A. halimus*). تم إجراء وزن الحيوان كل 3 أيام. بعد 28 يوماً متتاليًا من العلاج ، تم أخذ عينة دم لدراسة الدم والكيمياء الحيوية (نسبة السكر في الدم ، الدهون الثلاثية ، الكوليسترول ، البيليروبين الكلي والمباشر ، الترانساميناز) والأعضاء للدراسة النسيجية. زيادة في الدهون وانخفاض في الكربوهيدرات والبروتينات.

أظهرت النتائج في الجرذان المعالجة بأكسيد الألومنيوم: زيادة معنوية في معدل البارامترات البيوكيميائية وانخفاض في نسبة الألبومين والسمية الدموية التي يفسرها انخفاض عدد خلايا الدم الحمراء والهيموجلوبين والهيماتوكريت وزيادة خلايا الدم البيضاء. تم تأكيد النتائج المذكورة أعلاه من خلال الدراسات النسيجية المرضية حيث لوحظت تغيرات نسيجية وأظهر التقييم النسيجي بنية غير طبيعية للكبد. يؤدي إعطاء النبات الطبي *Atriplex halimus* إلى تحسن طفيف في الأنسجة المدروسة وأظهرت النتائج أن الفئران المعالجة بالجزيئات النانوية تظهر زيادة في معدل المعلمات البيوكيميائية باستثناء البيليروبين الذي لا يظهر أي احترام للمساهمة أو التحكم والألبومين الذي يظهر انخفاضًا كبيرًا.

الكلمات المفتاحية: الجسيمات النانوية ، *Atriplex halimus* ، الترانساميناسات ، دراسة الكيمياء الحيوية ، التشريح المرضي ، المستقبلات الثانوية.

Liste des abréviations

%: pourcentage.

°C: degré Celsius.

ACTH : Adénocorticotrophine.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AL₂O₃ : oxyde d'aluminium (alumine)

ALAT : alanine amino transférase

AlCl₃ : trichlorure d'aluminium

ALT : alanine amino-transférase

ANOVA : Analysis Of Variance.

ASAT : aspartate amino transférase

AST : aspartate amino-transférase

ATP : Adénosine triphosphate

ATP: Adénosine triphosphate.

BBC : bleu brillant de coomassie

CRH : Corticolibérine.

DPPH: Diphenyl-1-picrylhydrazyl

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétate.

FNS : numération de formule sanguine.

g : Gramme.

G1 : Groupe témoin.

G2 : Groupe traité par la plante dose 1.

G3 : Groupe traité par la plante dose 2.

G4 : Groupe traité par l'oxyde d'aluminium.

G5 : Groupe traité par l'oxyde d'aluminium + plante dose1.

G6 : Groupe traité par l'oxyde d'aluminium + plante dose2.

GB : globule blanc.

GR : globule rouge.

GR : glutathion réductase.

h: heurs.

Hb : Hémoglobine.

HE: Harris Eosine

HT : hématocrite.

IC50 : Concentration létale 50.

K⁺ : Potassium.

Kg : kilo gramme.

Mg : Milligramme.

Mg²⁺: Magnésium.

Na⁺ : Sodium.

Na₂CO₃ : carbonate de sodium.

Na₂CO₃ : carbonate de sodium

NaCl : chlorure de sodium.

NaOH : L'hydroxyde de sodium.

nm: nanomètre.

PAL : phosphatase alcaline

ROS : réactif oxygène species

SNC : Système nerveux centrale.

Spion: nanoparticule d'oxyde de fer super magnétique

TCA : acide trichloro- acétique

TG : Triglycérides.

TGO : transaminase glutamo oxaloacétique.

TGP: transaminase glutamo pyruvique.

VC : vitamine C

µg : Microgramme.

µg: microgramme

µl: Microlitre.

Liste des Figures

Figure 01 : l'animalerie de l'université de 20 Aout 1955 Skikda (photo originale)	16
Figure 02 : <i>Atriplex halimus</i> . (photo originale).....	17
Figure 03 : Les conditions d'élevage des rats (photo originale)	18
Figure 04 : Préparation d'oxyde d'aluminium (photo originale, 2023)	18
Figure 05 : Photo originale présente le séchage et broyage d' <i>Atriplex halimus</i>	19
Figure 06 : Photo originale représente les étapes de l'extraction.....	19
Figure 07 : Réaction polyphénolique des extraits (photo originale).....	20
Figure 08: Réaction des flavonoïdes de l'extrait (photo originale).....	21
Figure 09 : Schéma récapitulatif du protocole.	22
Figure 10 : Mesure du poids de rat (photo originale, 2023).....	23
Figure 11 : technique de gavage (Photo originale, 2023)	23
Figure 12 : Dissection d'un rat (photo originale, 2023).....	24
Figure 13 : Prélèvement du sang au niveau cardiaque ouvert (photo originale, 2023).....	24
Figure 14 : les tubes de sang (photo originale, 2023)	25
Figure 15 : la centrifugeuse ROTOFIX 32A (photo originale).....	25
Figure 16 : L'automate de FNS modèle Sysmex XS-500i (photo originale)	25
Figure 17 : L'automate des analyses biochimiques modèle BECKMEN COULTER-AU480 (Photo originale)	26
Figure 18: Les organes prélevés d'un rat après la dissection (photo originale, 2023).....	26
Figure 19 : dosage des métabolites, A=réactif de glucide " l'anthrone", B=réactif de protéine"BBC" (photos originale, 2023)	28
Figure 20 : Préparation des cassettes (photo originale, 2023).....	30
Figure 21 : Automate pour la circulation (photo originale, 2023)	30
Figure 22 : Les étapes de l'inclusion (photo originale, 2023).....	31
Figure 23 : matériels de la coupe	32
Figure 24 : coloration hématoxyline d'Harris Eosine (HE) (photo originale, 2023).....	32
Figure 25 : matériel utilisés pour le montage des lames (photo originale, 2023)	33
Figure 26 : le microscope optique (photo originale, 2023)	33
Figure 27 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des flavonoïdes	35
Figure 28 : Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes	36
Figure 29: L'évaluation du poids corporel durant 30 jours du traitement	36
Figure 30 : La variation de la concentration du glucose	37
Figure 32: la variation de la concentration de cholestérol(g/l).....	39
Figure 33 : La variation de la concentration du TGO (u/l)	39

Figure 34: la variation de la concentration de TGP (g/l).....	40
Figure 35: la variation de la concentration de phosphatase alcaline (g/l)	40
Figure 36: la variation de la concentration de biliburine directe.....	41
Figure 37 : la variation de la concentration de biriburine totale(g/l)	41
Figure 38 : la variation de la concentration d'albumine	42
Figure 49 : La variation du nombre de globule rouge (E/ul)	43
Figure 40 : la variation du nombre de globule blanc (E/ul)	43
Figure 41: La variation de la concentration d'hémoglobine (g/dl)	44
Figure 42: La variation de la concentration d'hématocrite (E/ul).....	45
Figure 43: variation de concentration des glucides.....	46
Figure 44: variation de concentration des lipides.....	47
Figure 45 : variation de concentration des protéines.....	47
Figure 46: les coupes histologiques des foies des rats (Photo originale 2023).....	49

Liste des Tableaux

Tableau 01: Propriétés de l'alumine	5
Tableau 02: Composition minérale d'un <i>Atriplex halimus</i> .L selon(A. Ouldkadour.,2019) . Erreur ! Signet non défini.	
Tableau 03: Dosage des glucides: réalisation de la gamme d'étalonnage	27
Tableau 04: Réalisation de la gamme d'étalonnage pour la quantification des protéines.	28
Tableau 05: Réalisation de la gamme d'étalonnage pour la quantification des lipides..	29

Résumé

abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Introduction : 1

Chapitre 01: Synthèse bibliographique

I. Généralité sur les nanoparticules:3

I.1.Définition:3

I.2.Classification des nanoparticules :3

I.3. La synthèse des nanoparticules:4

I.4.Nanoparticules de l'oxyde d'aluminium Al_2O_3 (Alumine):4

I.4.1. Définition4

I.4.2.Propriétés et intérêt industriel:4

I.4.3.Structure:6

I.4.4.Domaine d'utilisation:6

I.4.5.Toxicité d' Al_2O_3 :6

I.4.6.Toxicocinétiques d' Al_2O_3 :7

II. Les plantes médicinales:7

1. Généralité sur l'*Atriplex*:7

2.1. Dans le monde8

2.2. En Algérie8

3. Description botanique et morphologique de l'espèce :8

4. La composition chimique d'*Atriplex*:9

4.1. La composition organique d'*Atriplex*:9

5. Importance de l'*Atriplex halimus*:9

6. Les activités biologiques de la plante: 10

6.1. Activité hypoglycémiant :10

6.2. Activité anti inflammatoire :10

6.3. Activité antioxydants:10

6.4. Activité cicatrisante:10

7. Effets thérapeutique: 10

III.Généralité sur le foie:	11
1. Définition de foie:	11
2. Anatomie du foie:.....	11
3. Histologie:	11
4.Physiologie du foie:.....	12
5.Les enzymes hépatiques :.....	12
6.Fonction du foie:	14

Chapitre 02 : Matériels et méthodes

1. Matériel biologique :	16
1.1. Matériel végétal :.....	16
1.2.Matériel animal :	17
1.2.1 Classification des rats :.....	17
1.2.2.Les conditions d'élevage :.....	17
1.3. Matériel chimique :	18
1.4. Matériel et produits de laboratoire utilisés :.....	18
II. Méthodes	18
1. Préparation de solution des nanoparticules de l'oxyde d'aluminium :	18
2. Extraction:	18
3.Préparation de l'extrait éthanolique:	19
4. Préparation de l'extrait aqueux (infusion):	19
5. Etude quantitative :	20
5.1. Dosage des polyphénols totaux :.....	20
5.1.1 Mode opératoire :	20
5.2. Dosage des flavonoïdes totaux :.....	20
5.2.1 Mode opératoire	20
5.3. Etude de l'activité antioxydant de l'extrait :	21
5.3.1 Principe de la réaction :.....	21
5.3.2 Mode opératoire :	21
5.3.3 Détermination IC50 :.....	22
6. Protocole expérimentale :.....	22
7. Mesure du poids :	23
8. Le traitement :	23
9. Euthanasie, prélèvement du sang et des organes :	23
9.1. Prélèvement sanguin :	24
9.2.Prélèvement des organes:	25
10. Dosage des paramètres biochimiques :	26
11.Numération sanguin:	26

12. Dosage des métabolites :.....	26
12.1. Dosage des glucides :	27
12.2. Dosage des protéines :.....	27
12.3. Dosage des lipides:.....	28
13. Etude histopathologique :.....	29

Chapitre 03 : Résultats et discussion

I. Résultats :.....	35
1. Evaluation des polyphénols :	35
2. Evaluation des flavonoïdes :	35
3. Evaluation de l'activité antioxydante :	36
4.Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium et de l'extrait éthanolique de <i>A.halimus</i> sur poids corporel des rats:	36
5.Effets des nanoparticules d'oxyde d'aluminium et l'extrait de la plante A. h sur les paramètres biochimiques :	37
5.1.Glucose :.....	37
5.2.TG:	38
5.3.Cholestérol totale:	38
5.4.TGO:.....	39
5.5.TGP:	39
5.6.Phosphatase alcaline:.....	40
5.7.Bilirubine directe:.....	41
5.8.Bilirubine totale:.....	41
5.9.Albumine:.....	42
6.1. Globule rouge :.....	42
6.2. Les globules blancs :	43
6.3.Hémoglobine :	44
6.4. Hématocrite :	44
7. Effet sur le taux des métabolites secondaires :.....	45
7.1. Sur les glucides :	45
7.2. Sur les lipides :	46
7.3. Sur les protéines :	47
8.L'étude histologique:	48
8.1.Effets de l'oxyde d'aluminium et l'extrait de la plante <i>A.halimus</i> sur l'histologie du foie :	48
II. Discussion :	49
Conclusion générale:.....	56
Références bibliographiques	59

Introduction

Introduction :

Depuis plusieurs années, il y a eu un intérêt croissant dans la recherche en nanotechnologie, qui se concentre sur les particules qualifiées de particules ultrafines dont au moins une dimension est comprise entre 1 et 100 nanomètres encore appelé nanoparticules (NPs). Leurs propriétés physiques, chimiques, voire biologiques découlent spécifiquement de cette taille nanométrique (Alloun, 2011).

Aujourd'hui, une majorité d'études a montré que les nanoparticules ont des effets cytotoxiques sur les organismes vivants (Delamar, 2009).

Les nanoparticules d'oxyde métallique ont été largement développées au cours des dernières décennies. Ils ont été largement utilisés dans de nombreux applications telles que les catalyseurs, les capteurs, les semi-conducteurs, le médical science, condensateurs et batteries (Ueda *et al.*, 2008). Parmi eux, l'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) et ses composés ont connu depuis plus d'un siècle Al_2O_3 ou alumine se réfère généralement au corindon. C'est un oxyde blanc. L'alumine a plusieurs phases telles que gamma, delta, thêta et alpha. Cependant, la phase alpha-alumine est la phase la plus stable thermodynamiquement.

Depuis l'antiquité, l'homme a utilisé les plantes à des fins thérapeutiques, et malgré les progrès de la science pour inventer des médicaments de synthèse, l'usage traditionnel des plantes et des produits de la pharmacopée traditionnelle garde une place importante chez la population.

Sur 500000 espèces végétales, environ 15% seulement ont été étudiées d'un point de vue phytochimique et pharmacologique (Salem, 2005).

La phytothérapie est l'une des plus vieilles médecines du monde. Elle représente une alternative intéressante pour traiter et soigner sans créer de nouvelles maladies (Belkasem, 2009).

L'*Atriplex halimus* est une espèce algérienne communément appelée «Guettaf», xérohalophyte et nitrophile appartenant à la famille des Amaranthaceae. Elle est autochtone, poussant sur un large éventail de sols et largement répandue dans les zones algériennes (Aouissat *et al.*, 2011), et décrite comme un hyper accumulateur métallique (Lotmani *et al.*, 2011 ; Mesnoua *et al.*, 2016).

Dans le cadre de la valorisation des plantes médicinales Algériennes nous sommes intéressés dans ce travail qui consiste à mettre en évidence l'éventuel effet antitoxique d'une plante médicinale de genre *Atriplex* (*Atriplex halimus*) après intoxication par les nanoparticules de l'oxyde d'aluminium chez les rats.

Notre travail contient trois parties: synthèse bibliographique, matériel et méthodes, résultats obtenus et discussion et finalement une conclusion.

Chapitre 01

Synthèse bibliographique

Chapitre 01: Synthèse bibliographique**I. Généralité sur les nanoparticules:**

Les nanoparticules existent dans la nature et peuvent être créés à partir de divers produits, tels que le carbone ou des minéraux tels que l'argent, Les matériaux développés à une si petite échelle sont souvent appelés nanomatériaux d'ingénierie, qui peuvent posséder des propriétés optiques, magnétiques, électriques et autres uniques (Dadi, 2007).

I.1.Définition:

Le préfixe « nano », dérivé du mot grec « nano » signifiant « nain » représente dans le système international un milliardième d'une unité de base (Buzea *et al.*, 2007) . Les nanoparticules sont définies comme une particule dont la longueur en deux ou trois dimensions est supérieure à 1 nm et inférieure à 100 nm et qui peut ne pas présenter de propriété intensive liée à la taille » sont également définis comme des nanomatériaux de dimension zéro, ce qui les distingue des nanomatériaux à une et deux dimensions qui ont respectivement une ou deux dimensions plus grandes que l'échelle nanométrique . Ils se différencient de leurs homologues en vrac en termes de taille, de réactivité chimique, de mobilité, d'absorption d'énergie, etc. (Murthy, 2019).

I.2.Classification des nanoparticules :

Classification de nanoparticules en fonction de leurs sources :

a- Naturelle :**a-1 Biologique :**

Dont l'ADN - diamètre de l'ordre de 2,5 nm, plusieurs bactéries - 30 nm à 10 µm, plusieurs virus (10 à 60 nm).

a-2 Minérale ou environnementale :

La fraction fine du sable de désert, les fumées originaires d'activité volcanique ou de feux de forêt et certaines poussières atmosphériques.

b-Industriel :

Les «engineered nanoparticules», ou nanoparticules manufacturées, qui sont les nanomatériaux fabriqués dans un but d'application technologique comme les particules ultrafines d'oxyde de titane et des métaux ultrafins, les pigments de peinture, etc. Les « bulk nanoparticules »: le noir de carbone, la fumée de silice, la fumée d'huile, le « smog » et les particules diesel...etc. (Prosie *et al.*, 2008).

I.3. La synthèse des nanoparticules:

Les nanoparticules peuvent être synthétisées selon différentes approches, essentiellement par la méthode ascendante ou la méthode descendante. Par l'approche ascendante (bottom-up), les nanoparticules sont construites atome par atome ou molécule par molécule. Dans l'approche descendante (top-down) (Ostiguy, 2010). Dans ces approches, des méthodes sont fondées sur des transformations de la matière à partir d'un état gazeux, d'un liquide supercritique ou d'un état solide. (Yannick Champion *et al.*, 2006).

Par l'approche ascendante (bottom-up), les nanoparticules sont construites atome par atome ou molécule par molécule, dans l'approche descendante (top-down), une grande structure est graduellement sous dimensionnée jusqu'à atteindre des dimensions nanométriques. (Dadi, 2007).

I.4. Nanoparticules de l'oxyde d'aluminium (AL₂O₃):

I.4.1. Définition

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

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

I.4.2. Propriétés et intérêt industriel:

L'alumine ou oxyde d'aluminium a pour formule AL₂O₃, lorsqu'elle est sous la forme anhydre. Elle présente un polymorphisme structural remarquable avec les variétés α -, γ -, δ -, θ -, κ -, ε -, η -, χ - AL₂O₃. On la trouve à l'état naturel dans la bauxite, sous forme hydratée, mélangée à de l'oxyde de fer. On la trouve aussi comme minerai sous forme de corindon (α - AL₂O₃). On la prépare généralement par déhydroxylation des oxyhydroxydes γ -AlO(OH) (boehmite) et α AlO(OH) (diaspore) ou des hydroxydes α -Al(OH)₃ (bayerite) et γ -Al(OH)₃ (gibbsite). Sa bonne tenue mécanique à haute température, sa dureté élevée, son excellente résistance à l'usure, sa grande résistivité électrique et son inertie chimique importante font de l'alumine un matériau utilisé dans des domaines très variés. L'alumine est un composé très dur, seul le diamant et quelques produits de synthèse ont une dureté supérieure. A température ambiante, elle est inattaquée par les composés chimiques courants. Elle fond à plus de 2000 °C (Anonyme 2023). L'alumine très pure peut être utilisée jusqu'à 1700°C. Elle est étanche aux gaz jusqu'à 1300°C (Anonyme 2023). La combinaison d'un coefficient thermique élevé, d'une faible dilatation thermique et d'une résistance élevée à la compression permet une bonne tenue aux chocs thermiques. On l'utilise donc comme matériau

réfractaire, par exemple pour le revêtement de fours ou comme creusets, tubes et gaines de thermocouples soumis à des chocs thermiques. L'alumine offre également une bonne isolation électrique à température élevée et une bonne résistance à l'usure, ce qui permet de l'utiliser comme matériau d'outillage.

