

Chapitre III: Impact du chlorure d'aluminium sur la variation des hormones thyroïdiennes et de la testostérone: Effets protecteurs de la supplémentation en huile de nigelle et/ou en acide alpha lipoïque

1. Effet sur la concentration sérique des hormones thyroïdiennes

➤ Triiodothyronine (T₃)

Le dosage radio-immunologique de la T₃ sérique montre une diminution significative chez les rats traités par AlCl₃ (-25.49%) par rapport aux rats témoins. Ce taux est corrigé chez les groupes AlCl₃+AAL, AlCl₃+AAL+NS et AlCl₃+NS (Tableau 8, Figure 21).

➤ Thyroxine (T₄)

Nos résultats (Tableau 8, Figure 21) révèlent que le traitement des rats par AlCl₃ à raison de 35 mg/kg P.C provoque une diminution significative du T₄ (-30.73%) comparant au lot témoin. Alors qu'un rétablissement par une augmentation significative du taux sérique du T₄ est enregistrée après le traitement des rats par les combinaisons AlCl₃+AAL, AlCl₃+AAL+NS et AlCl₃+NS.

2. Effet sur la concentration sérique en testostérone

Les résultats obtenus montrent une diminution de la testostérone sérique chez les rats traités par le chlorure d'aluminium par rapport aux rats témoins. En revanche, l'administration de l'AAL et/ou la NS plus AlCl₃ entraîne une amélioration partielle de la concentration sérique en testostérone par rapport au lot AlCl₃ (Tableau 8, Figure 21).

Tableau 8: Variation de la concentration sérique (ng/ml) en triiodothyronine (T₃), en thyroxine (T₄) et en testostérone chez les rats témoins et les rats traités.

Paramètres	Lots expérimentaux					
	T	AlCl ₃	AlCl ₃ +AAL	AlCl ₃ +AAL+NS	AlCl ₃ +NS	NS
T ₃ (ng/ml)	3.53±0.23	2.63±0.26*	3.04±0.13 [#]	3.60±0.76 [#]	3.28±0.6 [#]	3.43±0.85
%	-	- 25.49	+ 15.58	+ 36.88	+ 24.71	-
T ₄ (ng/ml)	2.31±0.26	1.6±0.22*	2.18±0.21 ^{##}	2.04±0.38 [#]	2.14±0.11 ^{##}	2.23±0.54
%	-	- 30.73	+ 36.35	+ 27.5	+ 33.75	-
Testostérone (ng/ml)	2.38±0.2	0.61±0.4**	1.47±0.3 ^{*##}	2.3±0.56 ^{##}	1.9±0.45 ^{*##}	2.21±0.22
%	-	- 74.36	- 38.23, + 140.98	+ 277.04	- 20.16, + 211.47	-

* p≤0.05 ; ** p≤0.01 par comparaison avec les rats témoins.

[#] p≤0.05 ; ^{##} p≤0.01 par comparaison avec les rats traités par AlCl₃.

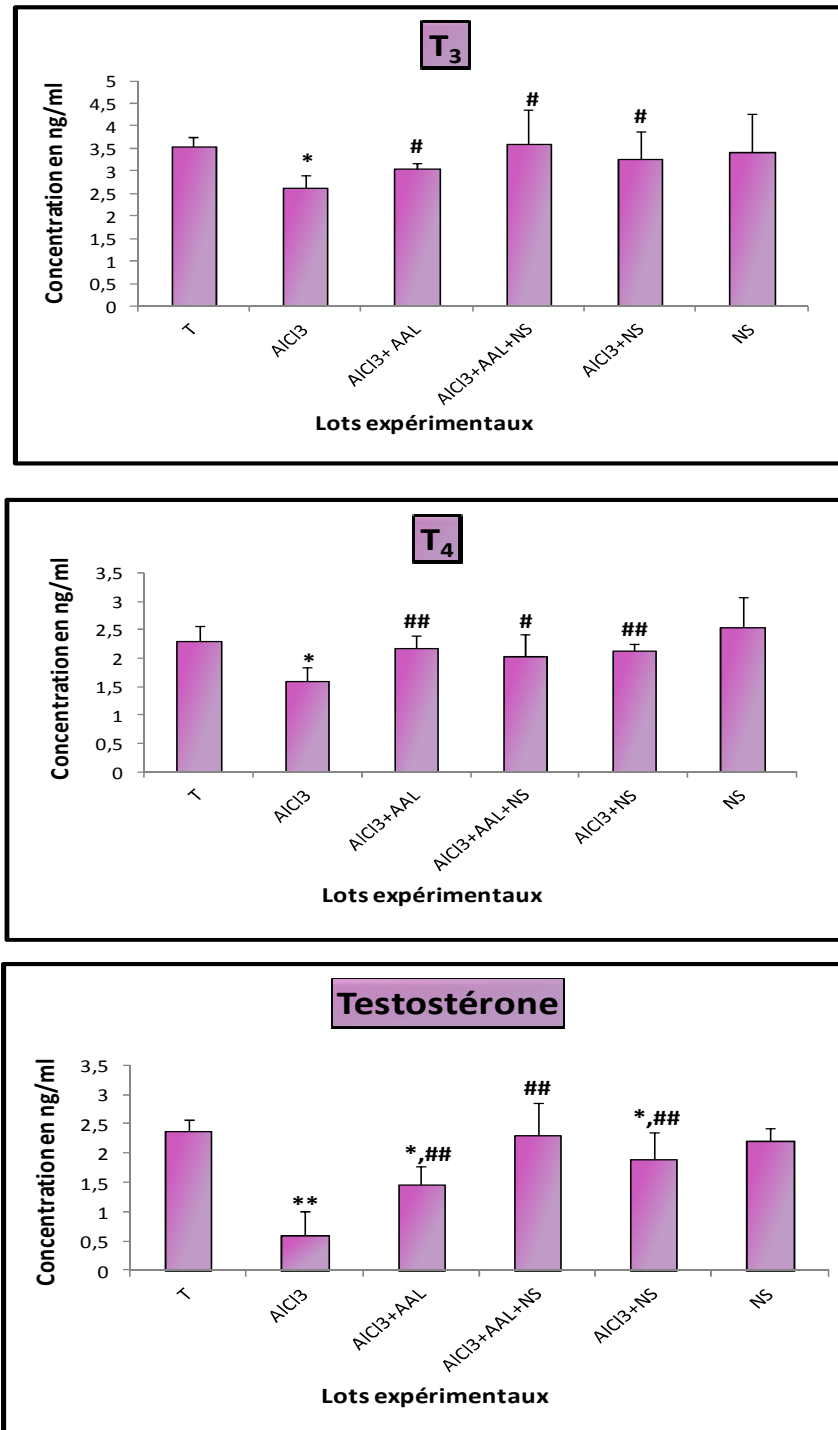


Figure 21: Variation de la concentration sérique en triiodothyronine (T₃), en thyroxine (T₄) et en testostérone chez les rats témoins et les rats traités.

*p≤0.05 ; **p≤0.01 par comparaison avec les rats témoins.

#p≤0.05 ; ##p≤0.01 par comparaison avec les rats traités par AlCl₃.

➤ Discussion

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle crucial dans la régulation du métabolisme glucidique, protéique, lipidique et phosphocalcique. Le dysfonctionnement thyroïdien provoque des perturbations du métabolisme basal notamment au niveau des mitochondries, qui sont les principaux sites de production des espèces réactives de l'oxygène suite à des fuites dans la chaîne respiratoire. Les travaux de **Messarah et al., (2010, 2011)** ont montré l'installation d'un état de stress oxydatif en relation avec le dysfonctionnement thyroïdien caractérisé par une production accrue des ERO et une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes.

En ce qui concerne le dosage des hormones thyroïdiennes, nous avons remarqué comparativement au groupe témoin une diminution de leurs concentrations sérique chez le groupe AlCl_3 qui peut être liée à l'influence du chlorure d'aluminium sur la sécrétion de TRH. Cette baisse, témoigne aussi une lésion des cellules thyroïdiennes. En corrélation avec nos observations, **Orihuela, (2009)** a obtenu des résultats similaires dans son étude sur des rats soumis à l'intoxication aluminique pendant 14 jours. Cette étude indique que l'accumulation des ERO générée par l'aluminium au niveau de la thyroïde provoque une diminution de la synthèse et de la sécrétion hormonale de cette glande. Des études réalisées par **Norman, (1997)** montrent que l'aluminium a également un effet sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, inhibant la sécrétion de la TRH (thyrotropine releasing hormone) et de l'hormone thyroïdienne (thyroïdostimuline TSH), entraînant ainsi une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Du même, nos résultats montrent une baisse de la concentration sérique en testostérone, probablement liée à l'influence du chlorure d'aluminium sur la biosynthèse des androgènes. Cette influence est le résultat soit d'une inhibition de l'activité enzymatique du 17-cétostéroïde réductase qui convertit l'androstènedione en testostérone, soit d'une destruction des cellules de Leydig qui sont le lieu de production de la testostérone, par le biais des ERO provoquant la peroxydation lipidique. Cette altération tissulaire est révélée au niveau des coupes histologiques. Nos résultats sont en accord avec d'autres études réalisées sur des souris et des rats exposés aux différentes doses du chlorure d'aluminium par voie orale (**Yousef et Salama, 2009; Guo et al., 2009**). De plus, **Yousef et Salama, (2009)** ont signalé que l'aluminium a aussi un effet inhibiteur sur la sécrétion des gonadotrophines (GnRH), du LH (luteinizing hormone) et du FSH (follicle stimulating hormone) au niveau d'anté-hypophyse et par conséquent sur les hormones testiculaires.