Tableau 01: Propriétés de l'alumine(levin et Bradon,2012)

Propriétés	Valeurs
Propriétés physiques - Masse volumique (g/cm ³)	
- Poids moléculaire (g/mole)	3,9
-Température maximale d'utilisation sous air (°C)	102
	1700-1800
Propriétés mécaniques - Dureté	
- Coefficient de Poisson	9
- Résistance à la flexion	0,25
- Ténacité (Mpa.m ^{1/2})	380
	2-3
Propriétés électriques	
-Constante diélectrique	9-10
-Résistivité électrique à 20 °C (Ohm.cm)	> 1014
-Résistance diélectrique (kV/mm)	10-20
Propriétés thermiques (site web)	
- Chaleur spécifique (J/K/kg) -	900
Conductivité thermique	
• À 20°C	26-35
• À 500°C	10-15
- Point de fusion (°C)	2050
Résistances chimiques (site web)	
-Acides concentrés	Bonne
- Acides – dilués	Bonne
- Alcalins	Bonne
- Halogènes	Bonne
- Métaux	Bonne

I.4.3. Structure:

Dans un article paru en 1998, Lévine et Brandon font une mise au point sur le polymorphisme de l'alumine et les séquences de transition entre les différentes phases. **(Levin I et Brandon, 1998)**

L'alumine cristallise sous différentes formes, l'une stable (α -Al₂O₃), les autres métastables (γ -, δ -, θ -, κ -, ϵ -, η -, χ -Al₂O₃). Elle existe aussi à l'état amorphe. Les phases métastables sont souvent considérées comme des alumines de transition (ou basse température). Les phases α , γ , δ , θ et κ sont observables sous forme d'alumine pure, tandis que les autres (ϵ , η , χ) ne le sont qu'en présence d'ajouts tels que ZrO₂, des silicates et des alcalins. **(Levin et Brandon, 2012)**

I.4.4. Domaine d'utilisation:

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

I.4.5. Toxicité d'AL₂O₃:**➤ Effets aigus:**

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

➤ Effets chroniques:**. Exposition oculaire**

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

. Exposition cutanée**. Toxicité cutanée**

Thériault *et al* (1980) ont décrit une augmentation du nombre de peau télangiectases sur la partie supérieure du torse des travailleurs d'une usine d'aluminium. Il n'y avait pas de caractéristiques cliniques associées et l'agent causal était considéré comme un hydrocarbure ou un fluorure émis par l'aluminium réacteurs électrolytiques **(Thériault *et al.*, 1980)**. Il y a des rapports de sensibilité de contact à l'aluminium mais c'est extrêmement rare Les manifestations cutanées suivant l'oxyde d'aluminium topique sont rares. **(Kotovirta *et al.*, 1984)**

I.4.6. Toxicocinétiques d'Al₂O₃:

A. Absorption:

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

B. Distribution:

Étant donné que l'oxyde d'aluminium est insoluble, une partie sera retenue dans les poumons après l'inhalation. Plus de 90% de ce qui est systématiquement absorbé est lié à la transferrine qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique facilement. Les dix pour cent restants sont associés à des complexes de faible poids moléculaire, tels que le citrate, qui peut s'accumuler dans les tissus cérébraux. L'aluminium systématiquement absorbé est stocké principalement dans les os (jusqu'à 40 pour cent) et le foie. (**Elinder et al., 1991**).

C. Excrétion:

L'aluminium est principalement excrété par les reins et s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale (Alfrey., 1980). Suivant inhalation professionnelle à long terme, travailleurs exposés à l'oxyde d'aluminium avec une fonction rénale normale peut également accumuler de l'aluminium. Dans deux de ces cas, la demi-vie totale de l'aluminium corporel a été estimée à trois ans (**Elinder et al., 1991**).

II. Les plantes médicinales:

Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle, et au moins certaines d'entre Elles ont une valeur médicinale (**Sanago, 2006**) selon la définition de la Pharmacopée Française: « Les plantes médicinales sont des drogues Végétales possède au moins une partie qui ont des propriétés médicamenteuses. (**Limonier, 2018**).

Exemple sur les plantes médicinales: *Atriplex halimus*

1. Généralité sur l'*Atriplex*:

Le genre *Atriplex* est le plus grand et le plus diversité de la famille des chénopodiacée Les espèces d'*Atriplex* sont nombreuses. On peut en citer: *Atriplex halimus*, *Atriplex nummularia*, *Atriplex lentiformis*, *Atriplex amnicola*, *Atriplex canescens* etc. (**Ouldkadour, 2019**) *Atriplex halimus* est un arbuste halophyte largement répandu dans les régions arides et semi-arides du bassin méditerranéen et de l'est de l'Arabie saoudite, à une altitude inférieure à 900 m. Il pousse sur une variété de sols, de texture fine à grossière, avec différents degrés de salinité. *A. halimus* se divise en deux sous-espèces: *A. halimus* diploïdes trouve sur un site semi-aride moins salin, tandis que *schweinfurthii* est tétraploïde et occupe un site aride salin. Sa variété de noms communs reflète sa

large répartition géographique, ils comprennent le saltbush méditerranéen (anglais), salado/a (espagnol), alismo (italien), arroche halime (français) et salgadeira (portugais) (Walker et al.,2014)

2. La répartition d'*Atriplex*:

2.1. Dans le monde

Les espèces d'*Atriplex* (saltbushes) sont dominantes dans de nombreuses régions arides et semi-arides du monde, en particulier dans des habitats qui combinent relativement la salinité élevée des sols avec l'aridité (Jones et al., 1980; Arthur et Sanderson, 1984). Les *Atriplex* se rencontrent dans toutes les parties du monde de l'Alaska à la Patagonie, de la Bretagne à la Sibérie et de la Norvège à l'Afrique du sud (Franclet et Le Houerou,1971). L'espèce *Atriplex halimus*. Est spontanée à l'intérieur d'une aire relativement vaste englobant les pays du nord de l'Afrique et de proche et Moyen-Orient depuis les îles Canaries jusqu'à l'Iran. Vers le sud, l'espèce atteint le massif de l'Ahagar. En Europe, l'espèce est présente en plus de zone méditerranéenne en Bulgarie (Le Floch, 1989)

2.2. En Algérie

L'*Atriplex* est spontanée dans les étages bioclimatiques semi-aride et arides, les Plus grandes superficies correspondent aux zones dites steppiques (Batna, Biskra, Bousaada, Djelfa, Saida, Tebessa et Tiaret) (Pouget, 1980).

3. Description botanique et morphologique de l'espèce :

L'*Atriplex halimus* est une espèce pérenne ligneuse des zones steppiques et littorales atteignant 2 m de hauteur, mais se présentant le plus souvent sous forme d'un buisson de 40 à 100 cm de haut pour une circonférence comprise entre 10 et 30 cm et pouvant aller parfois jusqu'à 70 cm. Les systèmes souterrain est composé d'un ensemble des racines pénétrant dans le sol jusqu'à 1,5-2m et présentant de nombreuses ramifications et radicelles.

L'*Atriplex halimus* est une espèce dont les valves fructifères ont des ailes entières et le port est à feuillage dense. Les rameaux sont de couleur blanchâtre et étalés ascendants ou arqués retombants vers l'extrémité.

- Les feuilles sont assez grandes et font 2 à 5 cm de longueur 0,5 à 1 cm de largeur (Quezel et Santa, 1962).
- Fleurs monoïques; inflorescences en panicules d'épis terminales, nues (Pottieralapetit, 1979). Ces inflorescences portent souvent des fleurs mâles à cinq étamines au de sommet et des fleurs femelles à la base dépourvue de périante.
- Les fruits composés par les deux bractéoles, arrondis en rêne, dentés ou entiers ,lisse ou tuberculeuses, droites ou récurées.

- La graine est verticale lenticulaire de couleur brune foncée, de 2mm de diamètre environ .Elle est terne et entourée de péricarpe membraneux l' *Atriplex halimus* est une espèce halophyte ou monophanérophite fleurissant et fructifiant à partir du mois d'avril jusqu'en novembre. Elle est extrêmement hétérogène et polymorphe (Berri, 2008).

4. La composition chimique d'*Atriplex*:

4.1. La composition organique d'*Atriplex*:

La composition organique d'*Atriplex halimus* est dépend de plusieurs paramètres, tels que Le climat, l'âge de plante et la saison. Cette matière végétale est très riche en protéines, fibres, En vitamine A, C et D et saponines, alcaloïdes et flavonoïdes (Ouldkadour, 2019). Pourcentage en matière sèche (MS) est de 34.2% Pourcentage en matière azoté totale (MAT) est de 15.1% par rapport au (MS) Pourcentage en cellulose brute (CB) est de 15.4% par rapport au (MS).

4.2. Composition minérale:

Tableau 02: Composition minérale d'un l'*Atriplex halimus*.L selon (Ouldkadour,2019)

Composition minérale	Espèce (<i>Atriplex halimus</i>)
Calcium (ca) (g/kg)	21.5 (=3.7)
Phosphate (P) (g/kg)	1.92 (=0.3)
Magnésium (Mg) (g/kg)	20.3 (=4.3)
Sélénium (Se) (g/kg)	22 (=8)
Zinc (Zn) (g/kg)	103 (=27)
Manganèse (Mn) (g/kg)	39549)

5. Importance de l'*Atriplex halimus*:

Atriplex halimus est un arbuste halophile des steppes arides, important dans l'économie d'élevage des pays de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Bon rétenteur des sols, cette plante a aussi une importance écologique. Or, les formations à *Atriplex halimus* sont de plus en plus dégradées Il est présent dans des régions où le déséquilibre écologique s'accroît et où le phénomène de désertification prend des dimensions alarmantes.

Cette espèce peut contribuer à la valorisation des sols marginaux et dégradés et à l'amélioration des productions végétale et animale dans plusieurs régions démunies (Le Houérou, 1992; Bouchoukh, 2010). Selon (Mulas et Mulas, 2004) l' *Atriplex halimus* L., s'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. L'espèce est considérée conductivité de l'ordre de 60 mmhos/cm), (basses plaines littorales, dépressions continentales comme halophyte et

croît dans toutes les zones gypseuses salées (Le Houérou, 1980). Si elle n'est pas broutée par le bétail, cette espèce peut atteindre 4 m de hauteur (Négre, 1961); de plus, elle 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).

6. Les activités biologiques de la plante:

6.1. Activité hypoglycémiante :

Les phytothérapeutes d'Arabe indigène utilisent les feuilles pour traiter les maladies cardiaques, le diabète (décoction) et le rhumatisme (Walker *et al.*, 2014). Au Sahara occidental, les cendres de *Atriplex halimus*.L, reprises par l'eau, sont utilisées dans le traitement de l'acidité gastrique, les graines sont ingérées comme vomitif (Bellakhdar, 1997). Son utilisation dans la médecine traditionnelle est largement connue pour ces propriétés hypoglycémiante et hypolipidémiante (Yaniv *et al.*, 1987 ; Mirsky et Nitsa, 2001).

6.2. Activité anti inflammatoire :

A. halimus est utilisée pour soigner les inflammations des voies urinaires (cystites) et les lithiases urinaires (Belouad, 2001; Emam, 2011).

6.3. Activité antioxydants:

En effet les feuilles d'*A. halimus* sont utilisées, en décoction, contre les calculs rénaux (Ghourri *et al.*, 2013). Grâce à leurs propriétés anti oxydantes, certains flavonoïdes ont un effet protecteur des tissus du foie contre le cancer (Emam, 2011).

6.4. Activité cicatrisante:

Utilisées Les feuilles d'*A. halimus* sont écrasées pour assécher les plaies On écrase les feuilles fraîches et on les applique sous forme de cataplasme sur les blessures et les plaies pour les guérir (Chahma, 2006).

7. Effets thérapeutique:

Depuis très longtemps, Les arabes du Moyen Orient utilisaient *Atriplex* en phytothérapie traditionnelle. Il est également utilisé dans le traitement des maladies présentant un diagnostic (soif, urines très malades, fatigue). Son extrait aqueux provoque un effet hypoglycémiant chez les diabétiques (Aharonson *et al.*, 1969). Un mélange d'extrait aqueux d'*Atriplex halimus* L. with the feuilles of *Juglans regia* L., de l'*Oléo europea* et de l'*Urtica dioica* L., diminue le taux de glucose dans le sang (Said *et al. in* Ighilhariz, 2008). Elle est également utilisée pour traiter la maladie trypanosomiase (Bellakhdar, 1997) Cette plante est très efficace pour ses vertus hypoglycémiantes et hypolipidémiques (Aharonson *et al.*, 1969) et aussi pour ses propriétés anti-oxydantes exclusives

(Said *et al.*, 2002). . Il est très riche en fibres qui interfèrent avec la digestion de transit, la réplétion du suc gastrique et aussi l'hydratation des urines (Slamani et Gherbi, 2018).

III. Généralité sur le foie:

1. Définition de foie:

C'est une glande abdominale unique et asymétrique appartenant au temps digestif de couleur rouge sanguine (Flamment *et al.*, 1982).

Le foie est un organe central à fonctions multiples et essentielles. Il est l'un des organes le plus complexe de l'organisme après le cerveau par sa participation dans l'équilibre Harmonieux et continu des fonctions vitales de l'organisme. (Sartor , 2015)

De plus, Il constitue l'élément fondamental du maintien d'un métabolisme équilibré et donc du contrôle du poids (Lukas, 2013)

Le foie est constitué principalement de deux types de cellules qui proviennent d'une cellule mère dite hépatoblaste, on trouve les cholangiocytes et les hépatocytes (Sartor, 2015)

2. Anatomie du foie:

Le foie se situe dans le log sous phrénique droite de la cavité abdominale, limité par le diaphragme en haut et en dehors, le côlon transverse et le méso colon transverse en base, la région coeliaque en dedans (Klotz *et al.* , 2000).

Le foie est capable d'une régénération en masse, il possède toutes les caractéristiques d'une glande exocrine d'une part, en étant responsable de la sécrétion de la bile, et d'une glande endocrine d'autre part grâce à sa situation sur le courant sanguin et à la disposition particulière de sa vascularisation (Nakai, 2011).

C'est un organe très malléable, c'est une moule sur les paroisses de l'abdomen et les viscères voisins; Ces éléments font partie d'une grande partie de la morphologie responsable à l'extérieur (Castaing et Veilhan, 2006). Elle fait partie de la péritoine et enveloppe une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui maintient les cellules délimitant quatre lobes et qui est invasive, sur sa face inférieure, pour les hépatites antérieures ; C'est au niveau du hile, que pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins et les nerfs, et que sortent les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires (Castaing et Veilhan, 2006).

3. Histologie:

Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent les vaisseaux sanguins qui les alimentent et collectent les substances qu'ils produisent et des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules. Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centrolobulaire collecte le sang qui quitte le lobule. (Ciacio et Castaing 2015).

Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang (**Ciaccio et Castaing 2015**).

Le parenchyme hépatique est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire (**Fontugne et al., 2013**).

L'espace porte est constitué d'un tissu conjonctif contenant :

- ✓ une branche veine porte.
- ✓ une branche de l'artère hépatique.
- ✓ un ou plusieurs canaux biliaires inter-lobulaires.

Les hépatocytes sont disposées en travées et séparées par les sinusoides. La première rangée d'hépatocytes bordant un espace porte constitue la lame bordante hépatocytaire. Les sinusoides sont bordées de cellules endothéliales et de cellules de Küpffer (histiocytes tissulaires). Ils drainent le sang provenant de l'espace porte vers les veines centro-lobulaires. (**Fontugne et al., 2013**).

4. Physiologie du foie:

D'après (**Cambus, 2002. Wheater et al., 2004**), le foie est très richement vascularisé et assure plusieurs fonctions importantes.

C'est l'organe principal du maintien de la glycémie, par la réserve de glucose sous forme de glycogène. Il aide à digérer les graisses :

- En sécrétant la bile, qui est ensuite déversée dans le duodénum.
- En synthétisant des apoprotéines qui permettent le transport des lipides.

Il synthétise l'urée, l'albumine, les protéines de l'hémostase (fibrinogène, facteurs prothrombiniques), les protéines de transport spécifiques, les protéines de l'inflammation, certains facteurs de croissance, le cholestérol et joue un rôle majeur dans la détoxification du sang et dans le stockage des vitamines (**Mange, 2006**).

5. Les enzymes hépatiques :

Les principales enzymes analysées en routine pour évaluer la fonction hépatique sont:

Les transaminases :

l'alanine amino-transférase (ALAT ou TGP): son taux augmente en cas d'hépatite A, d'hépatite B ou d'hépatite C.

L'aspartate amino-transférase (ASAT ou TGO): son taux s'élève en cas d'affection musculaire ou cardiaque.

La gamma-glutamyl transférase (γ GT): peut être présente en quantité excessive en cas d'alcoolisme chronique

La phosphatase alcaline (PAL): Sa quantité dans le sang devient plus importante, en cas d'obstruction des voies biliaires, complication de la lithiase vésiculaire, une enzyme principalement osseuse et hépatique. On trouve une élévation importante dans plusieurs maladies de l'os, et également dans de nombreuses maladies hépatiques (cirrhose, cancers, et rétention de bile ou cholestase).

L'albumine: est une protéine fabriquée par le foie et assure le transport de plusieurs substances. Elle représente 55% des protéines présentes dans le sang, en moyenne 40 g/L. Elle est soluble dans l'eau. La bilirubine s'accumule dans le sang et provoque un ictère (jaunisse) dans le cas d'un dysfonctionnement hépatique.

La bilirubine: résulte de la dégradation des globules rouges. La bilirubine a une couleur jaune: son accumulation dans le corps provoque les « jaunisses ». Elle est éliminée par le foie. Elle est analysée pour apprécier l'état du foie. Lorsqu'on retrouve des taux élevés de la bilirubine (qu'on appelle ictère), c'est un indicateur qui est présent dans de très nombreuses situations (chez certains nouveau-nés, dans les hépatites virales, et dans les maladies du foie et des voies biliaires)

Le taux de prothrombine: est le temps de coagulation du plasma en présence d'un extrait tissulaire appelé la thromboplastine. Son résultat est exprimé en pourcentage par rapport à un témoin. Le taux normal est de 100 %.

L'utilité de l'analyse de ces enzymes: Les dosages des enzymes hépatiques contribuent notamment à identifier d'éventuelles pathologies du foie et le suivi du traitement des maladies impliquant le foie. **B. Noureddine and K. Dagmar., 2021(Anonyme 2023).**

6. Fonction du foie:

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

➤ Fonction de détoxification

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

➤ Fonction immunitaire

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

➤ Fonction biliaire

Les cellules hépatiques sécrètent de 800 à 1000 ml de bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine (Esterbauer, 1996). Le surplus de bile est emmagasiné dans la vésicule biliaire. Les sous-produits provenant de la décomposition de drogues ou de substances toxiques transformées par le foie sont acheminés par la bile et éliminés du corps. Les cellules du foie transforment également l'hème des globules rouges en bilirubine. Si le foie est endommagé, la bilirubine peut s'accumuler dans le sang et ainsi causer un ictère (Duvoix *et al.*, 2005).

➤ Fonction de Stockage

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

➤ Fonction endocrine

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

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

- ✓ Métabolisme des glucides
- ✓ Métabolisme des lipides
- ✓ Métabolisme des protéines

Chapitre 02

Matériels et méthodes

Chapitre 02 : Matériels et méthodes

I. Matériels :

Les expériences menées dans cette étude ont été effectuées dans laboratoires de biochimie au niveau du hall technologie ainsi que à l'animalerie du département de biologie de la faculté des sciences de l'université du 20 août 1955 Skikda.



Figure 01 : l'animalerie de l'université de 20 Aout 1955 Skikda (photo originale)

-On a deux types de matériels :

1. Matériel biologique :

1.1. Matériel végétal :

Le matériel végétal utilisé dans cette étude pour la restauration est *Atriplex halimus* qui est une plante médicinale, connu par arroche halime ou pourpier en France (Baba Sidi-Kaci, 2010) et G'ttaf en arabe, il est renommé à l'Ouest Algérien et au Maroc sous le nom de « chenane » (Aboura, 2005) Cette plante médicinale a été choisie parmi tant d'autres pour leur caractère médicinal, leur grande utilisation par la population et leurs vertus thérapeutiques intéressantes. La récolte de la plante est effectuée durant le mois de mars 2023 de la région d'ouled ayche (bitam, Barika) Wilaya de **Batna**.