L'administration du NS et/ou d'AAL mène vers une restauration partielle de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes et de la testostérone. L'explication possible de cette action est liée soit à l'effet protecteur et aux propriétés antioxydantes de NS et d'AAL contre la toxicité de l'aluminium ou bien à l'effet stimulateur sur la biosynthèse des androgènes. Des études récentes confirment ces effets bénéfiques (**Awadalla, 2012; El-beshbishy et al., 2012, 2014**). L'étude de **Awadalla, (2012)** montre que la nigelle agit favorablement sur la biosynthèse des androgènes grâce à sa richesse en molécules bioactives notamment les oligoéléments et les vitamines.

Chapitre IV: Hépatotoxicité induite par le chlorure d'aluminium: Effets protecteurs de la supplémentation en huile de nigelle et/ou en acide alpha lipoïque

1. Effet sur l'activité des aminotransaminases

Comparant au group témoin, le traitement des rats par AlCl_3 induit une augmentation significative de l'activité enzymatique des transaminases, l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) (Tableau 9, Figure 22). En revanche, on enregistre un rétablissement par une diminution significative de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT chez les groupes traités par les combinaisons AlCl_3 +AAL, AlCl_3 +AAL+NS et AlCl_3 +NS par rapport au groupe traité par AlCl_3 .

2. Effet sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL)

Nos résultats (Tableau 9, Figure 22) illustrent une augmentation significative de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline (PAL) chez le lot AlCl_3 par rapport au lot témoin. Cependant, le traitement des rats par l'AAL et/ou la NS induit une baisse significative de l'activité PAL comparativement au lot AlCl_3 .

3. Effet sur l'activité de lactate déshydrogénase (LDH)

Concernant l'activité enzymatique de lactate déshydrogénase (LDH), nos résultats (Tableau 9, Figure 22) révèlent une augmentation significative chez les lots AlCl_3 , AlCl_3 +AAL+NS et AlCl_3 +AAL par rapport au lot témoin. Par contre, une amélioration partielle est enregistrée chez le lot AlCl_3 +NS comparativement au lot AlCl_3 .

4. Effet sur l'activité de la créatine phosphokinase (CPK)

Le Tableau 9 ainsi que la Figure 22, montrent une augmentation significative de l'activité enzymatique de la créatine phosphokinase (CPK) chez le lot AlCl_3 (+15.14%) comparativement au lot témoin. Parallèlement, ils illustrent une diminution significative chez les lots AlCl_3 +AAL, AlCl_3 +AAL+NS et AlCl_3 +NS comparativement au lot AlCl_3 .

5. Effet sur la concentration plasmatique en bilirubine totale et direct

Les résultats obtenus montrent que le traitement par le chlorure d'aluminium provoque une augmentation de la concentration plasmatique en bilirubine totale et directe. Le traitement des rats par les combinaisons AlCl_3 +AAL, AlCl_3 +AAL+NS et AlCl_3 +NS a entraîné une amélioration de la concentration plasmatique en bilirubine total et direct, figuré par une diminution statistiquement significative comparativement au lot AlCl_3 (Tableau 9, Figure 23).

6. Effet sur la concentration plasmatique en glucose

Les résultats illustrés dans le Tableau 9 et par la Figure 23 indiquent une augmentation significative de la glycémie chez les groupes AlCl_3 et AlCl_3 +AAL comparativement au groupe témoin. Ils montrent aussi, un rétablissement par une diminution significative de la glycémie chez les groupes AlCl_3 +AAL et AlCl_3 +NS par rapport au groupe AlCl_3 .

7. Effet sur la concentration plasmatique en protéines totales et en albumine

Les résultats obtenus indiquent une baisse significative de la concentration plasmatique en protéines totales chez le lot AlCl_3 (-11.26%) par rapport au lot témoin. Du même, le dosage de l'albumine révèle une diminution significative de sa concentration plasmatique chez les rats traités par AlCl_3 . Par contre, on observe un rétablissement par une augmentation significative de la concentration plasmatique en protéine totales et en albumine chez les rats traités par les combinaisons AlCl_3 +AAL et AlCl_3 +NS et AlCl_3 +AAL+NS comparativement aux rats traités par AlCl_3 (Tableau 9, Figure 24).

Tableau 9: Variation de quelques biomarqueurs plasmatiques de la fonction hépatique chez les rats témoins et les rats traités.

Paramètres	Lots expérimentaux					
	T	AlCl ₃	AlCl ₃ +AAL	AlCl ₃ +AAL+NS	AlCl ₃ +NS	NS
ALAT (U/L)	162.36±3.19	209.5±5.67*	144.5±10.24 ^{###}	153.12±4.08 [#]	141.33±4.31 [#]	132.61±2.28
%	-	+ 29.03	- 31.03	- 26.91	- 32.53	-
ASAT (U/L)	152.71±4.72	296.57±1.87 ^{***}	197.32±7.32 ^{###}	195.72±20.17 ^{###}	221.55±4.04 ^{*#}	160.77±4.22
%	-	+ 94.20	- 33.46	- 34	+ 45.07,- 25.3	-
PAL (U/L)	113.25±2.01	177.47±8.1 ^{***}	117.68±1.7 ^{###}	131.4±2.09 ^{##}	111.8±8.29 ^{###}	96±6.67
%	-	+ 56.7	- 33.7	- 25.95	- 37	-
LDH (U/L)	704.83±5.14	964.5±5.97 ^{***}	882.66±4.61 ^{**}	897.66±2.25 ^{***}	879.33±2.69 ^{**#}	660±4.75
%	-	+ 36.84	+ 25.23	+ 27.35	+ 24.75,- 8.83	-
CPK (U/L)	733.83±51.44	845±29.76 ^{**}	704.66±21.7 ^{###}	728.83±41.66 ^{##}	787.33±34.13 [#]	698.83±35.05
%	-	+ 15.14	- 16.60	- 13.74	- 6.82	-
Bilirubine totale (mg/dl)	1.6±0.17	2.05±0.28*	1.68±0.01 ^{##}	1.78±0.14 ^{##}	1.5±0.14 [#]	1.33±0.32
%	-	+ 28.12	- 18.04	- 13.17	- 26.82	-
Bilirubine directe (mg/dl)	0.04±0.02	0.12±0.01 ^{**}	0.1±0.03*	0.07±0.05 ^{###}	0.05±0.02 ^{###}	0.03±0.08
%	-	+ 200	+ 150	- 41.66	- 58.33	-
Glucose (mg/dl)	1.14±0.1	1.52±0.3*	1.01±0.06 [#]	1.3±0.15	0.98±0.07 ^{##}	1.13±0.11
%	-	+ 33.33	- 33.55	-	- 35.52	-
Protéines totales (g/dl)	92.7±4.2	82.26±5.93 ^{**}	85.06±5.55	91.13±2.51 [#]	89.58±2.83 [#]	90.38±2.19
%	-	- 11.26	-	+ 10.78	+ 8.9	-
Albumine (g/dl)	43.09±3.2	31.19±7.14 ^{**}	43.77±2.02 ^{###}	45.61±2.5 ^{##}	45.3±1.1 ^{##}	43.73±1.5
%	-	- 27.61	+ 40.33	+ 46.23	+ 45.23	-

* p≤0.05 ; ** p≤0.01 ; *** p≤0.001 par comparaison avec les rats témoins.

[#] p≤0.05 ; ^{##} p≤0.01 ; ^{###} p≤0.001 par comparaison avec les rats traités par AlCl₃.