- **Taxonomie de l' *Atriplex halimus* :**

- **Règne** : Végétal
- **Sous règne** : Phanérogames
- **Embranchement** : Spermaphytes
- **Sous-embranchement** : Angiospermes
- **Classe** : Dicotylédones
- **Sous-classe** : Caryophyllidées
- **Ordre** : Centrospermales
- **Famille** : Chénopodiacées

- **Genre :** *Atriplex*
- **Espèce :** *Atriplex halimus* (Chadefaud et Emberger, 1960).



Figure 02 : *Atriplex halimus*. (photo originale)

1.2. Matériel animal :

Notre étude expérimentale a été réalisée sur 42 rats du sexe femelle de la souche Albinos wistar, provenant de l'institut pasteur d'Alger, pesant de (90 à 120) g au début de l'expérimentation, cette espèce largement utilisés dans divers domaines de la recherche expérimentale. Avant l'expérimentation, les rats sont gardés à l'animalerie pour une période d'adaptation de 10 jours.

1.2.1 Classification des rats :

- **Règne :** Animal
- **Embranchement :** Cordés
- **Classe :** Mammifères
- **Ordre :** Rongeurs
- **Famille :** Muridés
- **Genre :** Rattus
- **Espèce :** *Rattus rattus* (Berkenhout, 1769)

1.2.2. Les conditions d'élevage :

Les animaux ont été répartis en 6 groupes de 7 rats chacun dans des cages en plastique, munies d'une mangeoire et d'un biberon d'eau, chaque cage marqué d'une lettre numérique de lot qui lui corresponde, sont tapissés d'une litière constituée de copeaux de bois. Durant la période d'adaptation et expérimentale Les rats ont été maintenus sous des conditions naturelles (température ambiante et photopériode naturelle), ils ont été nourris à base de la nourriture standard, l'eau est fournie aux animaux et renouvelée, les cages sont nettoyées et la litière est changée quotidiennement.



Figure 03 : Les conditions d'élevage des rats (photo originale)

1.3. Matériel chimique :

Le matériel chimique utilisé dans cette étude est les nanoparticules d'oxyde d'aluminium pour le traitement des rats, préparés dans l'eau distillée pour une dose de 50 mg/Kg/jour. Le choix de la dose est basé sur des études précédentes.

1.4. Matériel et produits de laboratoire utilisés :

L'ensemble de matériel et des produits utilisés dans notre expérimentation seront cités au fur et à mesure de leur utilisation.

II. Méthodes

1. Préparation de solution des nanoparticules de l'oxyde d'aluminium :

La Préparation a été faite par la dilution de 50mg du nanoparticules de l'oxyde d'aluminium dans 10ml de l'eau distillé(dose de 50mg /kg/J).



Figure 04 : Préparation d'oxyde d'aluminium (photo originale)

2. Extraction:

L'étude phytochimique a été réalisée sur la partie aérienne (feuilles). Après l'identification de la plante, ses feuilles sont nettoyées des impuretés puis elles sont mises à sécher dans une chambre sombre, aérée, à l'abri de l'humidité et à température ambiante pendant 1mois. Après le séchage, elles sont tamisées et broyées en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique.

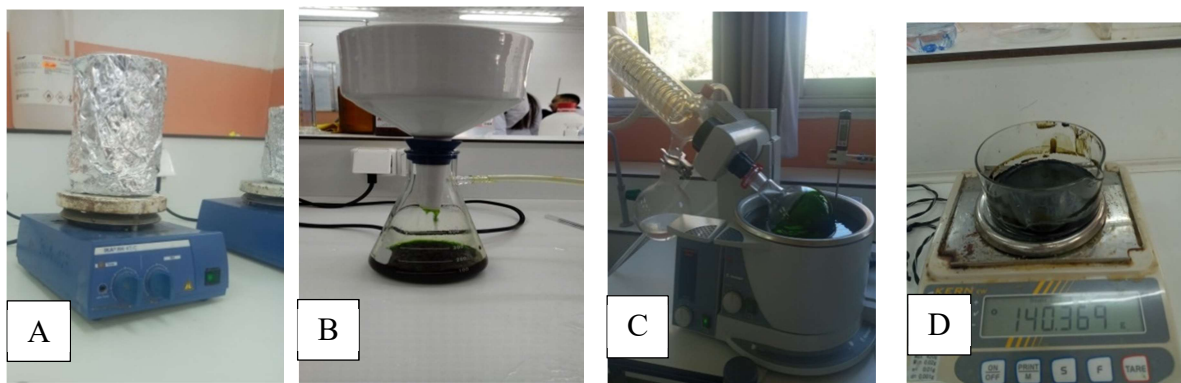


Figure 05 : Photo originale présente le séchage et broyage d'*Atriplex halimus*

3. Préparation de l'extrait éthanolique:

L'extrait éthanolique est préparé par macération solide liquide. Dans un bécher 100 g de poudre sont mélangé avec 200 ml d'éthanol puis on laisse le mélange pour une agitation de 24 heures à l'obscurité puis on a filtré le mélange. Le filtrat obtenu est récupéré dans un ballon est évaporé à l'aide un évaporateur rotatif (rotavap) qui permet a éliminé le solvant sous vide.

Les extrait récupérer dans des boites de paitrait après séchage dans l'étuve (40°C).



A : Agitation

B : Filtration

C : Rotavape

D : Extrait

Figure 06 : Photo originale représente les étapes de l'extraction

4. Préparation de l'extrait aqueux (infusion):

L'extrait aqueux (l'infusion) a été préparée avec deux concentrations différentes (7500mg/300ml et 15000mg /300 ml), en trempant 250g et 500g de matière sèche dans un litre d'eau distillée sous agitation, pendant 24 heures, après quoi le mélange a été filtré, et l'infusion a été conservée à l'obscurité dans des flacons. L'infusion préparation est utilisée pendant deux jours.

5. Etude quantitative :

5.1. Dosage des polyphénols totaux :

Le dosage a été réalisé par la méthode de Folin- Ciocalteu cité par **Wong et al ., (2006)**

5.1.1 Mode opératoire :

1-Il consiste à mélanger 200µl de l'extrait (0.5mg d'extrait dilué dans 1mL méthanol) avec 1mL de réactif de Fo-Co (10 fois diluée dans l'eau distillé). Les solutions ont été mélangées et incubées pendant 4 minutes.

2-Après l'incubation, 800µl 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. Le blanc de la réaction ne contenant pas de polyphénols est réalisé comme le point 0 en mg/ml ; en utilisant l'acide gallique comme standards avec des concentrations allant de 10- 200µg/ ml.

Les résultats sont exprimés en microgramme équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/mg) en utilisant l'équation de régression. Cette équation est obtenue à partir de lacourbe d'étalonnage de l'acide gallique.

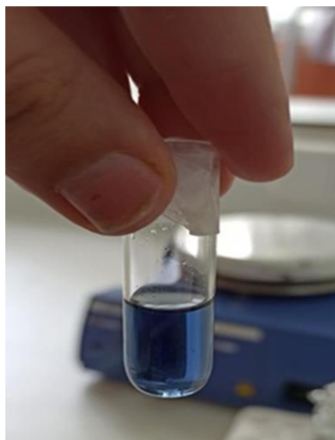


Figure 07 : Réaction polyphénolique des extraits (photo originale).

5.2. Dosage des flavonoïdes totaux :

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

5.2.1 Mode opératoire

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

quercétine comme standard avec des concentrations allant de 2.5-30 µg/ml.

Les résultats sont exprimés en microgramme équivalent de quercétine par milligramme d'extrait (µg EQ/mg) en utilisant l'équation de régression. Cette équation est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage de la quercétine.



Figure 08: Réaction des flavonoïdes de l'extrait (photo originale).

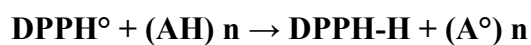
5.3. Etude de l'activité antioxydant de l'extrait :

✚ Technique du 2, 2'-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) :

5.3.1 Principe de la réaction :

Pour étudier l'activité anti-radicalaire des différents extraits, nous avons opté pour la méthode qui utilise le DPPH comme un radical libre relativement stable.

Le DPPH est 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) (Sanchez-Moreno, 2002). On peut résumer la réaction sous la forme de l'équation :



Où (AH)_n représente un composé capable de céder un hydrogène au radical DPPH (violet) pour le transformer en Diphényle picryl hydrazine (jaune) (Fig 16). Ceci permet de suivre la cinétique de décoloration à 517 nm.

5.3.2 Mode opératoire :

Le mélange réactionnel est préparé comme suit : 400 µl des solutions d'extraits sont ajoutées à 1600 µl DPPH (0.004% préparée dans du méthanol). Parallèlement un contrôle négatif est préparé en mélangeant 400 µl de méthanol avec 1600 µl de la solution éthanolique de DPPH. La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc préparé pour chaque concentration à 517 nm après 30 min 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 sec pour chaque concentration, le test est répété 3 fois.

5.3.3 Détermination IC50 :

Par définition la valeur IC50 est la concentration de l'acide ascorbique (vit C) ou de l'extrait qui peut réduire 50% du DPPH, cette dernière est déterminée graphiquement. Les IC50 sont calculées graphiquement par la formule de la régression des pourcentages d'inhibition en fonction de différente concentration de l'extrait testé (Belmassous, 2017).

6. Protocole expérimentale :

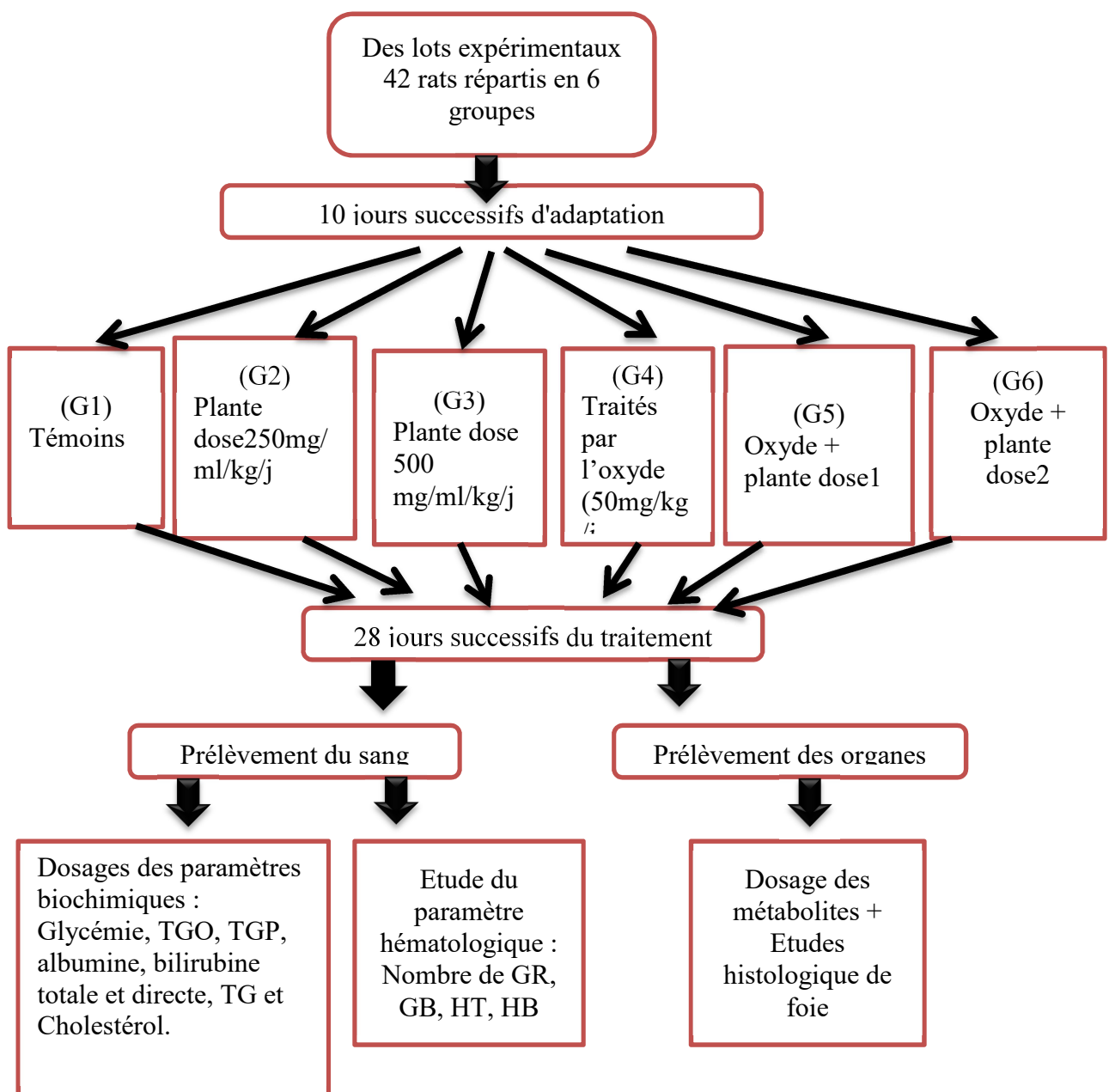


Figure 09 : Schéma récapitulatif du protocole.

7. Mesure du poids :

La mesure du poids est effectuée sur les rats chaque trois jour pendant la durée de traitement, à l'aide d'une balance de 500 g (Aston)



Figure 10 : Mesure du poids de rat (photo originale, 2023)

8. Le traitement :

L'expérimentation consiste à administrer aux rats une dose de la nanoparticule de l'oxyde d'aluminium à raison de (50 mg/Kg/j) et l'infusion de la plante *Atriplex halimus* a une raison de (250mg/Kg/J) et (500mg/kg/). L'administration se fait par gavage à l'aide d'une sonde gastrique une fois par jour durant 28 jours.

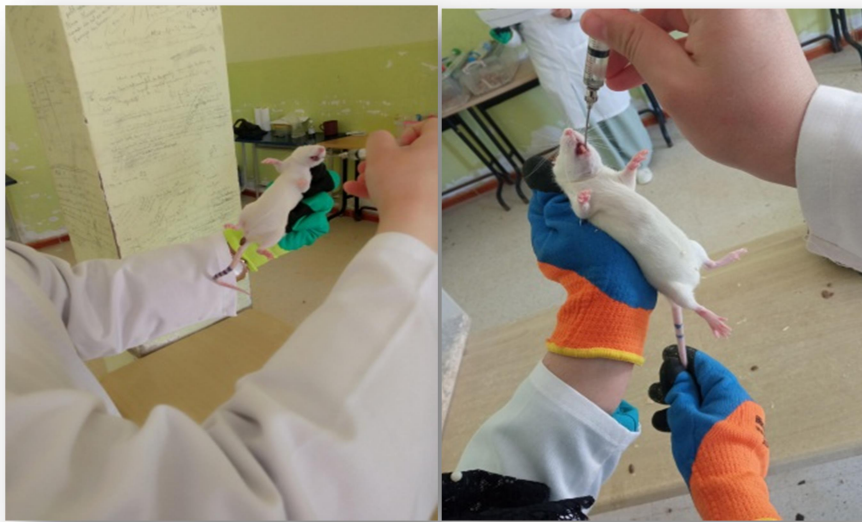


Figure 11 : technique de gavage (Photo originale, 2023)

9. Euthanasie, prélèvement du sang et des organes :

Au 28ème jour de l'expérimentation, on a utilisé une technique pour mettre fin à la vie de l'animal sans lui causer de souffrance, de stress ou de douleurs appeler l'euthanasie ou la mise à mort des animaux.

Il est réalisé après 12 heures de jeune en utilisant Le protocole gazeux d'euthanasie(chloroforme)



Figure 12 : Dissection d'un rat (photo originale, 2023)

9.1. Prélèvement sanguin :

Les prélèvements du sang sont réalisés immédiatement après la dissection au niveau des vaisseaux du cœur de chaque rat.

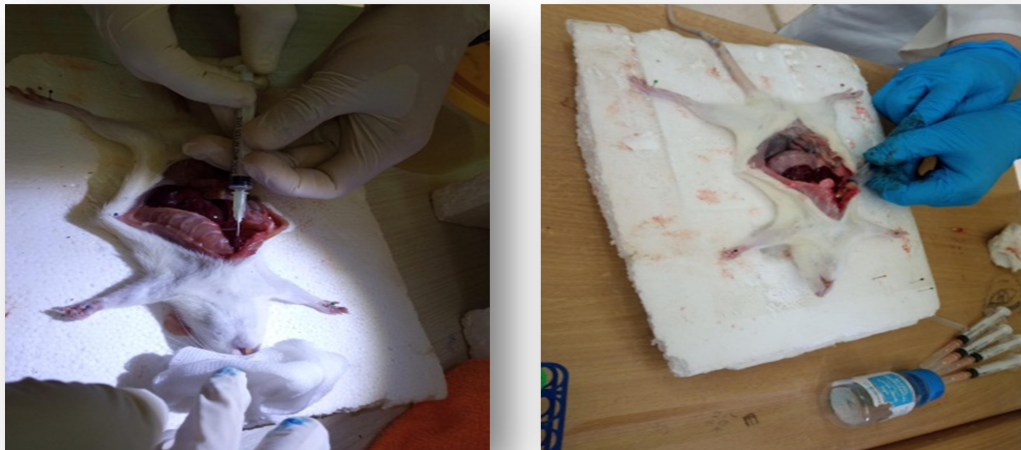


Figure 13 : Prélèvement du sang au niveau cardiaque ouvert (photo originale, 2023)

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

- ❖ EDTA pour numération hématologiques.
- ❖ Héparine pour le dosage des paramètres biochimiques

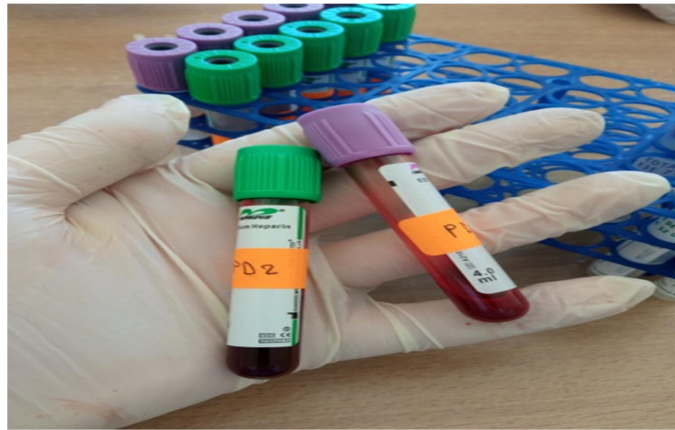


Figure 14 : les tubes de sang (photo originale)

Les tubes héparine sont centrifugés à l'aide d'une centrifugeuse (3000 tour / min) modèle ROTOFIX 32 A.



Figure 15 : la centrifugeuse ROTOFIX 32A (photo originale)

Le dosage des paramètres biochimiques et la numération sanguin ont été réalisés au près de laboratoire d'analyses médicales BOUHDJILA –El Harrouch.

9.2.Prélèvement des organes:

La numérotation de la formule sanguine a été réalisée à l'aide d'un automate modèle Sysmex XS-500i.

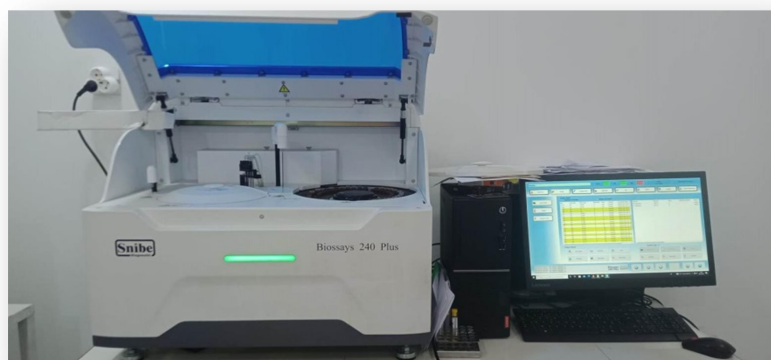


Figure 16 : L'automate de FNS modèle Sysmex XS-500i (photo originale)

10. Dosage des paramètres biochimiques :

Les paramètres biochimiques sont faits par un automate modèle BECKMEN COULTER-AU480



**Figure 17 : L'automate des analyses biochimiques modèle BECKMEN COULTER-AU480
(Photo originale)**

11. Numération sanguin:

Les organes ont été rapidement prélevés et rincés avec du sérum physiologique (NaCl à 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.



Figure 18: Les organes prélevés d'un rat après la dissection (photo originale, 2023)

12. Dosage des métabolites :

L'extraction des métabolites des échantillons (foie) a été réalisée selon le procédé de (Shibko et al., 1966).

Les fragments de foie, prélevés ont été conservés dans 1ml d'acide trichloro acétique (TCA) à 20%. Après broyage. Les broyats subissent une première centrifugation (5000 tours /min pendant 10 min) et le surnageant 1 obtenu sert au dosage des glucides.

Au culot 1I, on ajoute 1ml du mélange méthanol/chloroforme (1v/1v) et après une seconde centrifugation (5000 tours/min pendant 10min) permet de récupérer le surnageant 2, qui servira au dosage des lipides.

Le culot 2 est ensuite repris dans 1ml de NaOH et après 1 nuit à 4°C, permettra la solubilisation et la quantification des protéines totale.

12.1. Dosage des glucides :

Le dosage des glucides a été réalisé selon **Duchateau et Florkin (1959)**. Cette méthode utilise l'anthrone comme réactif (150mg d'anthrone, 75ml d'acide sulfurique et 25ml d'eau distillée) et le glucose comme standard. La gamme d'étalonnage a été réalisée à partir d'une solution mère de glucose (1g/l).

Après l'addition du réactif, un chauffage au bain marie à 80°C pendant 10 mn permet l'obtention d'une coloration verte. Le dosage des glucides à été effectué dans une fraction aliquote (100µl).

Les absorbances ont été obtenues grâce à un spectrophotomètre et la lecture a été réalisée à une longueur d'onde de 620 nm contre un blanc de gamme. (Tableau 03)

Tableau 03: Dosage des glucides: réalisation de la gamme d'étalonnage

Tubes	1	2	3	4	5	6
Glucose (µl)	0	100	200	300	400	500
Eau distillée (µl)	500	400	300	200	100	0
Anthrone (ml)	4	4	4	4	4	4

12.2. Dosage des protéines :

Les protéines contenues dans le foie ont été quantifiées selon la méthode de Bradford (1976) qui utilise le bleu brillant de coomassie G 250 (BBC) comme réactif (100mg de BBC+50ml d'éthanol. Agitation pendant deux heures + 100ml d'acide orthophosphorique + H2O distillée 1000ml) et l'albumine de sérum de boeuf (BSA) comme standard.

Le dosage des protéines a été effectué dans une fraction aliquote (100µl). Les absorbances ont été obtenues grâce à un spectrophotomètre et la lecture a été réalisée à une longueur d'onde de 595nm contre un blanc de gamme. (Tableau 04).

Tableau 04: Réalisation de la gamme d'étalonnage pour la quantification des protéines.

Tubes	1	2	3	4	5	6
BSA (µl)	0	20	40	60	80	100
Eau distillée (µl)	100	80	60	40	20	0
BBC (ml)	4	4	4	4	4	4

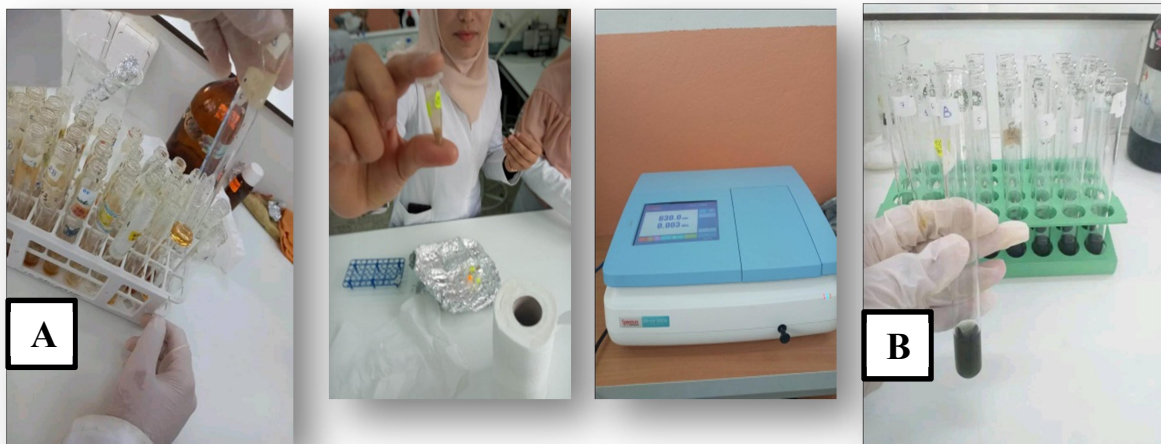


Figure 19 : dosage des métabolites, A=réactif de glucide " l'anthrone", B=réactif de protéine" BBC" (photos originale, 2023)

12.3. Dosage des lipides:

Les lipides totaux ont été déterminés selon la méthode de Goldsworthy et al. (1972) utilisant le réactif sulfophosphovanillique (0,38 g de vanilline dans 55 ml d'eau distillée et ajouter 195 ml d'acide ortho phosphorique à 85 %). La solution mère des lipides est préparée en utilisant l'huile de table selon la procédure suivante 25 mg d'huile de table sont pesés dans un tube eppendorf, cette quantité est ensuite reprise dans 10 ml du mélange Ether/chloroforme (1/1 v/v) (tableau 5).

Après évaporation des prises aliquotes de 100µl de surnageant II dans un bain à sec à 40°C, on additionne 1ml d'acide sulfurique concentré (96%), les tubes fermés sont agités et chauffés dans un bain à sec à 100° C pendant 10 minutes.

Après refroidissement pendant 5 minutes, on prend 200 µl de ce mélange auquel on ajoute 2,5 ml de réactif sulfophosphovanillique et on agite rigoureusement. Après 30 minutes à l'obscurité, le complexe se colore en rose. L'absorbance est lue dans un spectrophotomètre à 530 nm contre un blanc de gamme à une longueur d'onde de 530nm.

Tableau 05: Réalisation de la gamme d'étalonnage pour la quantification des lipides.

Tubes	1	2	3	4	5	6
Solution mère de lipides (μl)	0	20	40	60	80	100
Solvant Ether/chloroforme 1/1 (μl)	100	80	60	40	20	0

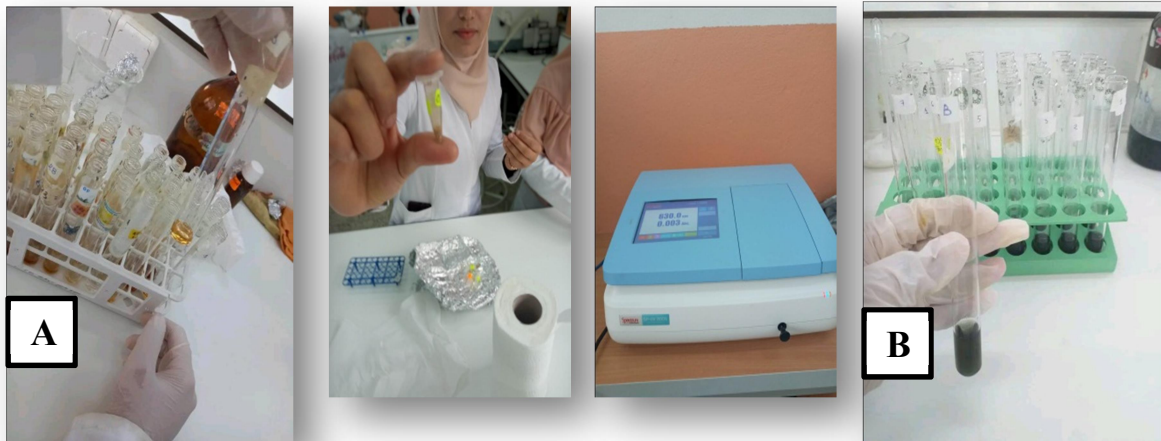


Figure 19 : dosage des métabolites, A=réactif de glucide " l'anthrone", B=réactif de protéine"BBC" (photos originale, 2023)

13. Etude histopathologique :

- **Étude macroscopique**

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

- **La préparation des cassettes** : contient les morceaux des organes

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



Figure 20 : Préparation des cassettes (photo originale)

1. La Circulation :

Elle se réalise à l'aide d'un automate pendant 17 h qui contient une série du solvant selon les étapes suivants :

- La poste-fixation : permet le passage des fixateurs aqueux aux alcools.
- La déshydratation : consiste à se débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient.
- La substitution : consiste à remplacer l'éthanol qui n'est pas miscible à la paraffine par un solvant : xylène
- 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). Ils sont égouttés avant d'être transférés dans le bac d'attente du poste d'inclusion (**Carson et al ., 2009**)



Figure 21 : Automate pour la circulation (photo originale)

2. Inclusion :

Leur principe 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 (**Carson *et al.*, 2009**) figure (18). Les blocs en attente de coupe sont stockés dans un congélateur à -2°C

Les étapes de l'enrobage sont :

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



Figure 22 : Les étapes de l'inclusion (photo originale, 2023)

3. 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).

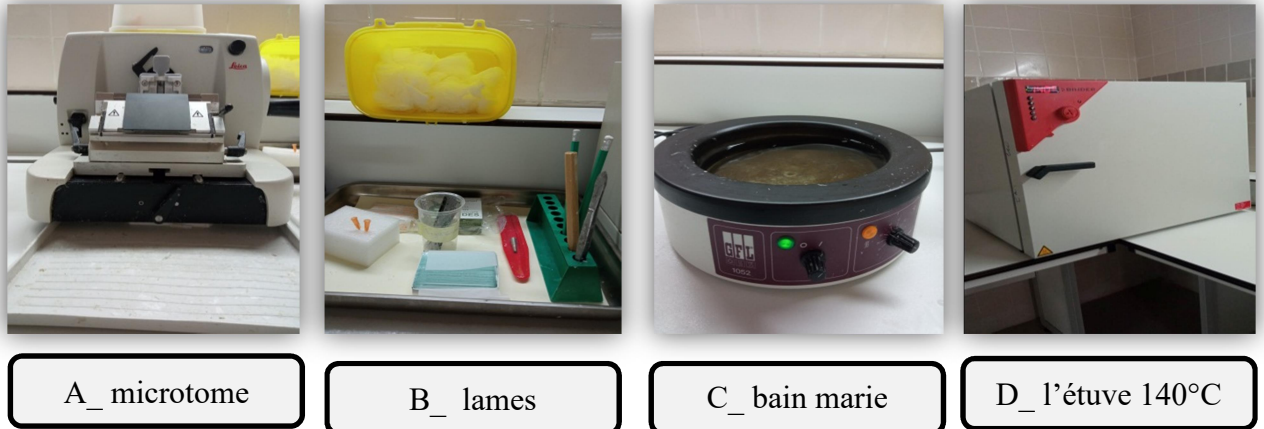


Figure 23 : matériels utilisée pour la réalisation des coupes histologique

4. 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.

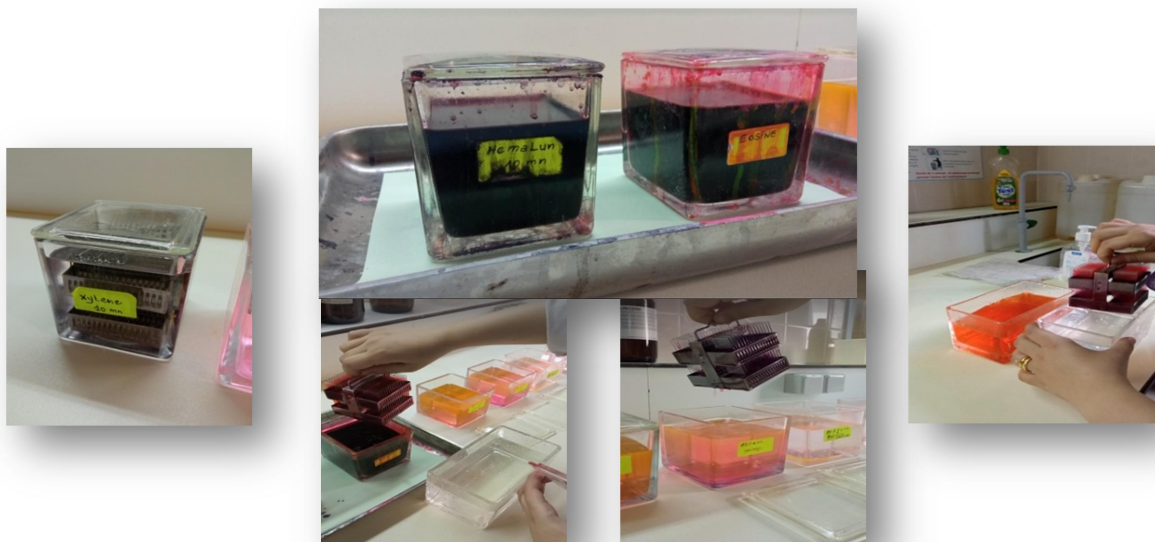


Figure 24 : coloration hématoxyline d'Harris Eosine (HE) (photo originale)

5. 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.



Figure 25 : matériel utilisés pour le montage des lames (photo originale)

6. 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.

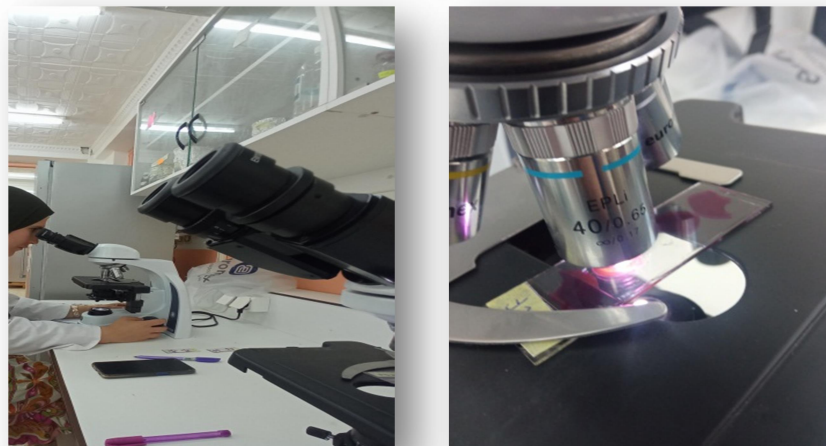


Figure 26 : le microscope optique (photo originale)

7. L'analyse statistique :

- Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.
- La différence entre les groupes est exprimée par le test ANOVA
- Une comparaison multiple réalisée par le test de Tukey.
- L'analyse statistique des données a été effectuée par le logiciel Minitab version 17
- la différence est significative quand $p \leq 0.05$ (**Dagnelie, 1999**).

Chapitre 03

Résultats et discussion

Chapitre 03 : Résultats et discussion

I. Résultats :

1. Evaluation des polyphénols :

Après le dosage, la teneur en polyphénol est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique (figure 27). Sa formule de régression linéaire est $y=0.0071x+0.1318$ avec un coefficient de détermination $R^2 = 0.9829$.

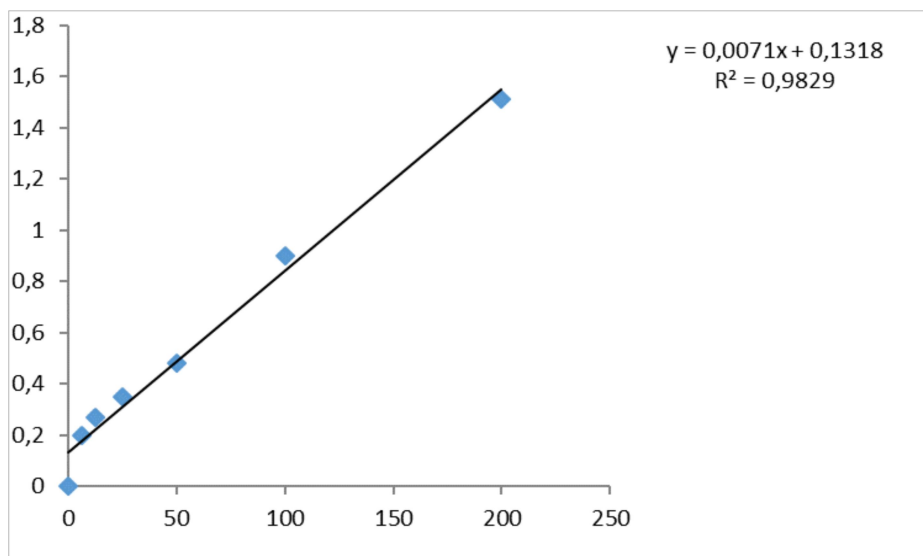


Figure 27 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénoles

Les résultats de dosage montrent que l'extrait du *A. halimus* contient une quantité importante des polyphénols ($x=15.52 \pm 3,44 \mu\text{g EAG/mg E}$).

2. Evaluation des flavonoïdes :

Après le dosage, la teneur en flavonoïdes est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage de la Quercétine (figure 28) ayant l'équation $y= 0.0x+0.0548$ avec un coefficient de corrélation $R^2=0.9782$

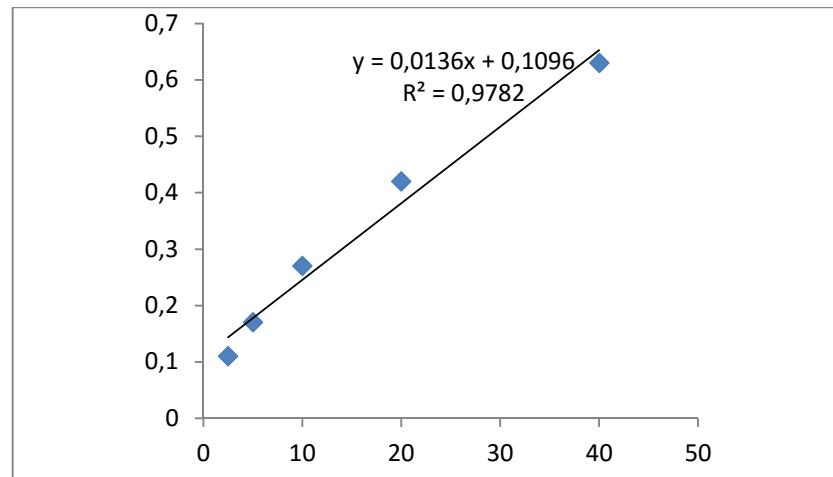


Figure 28 : Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes

Les résultats de dosage des flavonoïdes ont révélé que l'extrait est riche en flavonoïdes ($x=44\pm 2,47937$ mg EQ/g E).

3. Evaluation de l'activité antioxydante :

Les résultats des propriétés antioxydants de l'extrait brut de la plante étudiée et de la vitamine C sont présentés par IC50 dont IC50 de la vit C est 20 et IC50 de la plante est 40.

4.Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium et de l'extrait éthanolique de *A.halimus* sur poids corporel des rats:

Les résultats obtenus présentés par la figure montrent que les variations des poids entre les six groupes des rats Wistar, pendant la période expérimental montre une augmentation progressive du poids chez tout les groupes . On a remarqué que le poids corporel de G4 présente une diminution au cours de traitement puis une augmentation à la fin de l'expérience .