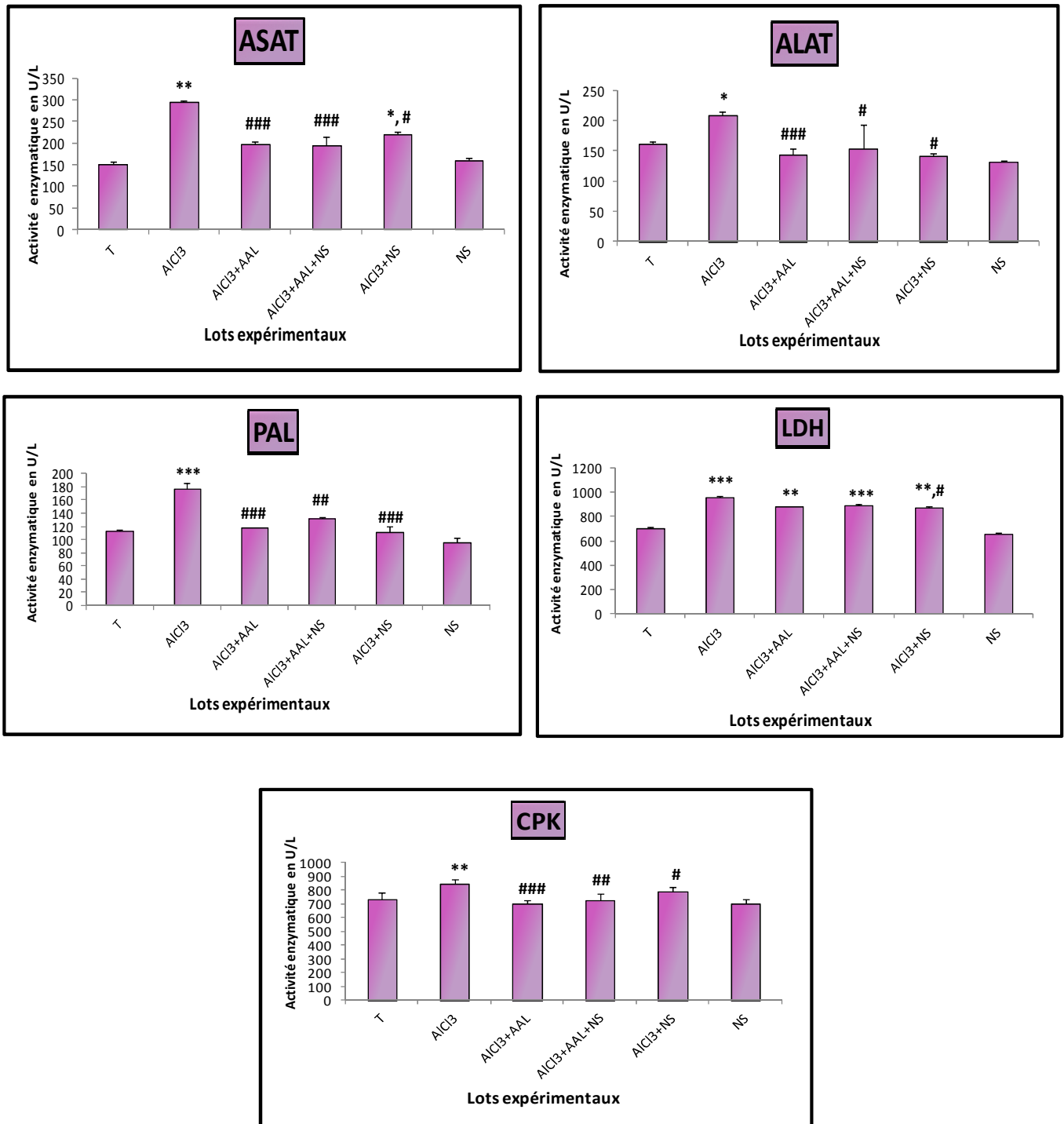


Figure 22: Variation de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT, ALAT), de la phosphatase alcaline (PAL), de lactate déshydrogénase (LDH) et de la créatine phosphokinase (CPK) chez les rats témoins et les rats traités.

*p≤0.05 ; **p≤0.01 ; ***p≤0.001 par comparaison avec les rats témoins.

#p≤0.05 ; ##p≤0.01 ; ###p≤0.001 par comparaison avec les rats traités par AICl₃.