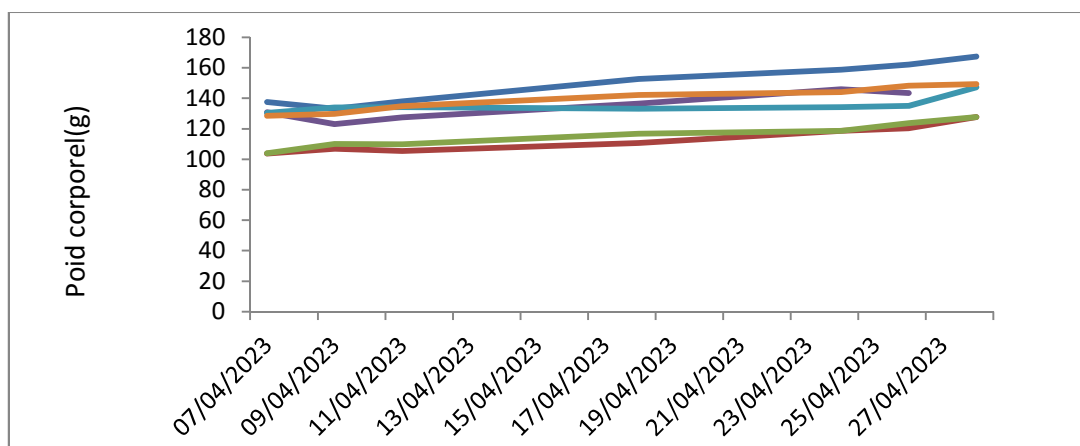


Figure 29: L'évaluation du poids corporel durant 30 jours du traitement

5.Effets des nanoparticules d'oxyde d'aluminium et l'extrait de la plante *Atriplex. halimus* sur les paramètres biochimiques :

5.1.Glucose :

Les résultats obtenus illustré par la figure indiquent qu'il existe une différence significative ($P \leq 0.001$) entre les six groupes.

La comparaison entre les groupes témoins G 1, G2 et G3 montre qu'il n'y a aucune différence significative ($p > 0,05$) entre eux.

Par ailleurs on a remarqué une augmentation significative ($p \leq 0,001$) chez G4 par rapport au groupe G1. et une diminution significative chez les G5 et G6 par rapport G4 et aucune différence significative entre G5, G6 par rapport G1.

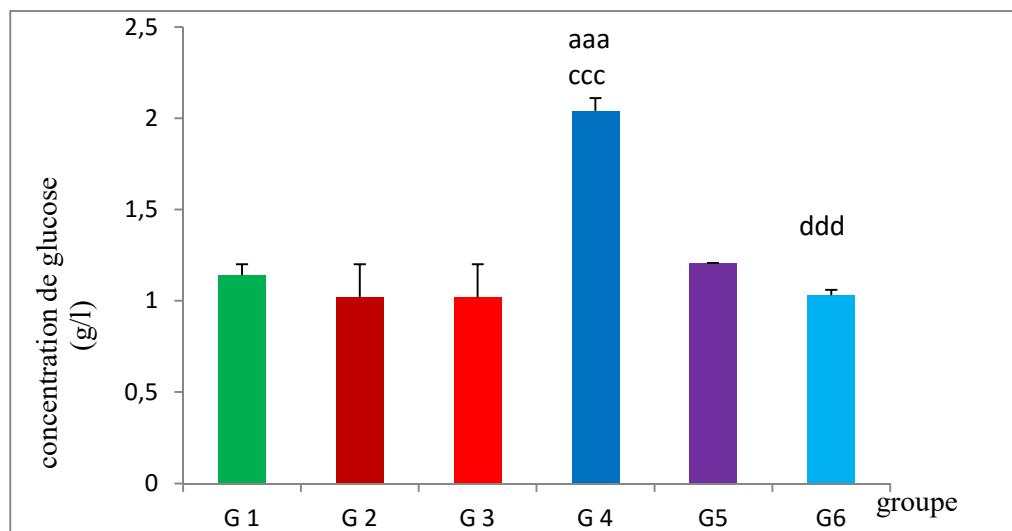


Figure 30 : La variation de la concentration du glucose

5.2.TG:

Les résultats obtenus présentés par la figure indiquent une différence significative ($p < 0,001$) entre les six groupes.

Les résultats montrent qu'il y a une diminution significative ($p < 0,001$) du TG chez G2;G3 par rapport G1.

Par contre, il y a une augmentation significative ($p < 0,001$) chez G4 par rapport G1.

Ainsi, on observe une diminution significative ($p < 0,001$) chez G5; G6 par rapport G4, la même remarque est faite entre G5; G1 et aucune différence ($P > 0,05$) entre G6 et G1.

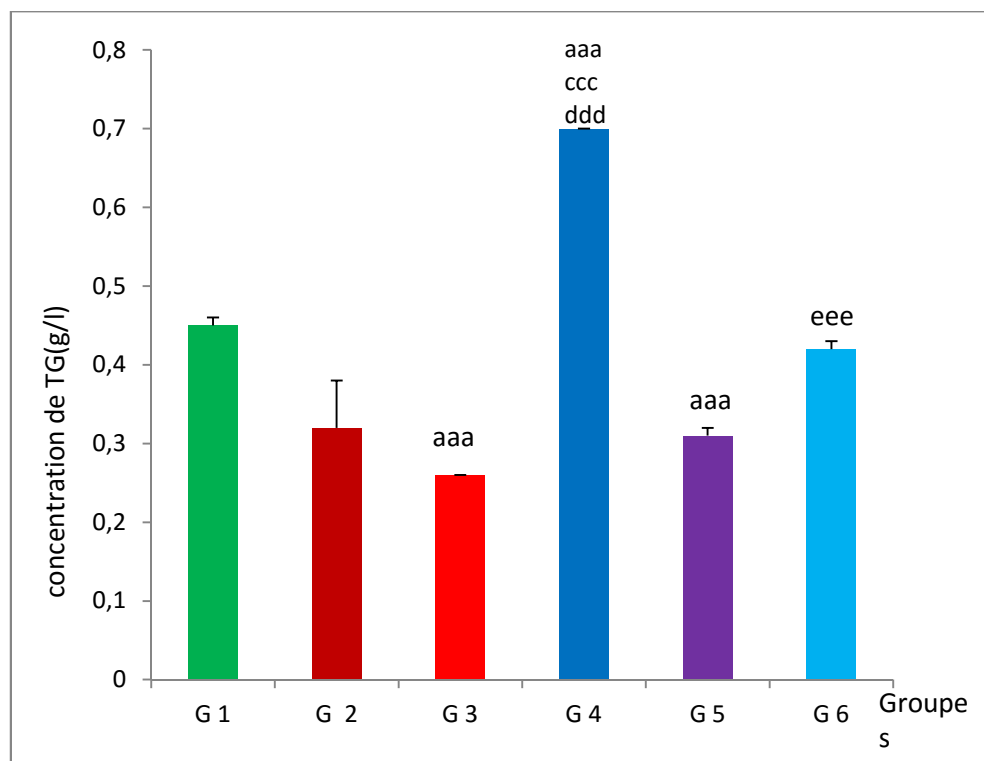


Figure 31 : la variation de la concentration de TG (g/l)

5.3.Cholestérol totale:

Les résultats de concentration plasmatique du cholestérol total présentés par la figure montrent une différence significative ($p \leq 0,001$) entre les six groupes.

La comparaison entre G2; G3 montre une diminution significative ($p \leq 0,001$) par rapport G1, et le même résultat chez G5; G6 par rapport (G4; G1).

Par ailleurs, on observe une augmentation significative ($p \leq 0,001$) entre le groupe traité G4 par rapport G1.

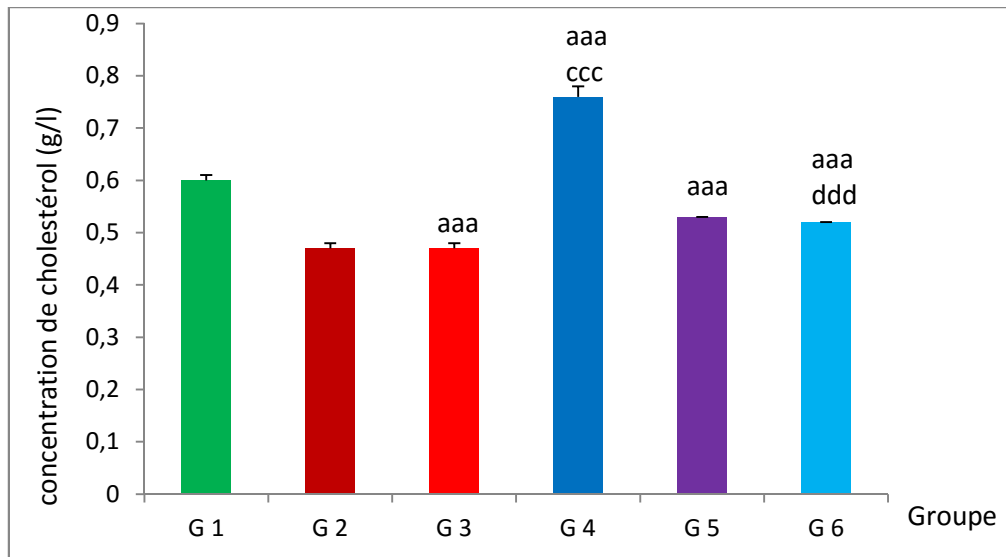


Figure 32: la variation de la concentration de cholestérol (g/l)

5.4.TGO:

Après le dosage de TGO, ces résultats montrent qu’il existe une différence significative ($P \leq 0.001$) entre les six groupes.

La comparaison des groupes G2 et G3 par rapport G1 montre qu’il n’y a aucune différence significative, la même résultat est signalé entre G4 et G1 et chez G5 par rapport G1 et G4.

Par contre on observée une augmentation significative du taux de TGO de G6 (par apport (G4 , G1)).

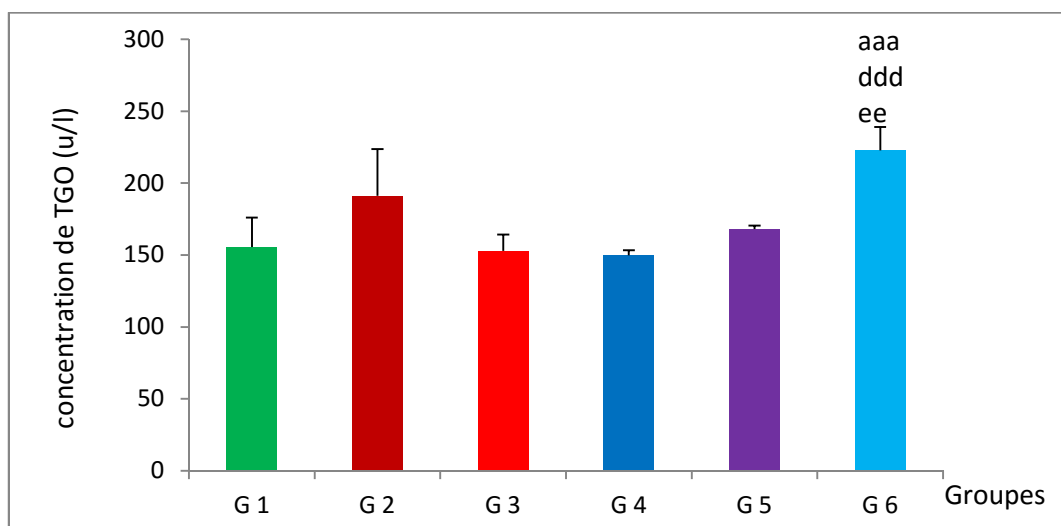


Figure 33 : La variation de la concentration du TGO (u/l)

5.5.TGP:

D'après les résultats présentés suite à l'analyse des données de TGP, il existe une différence significative ($p \leq 0,001$) entre les six groupes. Avec une augmentation significative du taux de TGP chez tous les groupes par apport au G1.

ET une diminution significative ($p \leq 0,001$) CHEZ G5 par rapport G4

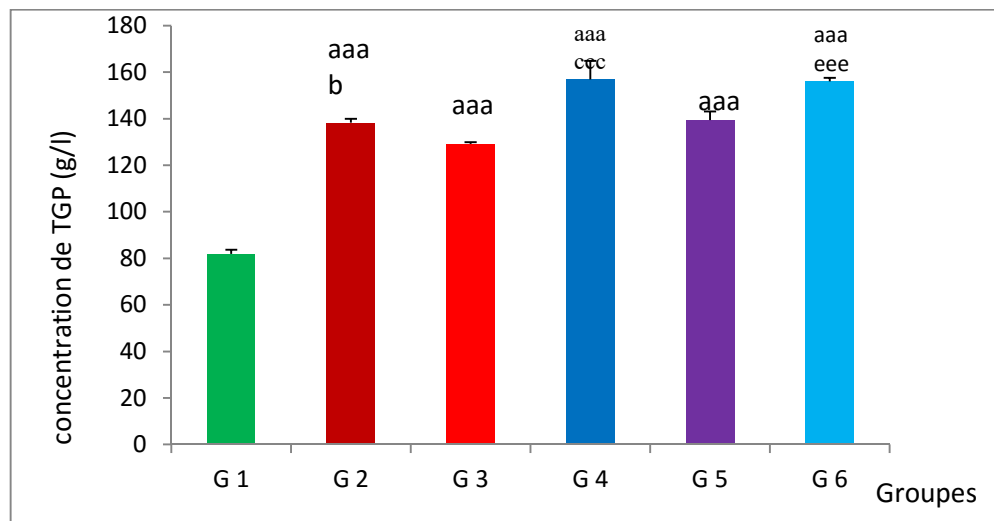


Figure 34: la variation de la concentration de TGP (g/l)

5.6.Phosphatase alcaline:

Les résultats ci dessous représente les variation de taux de phosphatase alcaline chez des rats témoins et traités, ces variations montrent qu'il y a un différence significative ($p \leq 0,001$) entre les six groupes.

La comparaison entre les groupes témoins montre une diminution significative ($p \leq 0,001$) chez G2; G3 par rapport G1.

Par contre, on observe une augmentation significative ($p \leq 0,001$) chez G4,G5 et G6 par rapport au G1, on enregistré une diminution significative chez G6 par rapport au G4

Alors, la comparaison entre G5; G4 montre qu'il n'y a aucune différence significative($P > 0.05$).

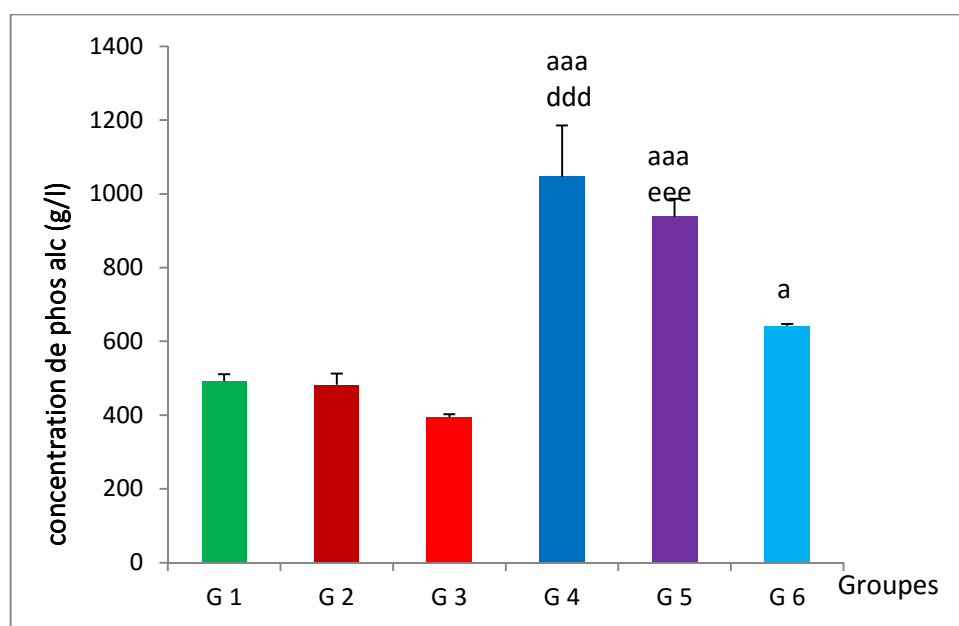


Figure 35: la variation de la concentration de phosphatase alcaline (g/l)

5.7. Bilirubine directe:

Les résultats obtenus présentés par la figure indiquent qu'il n'y a aucune différence significative ($P > 0.05$) entre les six groupes. Seulement une légère augmentation chez G2; G3 par rapport G1 la même remarque est enregistrée avec le reste des groupes et une légère diminution chez le G6 par rapport au G4.

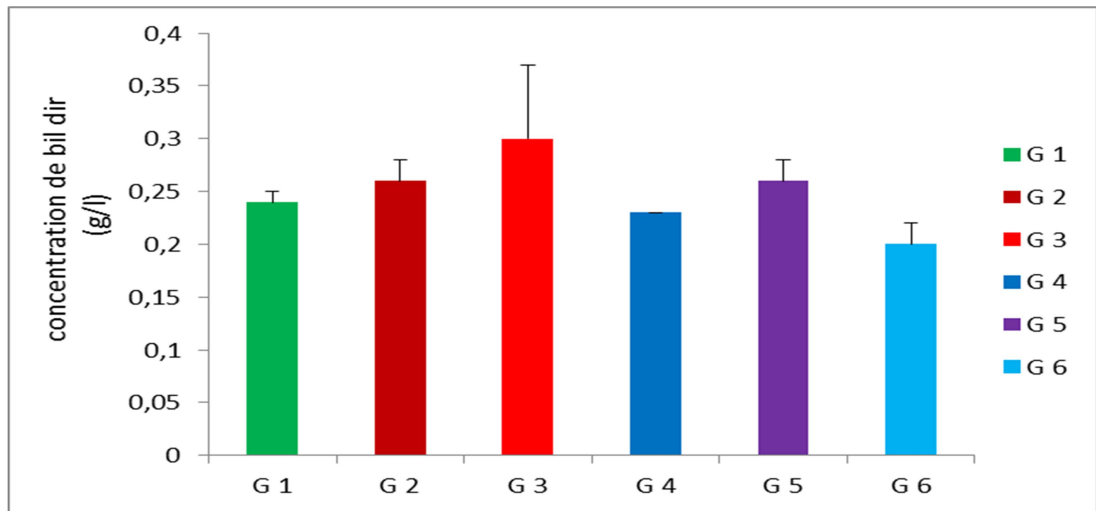


Figure 36: la variation de la concentration de bilirubine directe

5.8. Bilirubine totale:

Nos résultats présentés par la figure montrent qu'il y a une différence significative ($p \leq 0.001$) entre les six groupes. Avec une augmentation significative ($p \leq 0.001$) chez G2 par rapport au G1 et aucune différence significative ($P > 0.05$) entre G3 et G1.

Par ailleurs, on a remarqué une augmentation significative ($p \leq 0.001$) chez (G4; par rapport au G1). Chez G5 on a remarqué une diminution significative ($p \leq 0.01$) par rapport G4,

Par contre, on a observé une augmentation significative ($p \leq 0.01$) chez G5, G6 par rapport G1.