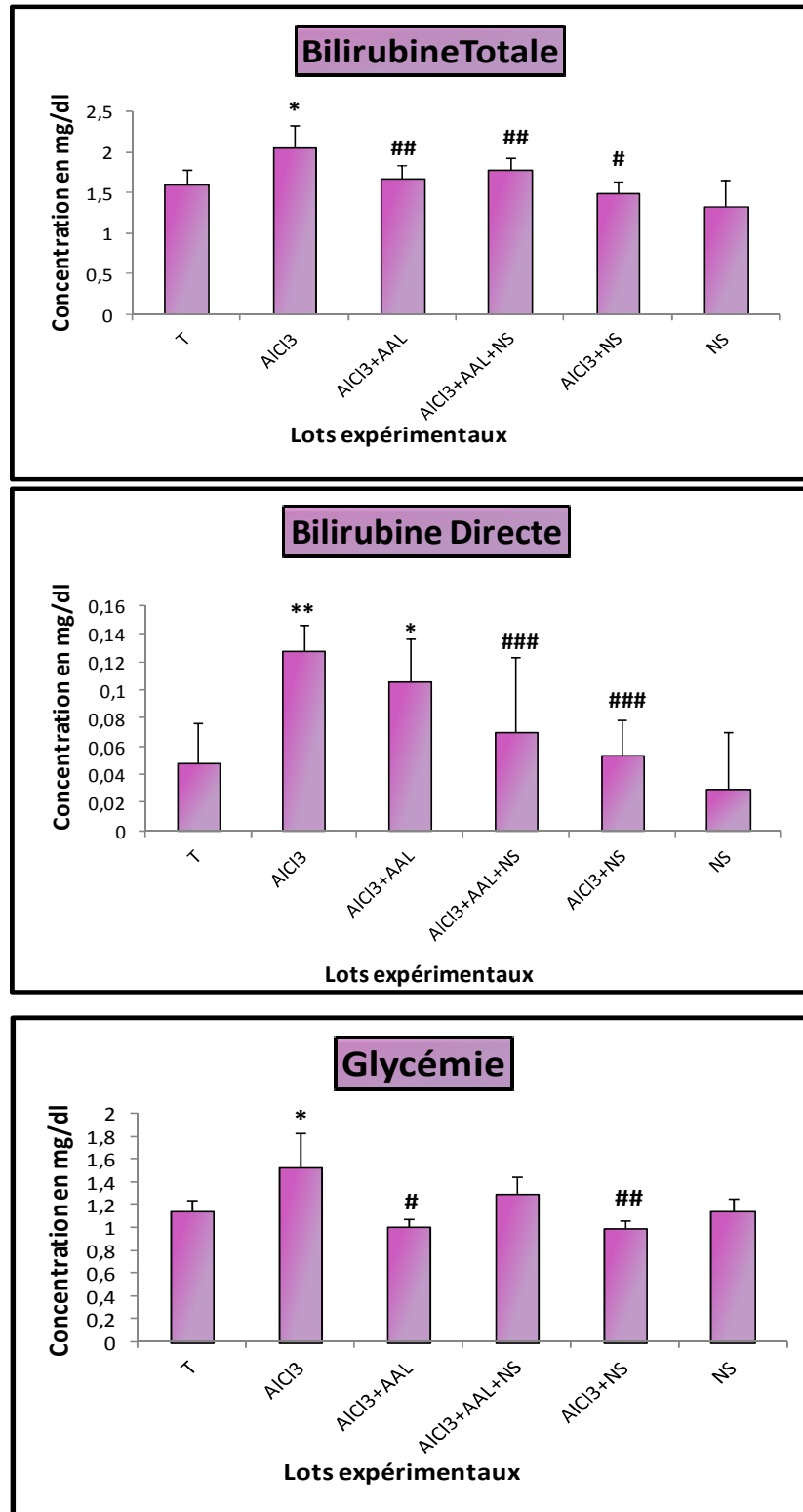


Figure 23: Variation de la concentration plasmatique en bilirubine totale, en bilirubine direct et en glucose chez les rats témoins et les rats traités.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$ par comparaison avec les rats témoins.

$p \leq 0.05$; ## $p \leq 0.01$; ### $p \leq 0.001$ par comparaison avec les rats traités par AlCl₃.

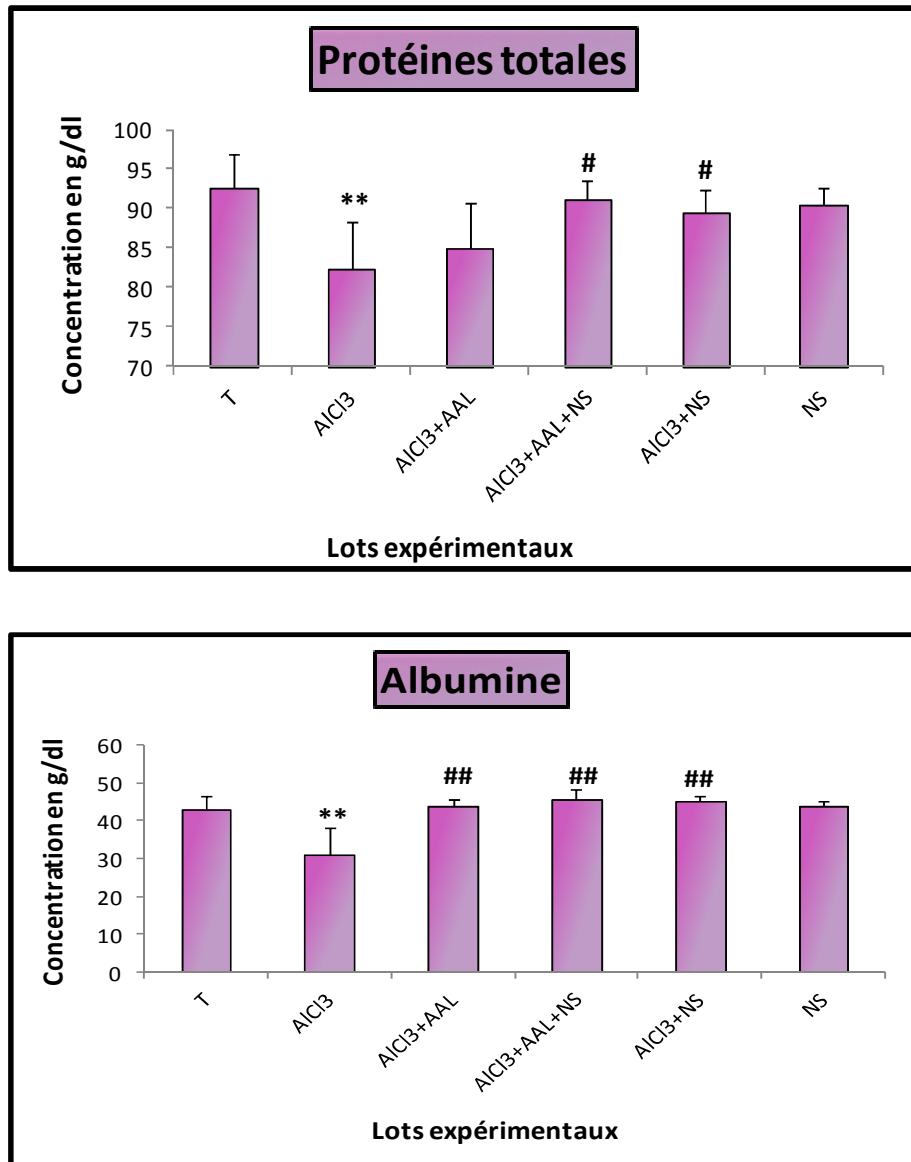


Figure 24: Variation de la concentration plasmatique en protéines totales et en albumine chez les rats témoins et les rats traités.

** $p \leq 0.01$ par comparaison avec les rats témoins.

$p \leq 0.05$; ## $p \leq 0.01$ par comparaison avec les rats traités par AlCl_3 .

➤ Discussion

Plusieurs études ont montré que les métaux lourds interfèrent avec le métabolisme basal chez les animaux de laboratoire (**Yousef et Salama, 2009; Viezeliene et al., 2011; Messarh et al., 2012^a**). Le dosage de l'activité enzymatique des aminotransférases, des phosphatases ainsi que de lactate déshydrogénase et de la créatine phosphokinase, est d'une grande importance du point de vue clinique et toxicologique (biomarqueurs de la fonction hépatique). En effet, les perturbations de leurs activités sont des indicateurs d'une altération tissulaire le plus souvent au niveau hépatique vu son rôle dans la détoxification et le métabolisme des xénobiotiques à savoir le chlorure d'aluminium (**González et al., 2007, 2009**).

Les résultats de notre expérimentation suggèrent que l'administration de chlorure d'aluminium par voie orale à une dose de 34 mg/kg du poids corporel aux rats males a entraînée des perturbations bien claires de l'activité de l'ALAT, de l'ASAT, de la PAL, de LDH et de la CPK, ce qui reflète une perturbation de l'équilibre entre la biosynthèse et la dégradation de ces enzymes avec une cytolysse hépatique, qui mène à leur libération du cytosol hépatique vers la circulation sanguine. L'atteinte hépatocytaire peut être expliquée par l'hépatotoxicité de l'aluminium fortement liée à ses effets prooxydants. Elle peut être aussi liée à l'interférence de l'aluminium avec le phosphate et le métabolisme d'ATP. Ce qui entraîne une déplétion d'énergie, un changement de l'intégrité des membranes et mène vers une diminution du pH ainsi qu'à la destruction cellulaire. Cette altération est clairement révélée au niveau des coupes histologiques. Les résultats de notre étude sont similaires à ceux de **González et al., (2007, 2009); Viezeliene et al., (2011)** qui ont montrés que le traitement des souris par le chlorure d'aluminium (à 25, 30 et 35 mg/kg du PC) génère des dommages oxydatifs au niveau des hépatocytes suite à l'augmentation de la peroxydation lipidique membranaire provoquant ainsi la lyse cellulaire et augmente l'apoptose. **El-Damardash, (2004); Mahdy et Farrag, (2009)** confirment par leurs études l'hépatotoxicité du chlorure d'aluminium. Ils ont aussi enregistré des perturbations des biomarqueurs hépatiques chez des rats soumis à une intoxication orale par le chlorure d'aluminium pendant un mois.