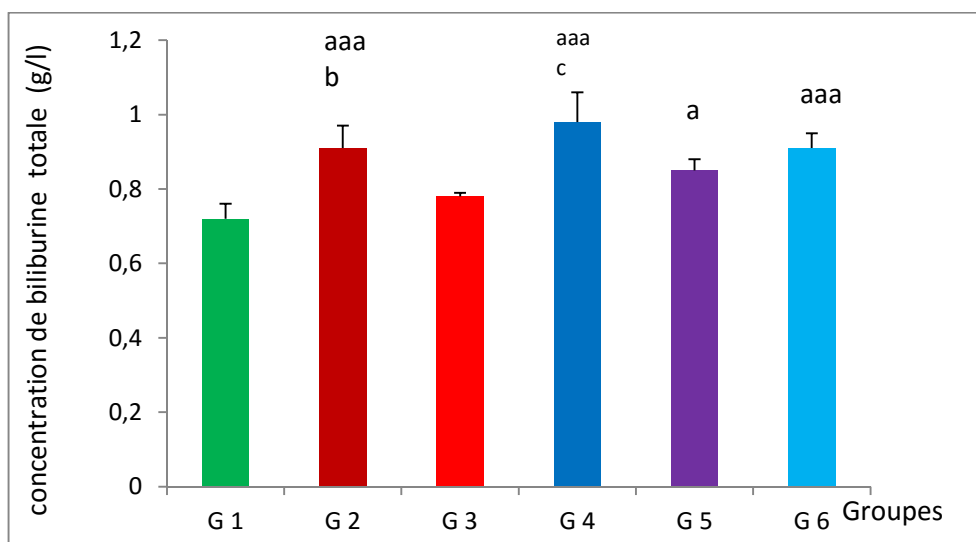
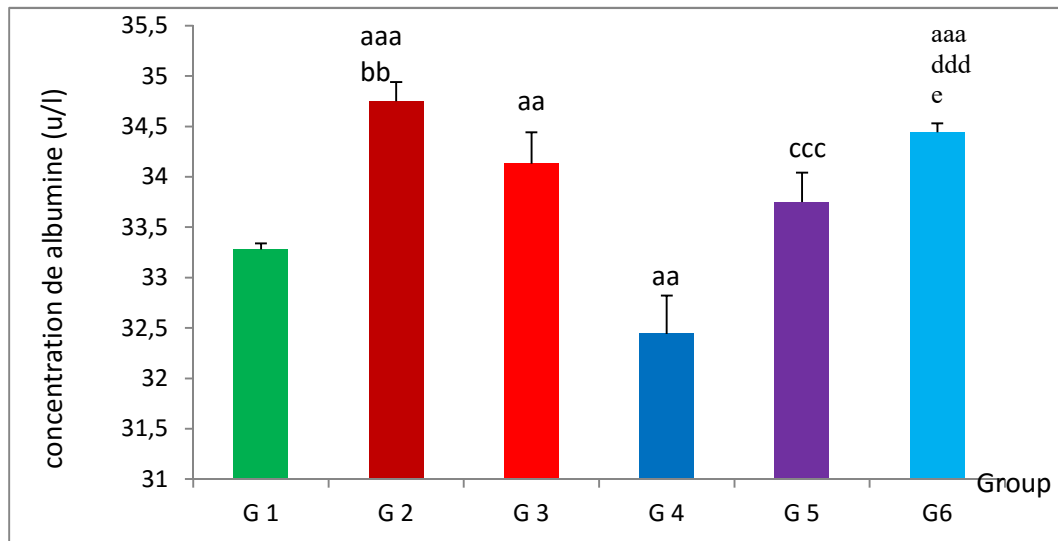


Figure 37 : la variation de la concentration de bilirubine totale (g/l)

5.9.Albumine:

Les résultats obtenus présentés par la figure montrent une différence significative ($P \leq 0.001$) entre les six groupes.



on a remarqué une augmentation chez le G2, G3 par rapport au G1 et une diminution chez G4 par rapport au G1. une augmentation de taux d'albumine est enregistré chez les groupes 5 et 6 par rapport au G4 ($P \leq 0.001$). On observe aussi une différence non significative ($P > 0.05$) entre G5; G1.

Figure 38 : la variation de la concentration d'albumine

6.Effets des nanoparticules d'oxyde aluminium et l'extrait de la plante A. h sur les éléments hématologique :

6.1. Globule rouge :

Cette figure représente les variations du nombre des globules rouges chez les rats témoins et traités, ces variations montrent qu'il y a une différence significative ($p \leq 0,001$) entre les six groupes.

La comparaison entre G2 et G1 montre qu'il n'existe aucune différence significative ($p > 0,05$), par ailleurs il y a une augmentation significative chez (G3; par rapport au G1).

Ainsi, il n'existe aucune différence significative ($p > 0,05$) entre G4 G5; G6 et G1, et entre G5 et G4. Par contre, on a observé une augmentation significative ($p \leq 0,01$) chez G6 par rapport G4.

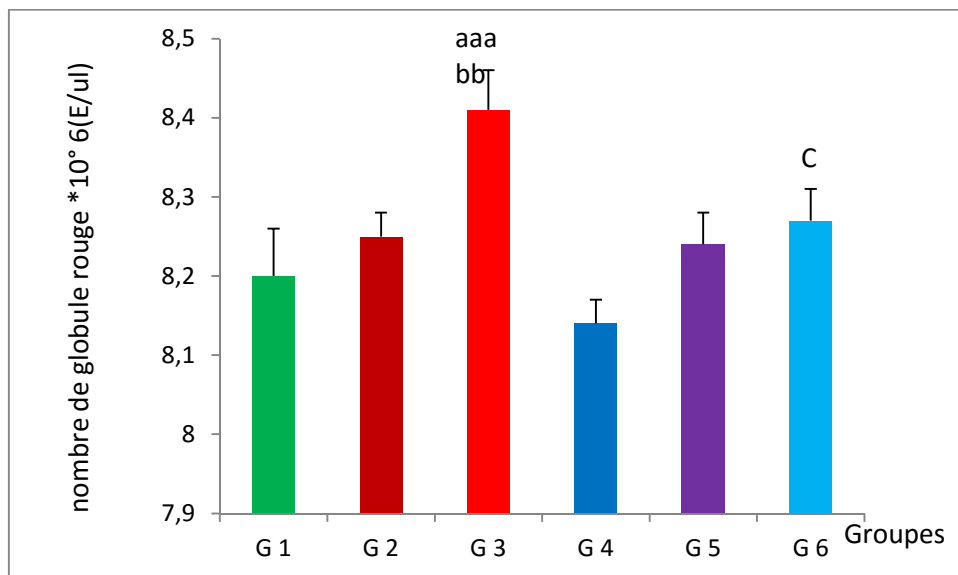


Figure 39 : La variation du nombre de globule rouge (E/ul)

6.2. Les globules blancs :

La figure ci dessous représenté le nombre du globules blancs, ces variations montrent qu'il y a une différence significative ($p \leq 0.001$) entre les six groupe.

La comparaison des groupes témoins montre qu'il n'y a aucune différence significative ($p > 0.05$). Par ailleurs, on a observe une augmentation significative ($p \leq 0.001$) chez G4 ,G5 et G6 par rapport G1, et une diminution chez G5 ,G6 par rapport G4.

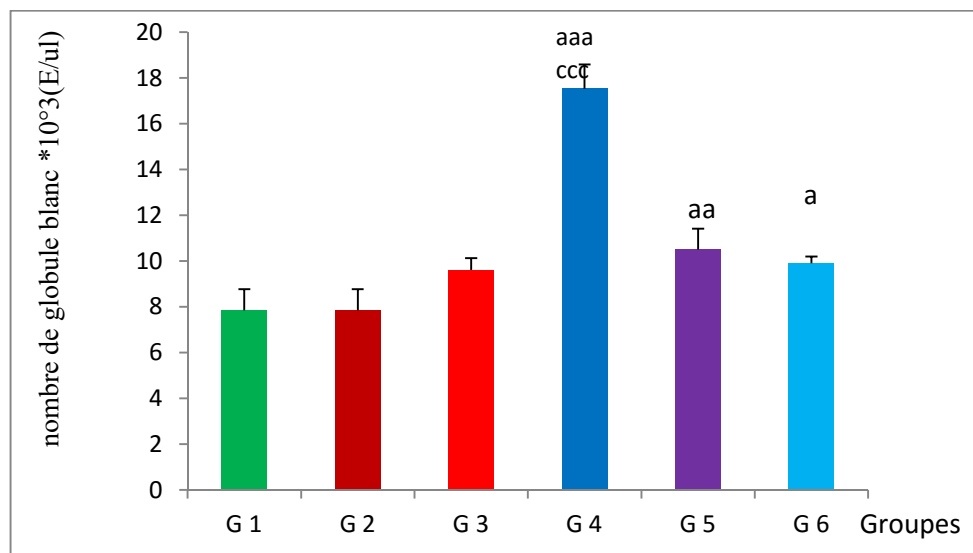


Figure 40 : la variation du nombre de globule blanc (E/ul)

6.3. Hémoglobine :

La figure ci-dessous représente les variations du taux d'hémoglobine chez les rats témoins et traités. Ces variations montrent qu'il n'y a aucune différence significative ($P > 0.05$) entre les six groupes

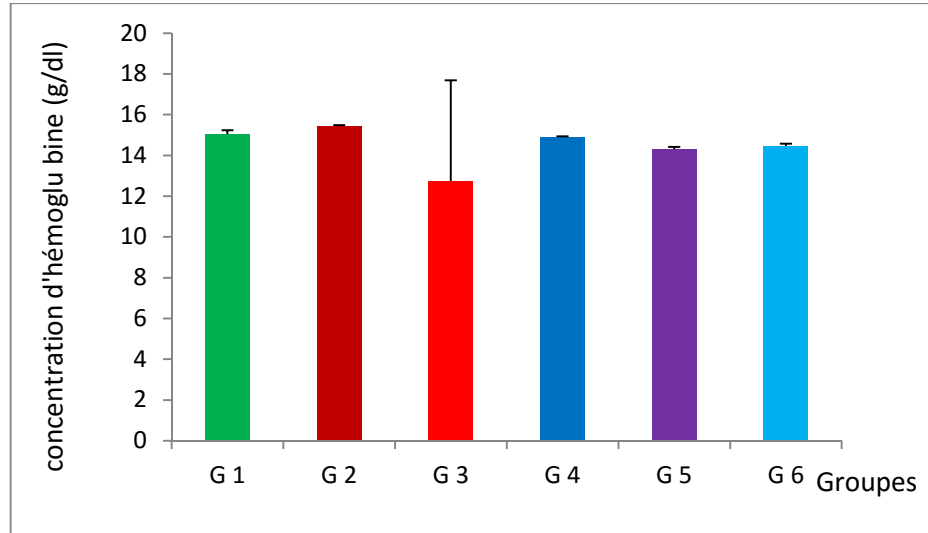


Figure 41: La variation de la concentration d'hémoglobine (g/dl)

6.4. Hématocrite :

La figure illustre une différence significative ($p \leq 0,001$) dans le pourcentage d'hématocrite entre les six groupes.

Une différence significative ($p \leq 0,001$) est enregistrée entre (G2; G1), le même résultat entre (G3; G1).

Par contre, on observe une diminution significative ($p \leq 0,001$) chez G4 G5; G6 par rapport G1,

Ainsi, on a remarqué une différence significative ($p \leq 0,001$) entre G6 et G4, et aucune différence significative ($p > 0,05$) entre (G5; G4).

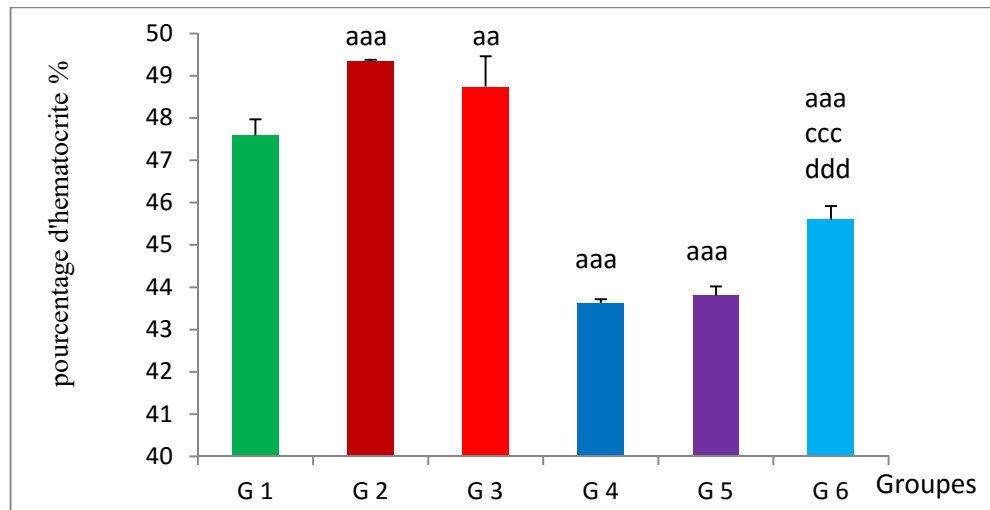


Figure 42: La variation de la concentration d'hématocrite (E/ul)

7. Effet sur le taux des métabolites secondaires :

7.1. Sur les glucides :

Les résultats obtenus illustré par la figure indiquent qu'il existe une différence significative ($P \leq 0.001$) entre les six groupes.

La comparaison entre les groupes témoins G1, G2 montre qu'il n'y a aucune différence significative ($p > 0,05$) entre eux.

Par ailleurs on a remarqué une augmentation significative ($p \leq 0,001$) chez G3 par rapport au groupe G1, aucune différence significative ($p > 0,05$) entre G5 et G4 et une augmentation significative ($p \leq 0,01$) chez G6 par rapport G4

Et une diminution significative ($p \leq 0,001$) chez G5 et G4 par rapport G1, et aucune différence significative ($p > 0,05$) entre G6 et G1.

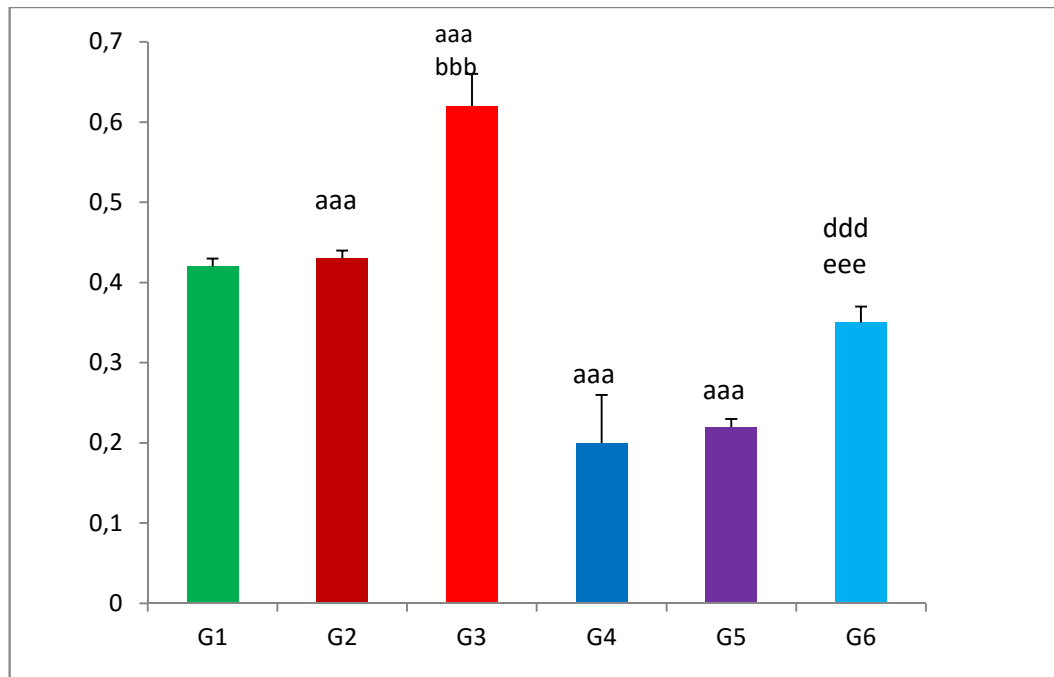


Figure 43: variation de concentration des glucides

7.2. Sur les lipides :

Les résultats obtenus illustré par la figure indiquent qu'il existe une différence significative ($P \leq 0.001$) entre les six groupes. La comparaison entre les groupes témoins G1 et G2 montre une augmentation significative ($p \leq 0,001$), comme on a enregistré qu'il n'y a aucune différence significative ($p > 0,05$) entre G1, G3. Une augmentation significative ($p \leq 0,001$) est enregistré chez G4 par rapport au G1, le meme résultat chez G5, G6 par rapport G1, et une diminution significative par rapport G4.

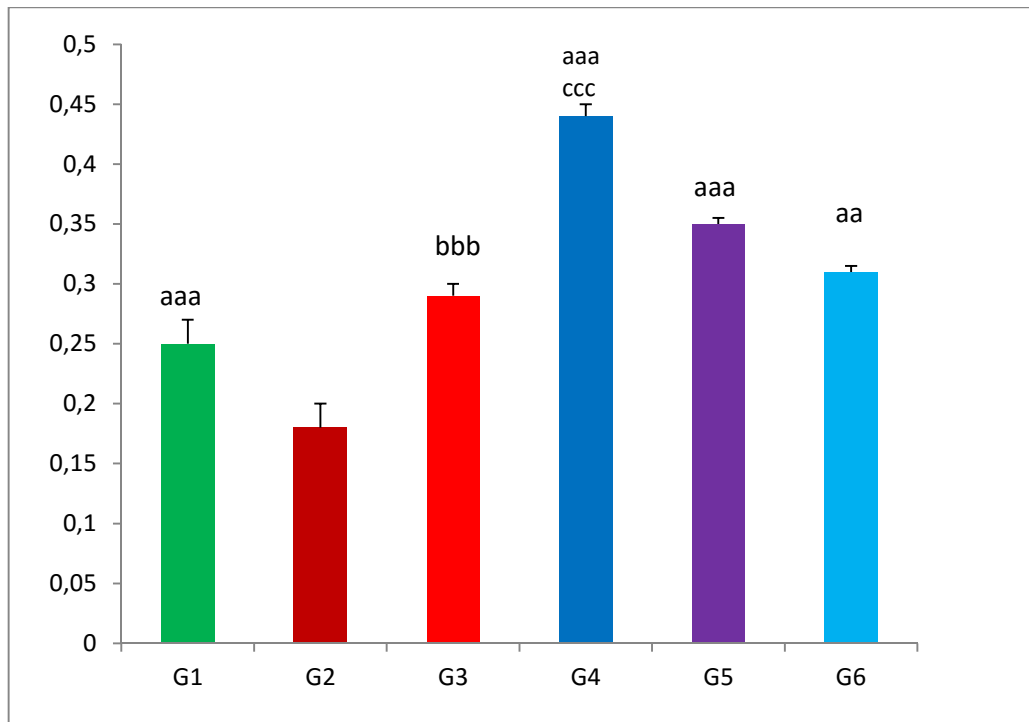


Figure 44: variation de concentration des lipides

7.3. Sur les protéines :

Les résultats obtenus illustré par la figure indiquent qu’il existe une différence significative ($P \leq 0.001$) entre les six groupes.

La comparaison entre G1, G2 montre qu’il n’y a aucune différence significative ($p > 0,05$). Par contre il y a une diminution significative ($p \leq 0,01$) chez G3 et G4 par rapport G1,

Alors, il n’existe aucune différence significative ($p > 0,05$) entre G5, G6 et G4.

Et une diminution significative ($p \leq 0,001$) chez G5 , G6 par rapport G1.

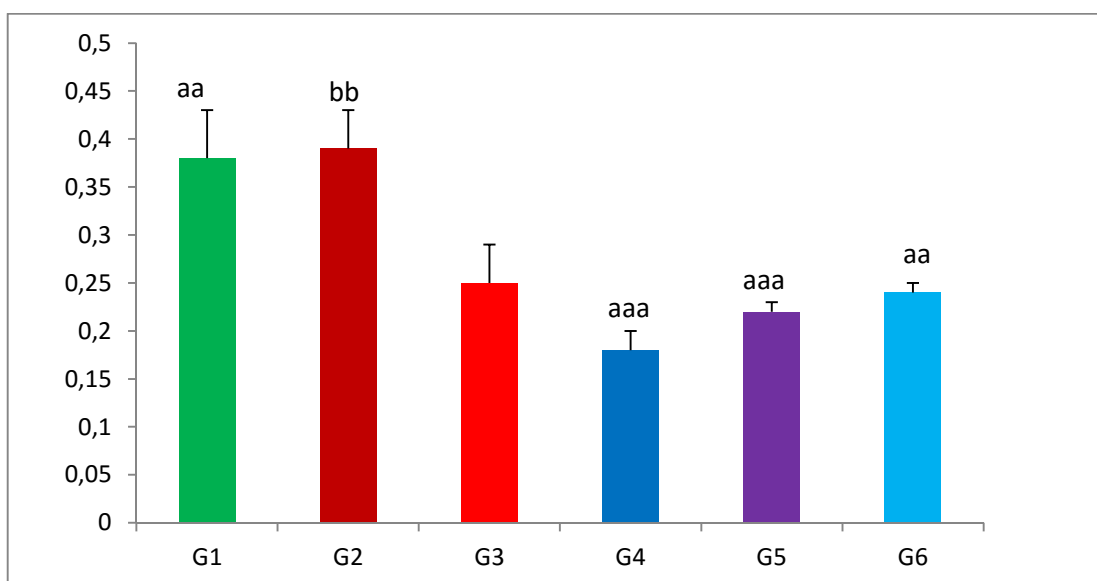


Figure 45 : variation de concentration des protéines

8.L'étude histopathologique:

Pour confirmer les résultats des paramètres biochimiques et hématologiques nous avons fait une procédure du test histologique sur le foie de différents groupes des animaux expérimentaux.

8.1.Effets de l'oxyde d'aluminium et l'extrait de la plante *A.halimus* sur l'histologie du foie :

L'observation microscopique des coupes histologiques chez G1 a montré une architecture cellulaire normale du foie avec des hépatocytes normaux distincts.

Par contre les coupes obtenues sur G4 (témoin traité) montrent qu'il y a un infiltrat inflammatoire (hypertrophie), une perte de l'architecture trabéculaire (nécrose intra lobulaire), et des signes de souffrance hépatiques (débris), cellules sécrétrices et noyaux hépatocytaires.

L'histoarchitecture du foie dans les groupes G5 et G6 a montré qu'il y a une légère amélioration avec quelque altération structurale comme des tubules irrégulier et des assignés irréguliers.

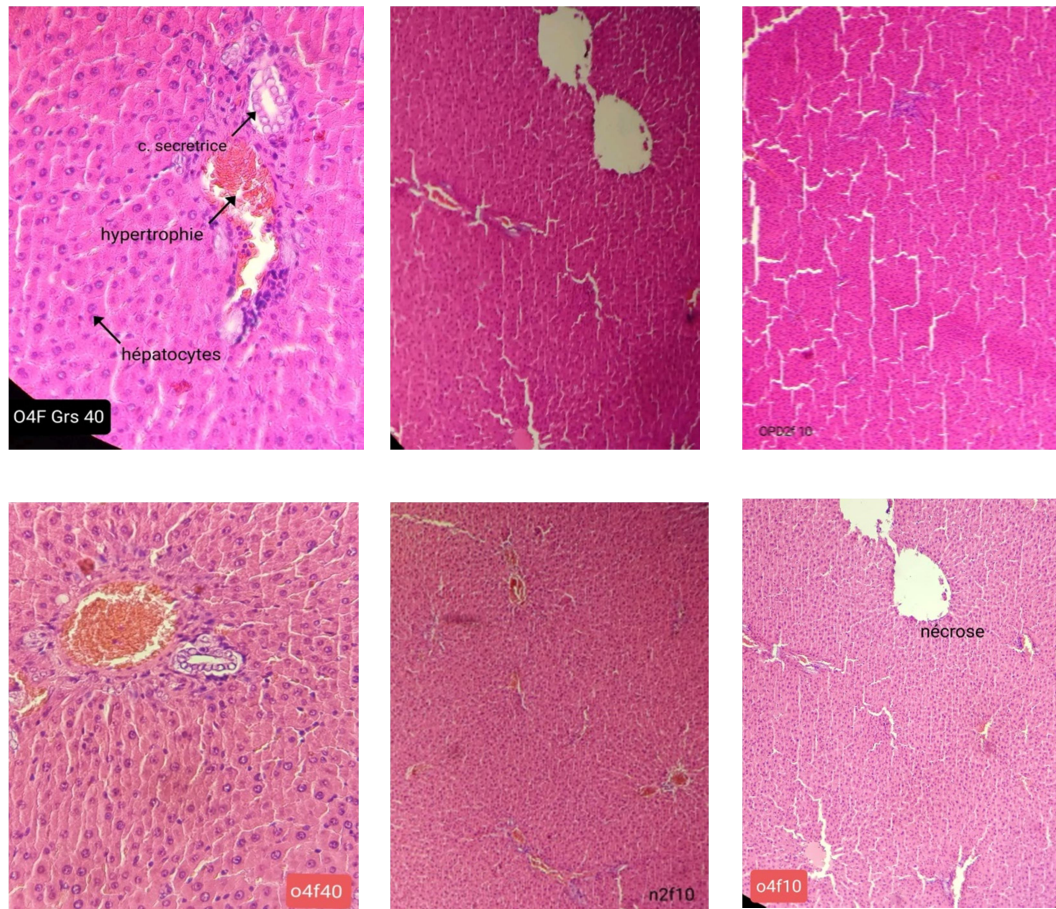


Figure 46: les coupes histologiques des foies des rats (Photo originale)

II. Discussion :

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet détoxifiant du A.H après intoxication par l'oxyde d'aluminium chez les rats de la souche wistar. La variabilité des teneurs en polyphénols et flavonoides est lié probablement à la composition phénoliques 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), et aussi des étages bioclimatiques ou poussent ces plantes.

Les polyphénols contenus dans l'extrait d' *Atriplex halimus* sont probablement responsables de l'activité antioxdante de l'extrait. Cela est en accord avec les travaux menés sur les extraits de *S. Montana*, espèce riche en composés phénoliques qui sont responsables de nombreuses activités biologiques notamment l'activité antioxydante et antimicrobienne(Cetkovic *et al.*,2007; Halmi,2015), les chercheurs Benhammou *et al.*, 2008 ont évalué les propriétés antioxydantes des principaux métabolites secondaires des feuilles et des tiges d' *Atriplex halimus* , les flavonoïdes des extraits butanoliques et d'acétate d'éthyle des feuilles possèdent une forte capacité de donner

l'hydrogène pour réduire le fer et une activité plus élevée à piéger le radical DPPH. Ces métabolites secondaires présentent une bonne source d'antioxydants qui peuvent être impliqués dans la prévention des dommages cellulaires causés par les radicaux libres.

Nous avons cherché à évaluer les effets toxiques d'oxyde d'aluminium et de l'extrait sur les paramètres de croissance globale (poids corporel).

Le suivi de la masse corporelle chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium et l'extrait de la plante A.H montre une baisse du poids corporel chez les rats traités par Al_2O_3 comparativement aux témoins. Ces résultats sont en accord avec les études de (**Berroukche et al., 2014**).

D'une manière générale, les résultats de la présente étude suggèrent que ce ralentissement de la croissance corporelle des rats traités peut être traduit par la perturbation du métabolisme cellulaire sous l'effet du stress oxydatif engendré par les « réactif oxygène species » (ROS) constaté dans cette étude ainsi que par d'autres médiateurs chimiques tels que certaines cytokines pro inflammatoires que l'organisme peut libérer après expositions aux toxiques tels que l'oxyde d'aluminium (**Carole et Harve, 2011; Viviana, 2015**). l'évaluation des paramètres biochimiques

présentent une augmentation significative de la glycémie chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium par rapport aux rats témoins. Plusieurs études ont montré quand un organisme est exposé à des substances toxiques des réactions émotionnelles dans le système limbique actif l'hypothalamus pour produire la CRH ce dernier stimule l'hypophyse pour libérer l'ACTH qui est une activateur des glandes surrénales pour la production et la sécrétion de cortisol (**Pourramzanzidesarai et al., 2013**). Le cortisol a de nombreuses actions dont certaines conduisent à l'élévation de la glycémie (**Jacotot et Campillo, 2003**), En conséquence, le glycogène hépatique est converti en glucose qui passe dans la circulation systémique (**Eraslan, et al., 2007**).

Les groupes traités par la combinaison oxyde plante présente une amélioration du taux glucose ces résultats sont en accord avec les résultats de Ouazeta et al.;2018 on explique ce résultat par une normalisation des taux plasmatiques d'insuline cette dernière a été observées chez les rats traités par *Atriplex. h* qu'est l'une des plantes qui stimule les cellules β du pancréas pour qu'elles libèrent plus d'insuline.(Cela pourrait être dû à la potentialisation de l'extrait sur la sécrétion pancréatique d'insuline à partir des cellules β régénérées, ou à son action pour libérer l'insuline liée des cellules β régénérées en inhibant les canaux K^+ sensibles à l'ATP comme le glibenclamide (**Sunil et al., 2012b**).

En outre, les sels de chrome et de magnésium contenus dans A.H agissent comme cofacteur de l'insuline pour faciliter l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses(**Guerrero-Romero et Rodriguez-Moran.,2005**). En effet, les substances telles que polyphénols et

flavonoïdes sont généralement reconnues par leurs effets hypoglycémisants (**Mangambu et al.,2014 ; Kim et al.,2006**).

Les résultats de cette étude ont démontré une augmentation des taux des enzymes hépatique (TGO, TGP et PAL) chez le groupe traité par l'oxyde d'aluminium par rapport au groupe témoin.

Ces résultats est d'accord avec l'étude de (**Burham ,2006**), qu'il observe que les valeurs moyennes des enzymes sériques AST, ALT et ALP dans le groupe témoin positif ont augmenté de manière significative par rapport au groupe témoin sain. À cet égard, des changements moléculaires tels que des dommages à l'ADN et la suppression ou l'expression de gènes peuvent se produire dans les cellules hépatiques lorsque l'animal modèle est exposé à des substances toxiques, le foie est endommagé pour diverses raisons incluant les nécroses cellulaires hépatiques, l'hépatite, les cirrhoses et l'hépatotoxicité (**Pratt et al., 2000**), ces enzymes sont libérées dans le sang circulent le plus souvent avant l'apparition de signes cliniques.(**Al-Habori et al.,2002**).

Leur augmentation de ces enzymes est due principalement à leur fuite à travers le cytosol hépatique et cardiaque et leur déversement dans le flot sanguin (**Saba, 2010; Najafi et al., 2012**). Leur activité est proportionnelle au degré de dommages hépatiques (**Sacoti, 2012**).

L'administration préventive des extraits de l' *Atriplex halimus* entraîne une réduction des taux de l'alanine aminotransférase (ALT) et de l'aspartate aminotransférase (**Boulechfar et al.,2019**).

Les résultats du taux des triglycérides et cholestérol chez les rats intoxiqués comparativement aux témoins ont montré une hypertriglycémie hépatique induite par Al_2O_3 qui peut être expliqués par l'excès de la synthèse des triglycérides hépatiques ou bien par la réduction de l'hydrolyse des triglycérides par inhibition de l'enzyme lipolytique (**Chiali ,2013**).

ces résultats sont en bon chemin avec les résultats de **El-Hussainy et al., 2016** qui ont trouvé une augmentation des paramètres cardiovasculaires (LDL, TG et Cholestérol) des rats traités par le même xenobiotique.

Administration orale de l' *Atriplex halimus* a diminué considérablement la cholestérolémie, la lipidémie et le taux sérique des triglycérides chez (G5; G6). Cette correction des paramètres lipidiques peut s'expliquer par l'amélioration de l'insulinorésistance et de la glycémie. Cet effet hypolipidémiant s'explique également par la diminution de la synthèse du cholestérol et des acides gras et/ou la suppression de la mobilisation des acides gras(**Benzait et Bennama.Missoum 2016**) et l'augmentation du catabolisme des LDL suivi par l'activation de la LCAT des lipases tissulaires (**Khanna et al ., 2002**) et l'inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase (**Carty ,2001**) suivie par la production des précurseurs de triglycérides tels que l'acétyl-CoA et le glycérol phosphate (**Eddouks et al., 2005**).

Nos résultats ont démontré une augmentation des bilirubine totale et directe chez le groupe traité G4 par l'oxyde d'aluminium par rapport au groupe témoin G1. On peut expliquer cette augmentation par un dysfonctionnement du foie et la vésicule biliaire est suspecté c'est-à-dire un problème au niveau de l'étape qui permet l'excrétion de la bilirubine dans la bile (**Vaishnav et al., 2015**). Lors de la lésions hépatiques, des quantités anormalement élevées de la bilirubine passent dans le sang et teintent les urines (**Green et al., 2002**). Elles existe sous 2 formes principales: bilirubine libre, et après transformation par le foie, la bilirubine conjuguée ou directe. La bilirubine directe est excrétée dans la bile et dégradée dans l'intestin grele et le colon puis évacuée dans les selles, l'ensemble: bilirubine libre et bilirubine direct constitue la bilirubine totale. (**Green et al., 2005**).

Les résultats ont montré une diminution de l'albumine sérique chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium en comparaison avec le groupe témoin. L'albumine est une protéine sériques synthétisée par le foie et son niveau sérique dépend de certains facteurs tels que l'état nutritionnel, la fonction hépatique et les facteurs hormonaux (**Lindi et Hyde., 2003**). Les mêmes résultats sont enregistrés chez les groupes G5 et G6 comparativement au témoin donc la plante n'a pas donné une amélioration et cela peut être dû à la courte durée du Co-traitement par l'extrait.

L'administration de l'oxyde d'aluminium aux rats, provoque une hémato toxicité, il s'agit de la diminution du nombre des globules rouges, du taux d'hémoglobine et d'hématocrite ainsi que l'augmentation du nombre des globules blancs. ce résultat est en accord avec l'étude d'**Abdou et Hassan (2014)** qui ont montré la diminution de taux d'hémoglobine après la contamination des rats par le SPION(nanoparticule d'oxyde de fer supermagnétique), et avec(**Morsy et al., 2016**) qui ont montré une réduction des taux de globules rouges, de cellules souches hématopoïétiques et de cellules sanguines.RBC, HCT et HGB qui pourrait être due à l'interférence des NPs dans le processus d'érythroïèse

La réduction des GR, d'HB et d'HT peut être due à l'inhibition de l'érythroïèse, l'hémosynthèse et à une augmentation du taux de destruction d'érythrocytes. La destruction des organes hématopoïétiques à cause de la peroxydation des lipides érythrocytaires pourraient être les raisons possibles d'une telle réduction au niveaux hématologiques, (**Celik et al., 2009**),

Les résultats obtenus des rats du groupe G4 montrent une augmentation importante des globules blancs cela est due à l'exposition au l'oxyde d'aluminium parce qu'elle a stimulé les fonctions immunitaires qui augmentent l'expression des marqueurs inflammatoires qui est initiée par l'activation des macrophages dans la périphérie et les microglies et / ou les astrocytes dans SNC, ce qui conduit à la libération de médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines. Ces

composés dégagent la dilatation des vaisseaux sanguins afin de favoriser la migration des leucocytes neutrophiles, (Duffield, 2003).

Effet des nanoparticules d'oxyde d'aluminium (Al₂O₃) sur les métabolites secondaires :

1 Effet sur le teneur des lipides :

Nos résultats révèlent une augmentation des lipides hépatiques chez les rats traités par l'Al₂O₃ par rapport aux témoins, nos résultats n'ont d'accord pas avec (Grara, 2011) On peut expliquer nos résultats que les nanoparticules peuvent induire un stress oxydatif au niveau cellulaires. Ce stress peut perturber l'équilibre des lipides et favoriser l'accumulation de graisses dans le foie. Cependant, il est important de noter que les effets spécifiques des nanoparticules sur le métabolisme des lipides au niveau du foie peuvent varier en fonction de plusieurs facteurs.

2 Effet sur le teneur des protéines :

L'analyse des résultats a montré une diminution des protéines hépatiques chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium, nos résultats désaccord avec (Marisela *et al.* , 2003).et (Aounallahet, 2015).

On peut expliquer cette diminution que les nanoparticules peuvent interférer avec les processus de synthèse des protéines dans les cellules hépatiques. Elles peuvent inhiber l'expression des gènes impliqués dans la production de protéines hépatiques, ce qui entraîne une diminution du taux de protéines au niveau du foie. Certains types de nanoparticules peuvent avoir des effets toxiques sur les cellules hépatiques, ce qui peut entraîner une altération de leur fonctionnement normal, y compris la synthèse des protéines.

3 Effet sur le teneur des glucides :

Les résultats obtenus montrent une diminution de la teneur hépatique en glucide chez les rats traités par l'oxyde d'aluminium par rapport au témoin, nos résultat ne sont absolument pas d'accord avec (Aounallahet, 2015). On peut expliquer cette diminution que les nanoparticules peuvent interférer avec les voies métaboliques impliquées dans le métabolisme des glucides au niveau du foie. Elles peuvent perturber l'absorption, le stockage ou la libération du glucose, ce qui entraîne une diminution du taux de glucides hépatiques.

L'étude histologique menée sur le foie chez les rats exposés chroniquement au l'oxyde d'aluminium a montré une perte de l'architecture trabéculaire (nécrose intralobulaire). Nos résultats sont accord avec les travaux Babadi *et al.*, 2012 effectués sur l'oxyde d'aluminium . l'hypertrophie du foie est la conséquence de l'accumulation de l'aluminium dans Ce tissu ou il peut agir avec les groupements (- SH et – OH) des protéines ainsi que les acide gras insaturés (Nehru *et Anand*, 2005 ; Guo *et al.* , 2009 ; Mahieur *et al.* , 2009).

L'histoarchitecture du foie dans les groupes G5 et G6 a montré qu'il y a une légère amélioration avec quelque altération structurale comme des tubules irrégulier et des assignés irréguliers.

Les mêmes résultats sont enregistrés chez les groupes G5 et G6 comparativement au témoin donc la plante n'a pas donné une amélioration et cela peut être dû à la courte durée du Co-traitement par l'extrait.

Conclusion générale

Conclusion générale:

Le travail présenté dans cette étude porte sur l'évaluation de l'hépatotoxicité des nanoparticules qui est l'oxyde d'aluminium et l'effet hépato-protectrice de l'extrait des feuilles d'*Atriplex halimus* administré chez le rat (*Rattus Rattus*) pendant 28 jours. L'étude phytochimique montre que la plante a une teneur de polyphénols et de flavonoïde et une activité antioxydants très important

Les nanoparticules d'oxyde d'aluminium ont provoquées des effets toxiques sur les poids corporel, paramètres biochimiques, hématologiques, sur l'aspect histologique indiqués par les résultats suivants :

-Le poids corporel : les résultats montrent :

Augmentation de poids corporel durant la période de traitement

-Les paramètres biochimiques : l'administration du l'oxyde d'aluminium induit :

- Augmentation de concentration plasmatique en glucose, triglycérides et cholestérol.
- Augmentation de concentration sérique des activités des enzymes de TGO, TGP.
- Augmentation de concentration de bilirubine totale et directe, et phosphatase alcaline.
- Diminution de concentration d'albumine.

- La fonction hématologique : l'administration du l'oxyde d'aluminium provoque :

- Une diminution du nombre de globules rouges, du taux de l'hémoglobine, et du pourcentage d'hématocrite.
- Une augmentation du nombre de globules blancs.

- Les métabolites secondaires : l'administration du l'oxyde d'aluminium provoque :

- Une diminution du taux des glucides et des protéines.
- Une augmentation du taux des lipides.

-L'étude histologique montre :

- Une structure anormale du foie.

Cependant l'administration de la plante *Atriplex .halimus* qui est une plante médicinale utilisée pour la détoxification d'oxyde d'aluminium chez les rats intoxiqués par voie orale pendant une durée de 28 jours, induit une amélioration dans les expériences au niveau biochimiques, hématologiques et histologique. Cette plante peut être considérée comme un bon protecteur et régulateur suit au dommage causé par les effets d'oxyde d'aluminium.

A la fin on espère que notre étude sera suivie par d'autres travaux qui confirment l'effet an Hépatotoxique de la plante médicinale *Atriplex*.

Conclusion générale

A la fin on espère que notre étude sera suivie par d'autres travaux qui confirment l'effets détoxifiant des plantes médicinaux précisément l'*Atriplex*.

On espère d'éclaircir le mécanisme d'action moléculaire des nanoparticules d'oxyde d'aluminium sur les différents organes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abdoum, H.M., et Hassan, M.A., (2014). Protective role of omega-polyunsaturated
- Abou-Hassan, A.; Sandre, O.; Neveu, S.; Cabuil, V., 2009.Synthesis of Goethite by Separation of the Nucleation and Growth Processes of Ferrihydrite Nanoparticles Using Microfluidics. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48 (13), 2342-2345.
- Afyaa S, Nasir, Haider S, Jaffat..2016. Protective role of turmeric extract (*Curcuma longa*) in the lipid profile and activity of antioxidant in the male rats treated by lithium carbonate. *International Journal of Pharm Tech Research*. (9).98-105.
- Alfrey AC, Hegg A, Craswell P.1980. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr*. Jul;33(7):1509-16. doi: 10.1093/ajcn/33.7.1509. PMID: 7395774.
- Al-Habori, M., Al-Alghbari, A., Al-Mamary, M., Baker, M .(2002). Toxicological evaluation of *Catha edulis* leaves: a long term feeding experiment in animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 83(3) :209-217.
- Alloun K., 2011- Etude de la cytotoxicité des nanoparticules d'oxydes de fer. Mémoire toxicologie. Paris. LIAB, 22.
- Aouissat M., Walker D.J., Hcini K., Belkhodja M et Correal E. 2011. Osmolyte concentrations in *Atriplex halimus* L and *Atriplex canescens*(Pursh) Nutt. Adapted to salinity and low temperature (Chenopodiaceae). *Jornal of Anales Biologia*.33.2011,117-126.
- Aounallahet A. 2015. Ransport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: an absorption and fluorescence spectroscopic study.
- Atmani D., Chaher N., Berboucha M., Ayouni K., Lounis H., Boudaoud H., Debbache N. (2009) .Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry* ,112 309-303.
- Aourousseau B. 2002..Les radicaux libres dans l'organisme des animaux : Conséquences sur la reproduction et la physiologie et la qualité de leurs produits Badji Mokhtar Annaba. *INRA Prod. Anim*. 15(1), 67-82.
- Babadi, Y., 2013. Evaluation of Iron Oxide nanoparticles effects on tissue and Enzymes of Thyroid in Rats. *Annale de l'ISSN*. vol. 2 (7): 1-3.
- Belakhdar.D, (2006). « Plantes médicinales au Maghreb et soins de base précis de phytothérapie » Ed. Le fennec, Maroc, 386.

Références bibliographiques

- Belkacem S. (2009) .Investigation phytochimique de la phase n-butanol de l'extrait hydroalcoolique des parties aériennes de *Centaurea parviflora* (Compositae). Mémoire de magister, Univ. Mentouri, Constantine : 19.
- Belouad A., (2001). *Plants médicinales d'Algérie*, éd. Office des publications universitaires, Alger, 284.
- Benhammou N. Bekkara F- A. Panovska T- K. 2008. Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of *Atriplex halimus*. *Comptes Rendus Chimie*, 12(12), 1259-1266.
- Benzait, Bennama, Missoun F. Bilan lipidique chez les diabétiques type II et contribution à une phytothérapie par l'*Atriplex halimus*. L (Guettaf).Université Mostaganem. *Pharmacognosie et Phytothérapie*.2016, 114.
- Berri, R., (2008). Contribution à la détermination de la biomasse consommable d'une Halophyte: *atriplex*. Université Kasdi Merbah, Ouargla, 15-19.
- Boulechfar. A.,Dokkari .R., Benzazia S.2019Evaluation de la toxicité subchronique du métribuzine et la détoxification par l'*Atriplex halimus* (Martinez et al, 2003)chez le lapin domestique *Oryctolagus cuniculus* (Linnaeus, 1758).*Biochimie Appliquée*. Université skikda(Algérie).66.
- Burham. 2006.: Molecular basis for adaptive responses during chemically induced hepatotoxicity. *Toxicol. Sci.*, 89: 349-351.
- Buzea C, Pacheco I, Robbie K. 2007.Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*.2(4).
- Cambus J.P, 2002: *Physiologie de l'hémostase*. Module Cardiovasculaire PCEM II RanguelMonge M, 2006: *Cancérologie et biologie « marqueurs tumoraux organe par organe »*, Elsevier Masson SAS, 313.
- Carole I et Harvé Q., (2011):*Désordres métaboliques et réanimation de la Physiopathologie au traitement*. Berlin Heidelberg. New York. ISBN: 978-2-287
- Chehma A., (2006). *Catalogue des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien*. Ed
- Chiali F. et Merzouk H. (2013): Effets métaboliques d'un régime à base de purée de pomme de terre contaminée par les pesticides chez le rat. These de Doctorat. *Physiologie et Biochimie de la Nutrition*. Université TLEMCEM :205.
- Ciacio. O., et Castain. D (2015). Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse - 12-14 avenue Paul Vaillant Couturier - F-94800 Villejuif .France

Références bibliographiques

- Fontugne Jacqueline, Dominique Wendum and Olivier Chazouillères (2013) Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath)
- CitationY annick Champion, François Cansell, Nathalie Herlin-Boime, 2006. Les Nanomatériaux Avis de l'Afsset. Effets sur la santé de l'homme et sur l'environnement constantine, Faculty des Natural et Life Sciences, Département des Biochemistry, Cellular et Molecular Biology. 2018, 43.
- Csds, 1989; Dose, 1992., in Ghellab M. Rouabhi R 2021. Nanotoxicité et réponse hépatique au nanoparticule d'oxyde d'aluminium. Pharmacotoxicologie.Tebessa , 85.
- Dadi, R., 2007. Synthèse de nanoparticules d'oxydes métalliques et leur activité Antibactérienne, 189.
- Delamarf., 2009- Les pigments à base d'oxyde de fer et leur utilisation en peinture pariétale et murale. Annale de EMP. vol. 17(1) : 1-12.
- Duke ., 2000.,Ghellab M. Rouabhi R 2021. Nanotoxicité et réponse hépatique au nanoparticule d'oxyde d'aluminium. Pharmacotoxicologie.Tebessa , 85.
- Duke J. A, Bogenschutz-Godwin M. J, Du -Cellier J, Duke P. 2002. A. K. CRC Handbook of Medicinal Spices.
- Duvoix., 2005 in ghellab.M,Rouabhi.R 2021, nanotoxicité et réponse hépatique au nanoparticule d'oxyde d'aluminium (Al₂O₃),pharmacotoxicologie, université de larbi tébessi. Tebessa. algerie ,68.
- Eddouks M., Maghrani M., Zeggwagh N.A., Michel J.B., (2005) : Study of the hypoglycemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. J. Ethnopharmacol.; 97: 391-395.
- Eddouks M., Maghrani M., Zeggwagh N.A., Michel J.B., (2005) : Study of the hypoglycemic activity of *Lepidium sativum* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. J. Ethnopharmacol.; 97: 391-395.
- EL-Hussainy M EL-Hussainy A, Abdelaziz M H, Azza A, Ibrahim ELMehsseb(2016). Effects of aluminium oxide (Al₂O₃) nanoparticles on ECG, and connexin 43 and lipid profile In rats : possible cardio protective effect of gallic acid . Can J Physiol . Aug; 94(8): 868-78. Doi: 10.1193/cjpp-2015-0446. Epub 2016 Mars 5.
- Elinder 1991 in Ghellab ,M.Rouabhi R 2021, nanotoxicité et réponse hépatique au nanoparticule d'oxyde d'aluminium (Al₂O₃),pharmacotoxicologie, université de larbi tébessi.Tébessa. Algerie ,68

Références bibliographiques

- El-Waziry A.M. (2007). Nutritive value assessment of ensiling or mixing Acacia and Atriplex using in Vitro gas production technique. *Res. J. Agric. Biol. Sci*, 3(6): 605-614.
- Emam, S. S., (2011). Bioactive constituents of Atriplex halimus plant. *Journal of Natural Products*. 4, 25–41.
- Eraslan, A. Bilgili, D. Essiz, M. Akdogan, F. Sahindokuyucu (2007): The effects of Deltamethrin on some serum biochemical parameters in mice. *Pestic.Biochem. Phys.* 8123-130.
- Esterbauer H. 1996. Estimation of peroxidative damage. A critical review. *Pathol Biol (Paris)*. 44(1),25-28.
fatty acid against lead acetate-induced toxicity in liver and kidney of female rats. *BioMed Research International*, 1-11.
- Ferin J, Oberdorster G, Penney D.P. 1992. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Molec Biol*. 6 (5) .p: 535-542.
- Fontugne.J , Wendum.D , Chazouilleres.O , 2013, *Histologie Du foie* , In : *Hépatites virales* , France , (3-4).
- Franclet, A., et Le Houerou, H. N. (1971). Institute of Reforestation, Tunisia. Atriplex in Tunisia and N. Africa. Institute of Reforestation, Tunisia. Atriplex In Tunisia and N .Africa., FO: SF/TUN 11, Rapport Technique 7.
- Grara N. 2011. Evaluation de la toxicité de certains polluants Industries sur un animal bio accumulateur (gasteropode *Helix aspersa*): Cas des métaux .Thèse de doctorat de Université d'Annaba, 91.
- Highle Y. L , franciscus A. 2004. Introduction au foie. HCSP publications version. P :145-148.
- Huet M, Fleurentin J. 2013. Curcuma, thé vert et chardon-marie: quelle stratégie adopter en prévention du cancer ou en complément des traitements *Hegel*. 3 (4), 268-281. I.P.A.I. Technical Note n01, 1980, Edited by C.E. Ransley, "environmental Committee.
- Jinyuan C. Xia Dong Y, Xin Meirong Z. 2011. Effects of titanium dioxide nano-particles on growth and some histological parameters of zebrafish (*Danio rerio*) after a long-term exposure. *Aquatic Toxicology*. (101), 493-499
- Jocelyn C. 2011. Gènes, environnement et cancérogenèse. UdS/Faculté de Médecine/EA , 4438.

Références bibliographiques

- Jones, M. M., Osmond, C. B., et Turner, N. C. (1980). Accumulation of solutes in leaves of Sorghum and sunflower In response to water deficits. *Functional Plant Biology*, 7(2)193 ,, .193205
- K. Murthy .2019. Nanoparticlesin modern medicine: state of the art and future chal-lenges, *Int. J. Nanomed.* 2 129141<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17722542>accessed February 2
- Khanna K., Rizvi F., Chander R., (2002) : Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *J. Ethnopharmacol.*; 82: 19-22.
- Kim S. H., Hyun S. H et Choung S. Y. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in Db/db mice. *Journal of Ethno pharmacology* .104(1-2) 2006, 119-123.
- Kotovirta ML, Salo OP, Visa-Tolvanen K. 1984. Contact sensitivity to aluminum. *Contact Dermatitis*. Aug;11(2):135. doi: 10.1111/j.1600 0536.1984.tb00955.x. PMID: 6488779.
- Ksouri R., Megdiche W., Falleh H., Trabelsi N., Boulaaba M., Smaoui A., Abdelly C.(2008).Influence of biological, environmental and technical factors on phenolic content and Antioxidant activities of Tunisian halophytes. *C. R. Biologies*, 331: 865- 873.
- Hart. L. D.1990.*Alumina Chemicals: Science and TechnologyHandbook*, American Ceramic Society, Columbus, Ohio, USA.
- Laachachi, M. Ferriol, M. Cochez, J.-M. Lopez Cuesta, and D. Ruch.2009.“A comparison of the role of boehmite (AlOOH) andalumina (Al₂O₃)inthethermalstabilityandflammability of poly(methyl methacrylate),” *Polymer Degradationand Stability*,vol. 94, no.9, 1373–1378.
- Lahouel A, Kebieche M, Lakroun Z, Rouabhi R. et al. 2016. Neurobehavioral deficits and brain oxidative stress induced by chronic low dose exposure of persistent organic pollutants mixture in adult female rat.*Environmental Science and Pollution Research*. Doi: 10.1007/s11356-016-6913-9.
- Landsiedel R, Sauer U.G, Ma-Hock L, Schnekenburger J, Wiemann M. 2014. Pulmonary toxicity of nanomaterials: a critical comparison of published in vitro assays and in vivo inhalation or instillation studies.*Nanomedicine (Lond)*.(9), 2557–2585.
- Le Floch, B., Halbert-Lassalle, R., et Castelain, D. (1989). Digital sound broadcasting to mobile receivers. *IEEE Transactions on Consumer Electronics*, 35(3), 493–503.
- Leverve X. 2001. *Trraité de nutriyion artificielle de l’adulte* .Springer Science et Business media,262.
- Levin. I et Brandon.D , *Metastable alumina polymorphs: crystal structures and transition sequences*, *J. Am. Ceram. Soc.*, vol.81(8), 1995-2012, 1998.

Références bibliographiques

- Longuo, H. F., Chehma, A., et Oulad Belkhir, A. (1989). Quelques aspects botaniques et Nutritionnels des pâturages du dromadaire en Algérie. Option Méditerranéenne, Série Séminaires, 2, 47–53.
- Lotmani B., Fatarna L., Berkani A., Rabier J., Prudent P et Laffont-Schwob I, Saltbush, *Atriplex halimus*, tolerant to high concentrations of lead, zinc, and copper for phytostabilization of heavy metal-contaminated soils. The European Journal of Plant Science and Biotechnology. 2. 2011, 20-26.
- Mangambu M.J.D., Mushagalusa K.F et Kadima N.J. Contribution à l'étude phytochimique de Quelques plantes médicinales antidiabétiques de la ville de Bukavu et ses environs (Sud-Kivu ,R.D.Congo). Journal of Applied Biosciences. 75. 2014, 6211-6220.
- Marisela M.A, Juana Villeda-Herna N. B, Vrosario B.M.C, Concepcio R.A., Maria E , Jime´nez Capdeville D, 2003. .Brain regional lipid peroxidation and metallothionein levels of developing rats exposed to cadmium and dexamethasone. Toxicology Letters. (144), 151-157.
- McArthur, E. D., et Sanderson, S. C. (1984). Distribution, systematics and evolution of Chenopodiaceae: an overview. Proceedings Symposium on the Biology of *Atriplex* and Related Chenopods'. (Eds AR Tiedemann, ED McArthur, HC Stultz, R. Stevens and KL Johnson.), 14–24.
- Mesnoua M., Mateos-Naranji E., Bacia-Pierdras J.M., Alberto J., Pérez-Romero., Lotmani B, Redondo-Gmez S. Physiological and biochemical mechanisms preventing Cd toxicity in the hyperaccumulators *Atriplex halimus* L. Journal of plant physiology and biochemistry. 106. 2016,30-38.
- Morsy, G.M., El-Ala, K.S. & Ali, A.A., 2016. Studies on fate and toxicity of Nano alumina In male albino Rats: Some hematological, biochemical and histological aspects. Toxicol Ind Health, 32, 634-55.
- Niekerk W.A; Sparks C.F; Rethman N.F.G et Coertze R.J. (2004). Mineral composition of certain *Atriplex* species and *Cassia sturtii* . South African Journal of Animal Science. 34 (Supplement 1) : 105-107.
- Nielsen, J, Dahlgvist, M, Welinder, H. 1993. Small airways function in aluminium and stainless steel welders. Int. Arch Occup Environ Health 65, 101–105.
- Omar S., Stephen F., Khaled Kh, 2007. Evid Based Complement Alternat Med. 2008 décembre; 5 (4): 421-428.

Références bibliographiques

- Ostiguy, C., 2010. Les nanoparticules de synthèse: connaissances actuelles sur les risques Et les mesures de prévention en SST. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en Sécurité du travail.
- Ouazeta R, Bouchoucha M, Habibatni Z, Halmi S and Madi A. Contribution à l'étude phytochimique et évaluation de l'activité hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant de l'extrait méthanolique d'Atriplex halimus (Guettaf). Université des frères mentouri.
- Ould kaddour.A.,2016.Etude de l'effet anti fongiques de l'artiplex halimus L.sur la croissance de certains champignons darmophytes.
- Ouldkadour.A.,(2019)" Etude de l'effet antifongique des extraits bpolyphénolique de l'Atriplex halimus L., sur la croissance de certains champignons dermatophyte". thèse de doctorat. , université Abdlhamid Ibn Badis de Mostaganem, 20-23.
- Pouget, M. (1980). Les relations sol-végétation dans les steppes sud-algéroises.
- Pourramzanzidesaraei M., Mohammad likhani M. et Saheli M. (2013): Determination of the Acute Toxicity of Pretilachlor on Liver and Gill Issues as well as Glucose and Cortisol Levels in Fingerling Grass Carps (Ctenopharyngodon Idella). Journal of Fisheries and Aquatic Science. (8): 721-726.
- Prosie F., Lesage F.-X., Deschamps F., Nanoparticules : structures, utilisations et effets sur la santé, La Presse Medicale, 37 (2008), 1432.
- Quézel, P., et Santa, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales.
- R. Lach, K. Haberko, M. M. Bu'cko, M. Szumera, and G.Grabowski. 2011. "Ceramic matrix composites in the alumina/5-30vol.% YAG system," Journal of the European Ceramic Society,vol. 31, no. 10, 18891895,
- Saba, 2010. Najafi ,2012 in Ghellab ,M Rouabhi R ,2021, etude de toxicité d'oxyde d'Al₂O₃_Nps et leur impact sur le systeme carduovasculaire, toxicologie, université de larbi tebessi _ tébessa algerie, 64.
- Sartor.C, 2015- Hnf4 α and choline metabolism role In β -catenin activated Liver carcinogenesis, thèse de doctorat en aspects moléculaires et cellulaires De la biologie, école doctorale 418 : de cancérologie, Paris-SUD (Paris),(11) .
- Sunil C, Duraipandiyan V, Ignacimuthu S, Agastian P. (2012): Antidiabetic effect of Plumbagin isolated from Plumbago zeylanica L. root and its effect on GLUT4 translocation in streptozotocin-induced diabetic rats. Food Chem Toxicol. 50:4356–4363.

Références bibliographiques

- Thériault G, Cordier S, Harvey R.1980. Skin telangiectases in workers at an aluminum plant. N Engl J Med. Nov 27;303(22):1278-81. doi: 10.1056/NEJM198011273032206. PMID: 7421964.
- Ueda, M. Sadakane, et H. Ogihara.2008. , “Nano-structuring of complex metal oxides for catalytic oxidation,” Catalysis Today, vol. 132, no. 1–4, 2–8, 2008.
- Walker, D. J., Lutts, S., Sánchez-García, M., et Correal, E. (2014). *Atriplex halimus* L.: Its biology and uses. *Journal of Arid Environments*, 100-101.
- <http://aluminium.hot.lu/alumine>.
- <http://www.ceramic-center.com/alumine.php>
- <http://www.goodfellow.com/csp/active/static/F/Alumine.HTML>