Nous avons enregistré aussi chez le groupe AlCl_3 par rapport au groupe témoin une diminution de la concentration des protéines totales. On peut expliquer cette diminution soit par l'augmentation du catabolisme protéique et/ou la diminution de leurs synthèses au niveau du foie (perturbation du métabolisme protéique), ou bien par le fait que la plupart des protéines possèdent des groupements (SH, OH) qui réagissent facilement avec les radicaux libres générés par le chlorure d'aluminium provoquant ainsi leurs dénaturation et leurs fragmentation. Ces observation sont en relation avec ceux de **Kumar *et al.*, (2009); Mahdy et Farrag, (2009)**. De ce fait, l'élévation de l'activité de l'ASAT et de l'ALAT peut être aussi expliquée par l'accumulation des acides aminés provenant de la dégradation des composés protéiques. Ces acides aminés peuvent se transformer en composés carboxyliques ce qui implique une forte activité des transaminases. **Kumar *et al.*, (2009); Newairy *et al.*, (2009)** ont également enregistré une augmentation de l'activité des transaminases liée à une augmentation du catabolisme protéique chez des rats traités oralement par l'aluminium pendant 12 semaines.

La bilirubine est le produit final de la dégradation d'hémoglobine (**González *et al.*, (2007)**), l'augmentation du taux plasmatique en bilirubine (totale et directe) enregistrée après administration du chlorure d'aluminium aux rats pendant 21 jours est un indicateur important de la dégradation accrue d'hémoglobine, cette augmentation peut être également expliquée par la diminution de la synthèse des protéines particulièrement l'albumine autant que le principal transporteur de la bilirubine. Ces résultats concordent avec ceux de **El-Demerdash, (2004); González *et al.*, (2007); Mahdy et Farrag, (2009)**. Par ailleurs, l'albumine peut être considérée comme un antioxydant majeur (grâce à sa fonction thiols SH), donc la diminution de sa teneur plasmatique peut être due à ses effets antioxydants (**El-Demerdash, 2004; Kumar *et al.*, (2009)**).

L'hyperglycémie observée est probablement liée aux effets porooxydants du chlorure d'aluminium au niveau des cellules β pancréatique entraînant une insulino-déficience ou bien une insulino-résistance. Ce qui mène à une inhibition de la pénétration du glucose dans les tissus qui en besoin, soit suite à une diminution de la réponse à l'insuline au niveau des cellules insulinosensibles ou bien suite à une diminution de la stimulation du captage du glucose par l'insuline. Elle peut être aussi corrélée à l'hyperdégradation du glycogène hépatique suite à l'activation de certains enzymes de la gluconéogenèse (fructose 1,6 diphosphatase et la phosphoénol pyruvate carboxykinase).

Cette activation est due suite à l'augmentation de la sécrétion du glucagon et/ou des corticostéroïdes probablement causée par l'effet inhibiteur de l'aluminium sur l'activité d'enzyme cholinestérase. L'accumulation de l'acétyl choline au niveau des sites neurologiques, stimule la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH) par l'anté-hypophyse. Les mêmes observations ont été enregistrées dans d'autres travaux (**El-Damardash, 2004; Mahdy et Farrag, 2009**). **Newairy et ses collaborateurs (2009)** ont signalé que l'hyperglycémie observée chez les rats traités par le chlorure d'aluminium est la conséquence d'une perturbation du métabolisme glucidique.

En revanche, une atténuation de l'activité enzymatique des transaminases, de la phosphatase alcaline, de lactate déshydrogénase et de la créatine phosphokinase chez les groupes AlCl_3 +AAL, AlCl_3 +NS+AAL et AlCl_3 +NS a été enregistrée, témoignant que l'huile de nigelle ainsi que l'acide alpha lipoïque agissent favorablement sur le fonctionnement hépatique. Cette action est probablement liée à leurs capacités de diminuer les dommages hépatocytaires, telles que les nécroses et les lyses cellulaires ce qui mène vers une restauration des processus métaboliques. En accord avec nos résultats, un effet cytoprotecteur vis-à-vis les hépatocytes a été observé également au cours d'autres études (**Neves et al., 2004; Kokdil et al., 2005; Abdel-Zaher et al., 2008; Krishnan et Muthukrishnan, 2012**). Des études récentes indiquent que les molécules bioactives du *Nigella sativa* notamment les flavonoïdes ont un effet antagoniste à l'effet prooxydant du chlorure d'aluminium (**Yaman et Balikci, 2010; Krishnan et Muthukrishnan, 2012**). D'autres études (**Neves et al., 2004; Abdel-Zaher et al., 2008**) indiquent que l'acide alpha lipoïque ainsi que ses métabolites et grâce au groupement SH, agit de la même façon des flavonoïdes contre le stress oxydatif induit par l'aluminium. De plus l'AAL joue le rôle du cofacteur de plusieurs enzymes métaboliques où l'activité de ces enzymes est très dépendante de son apport.

Le traitement par AlCl_3 associé à l'acide alpha lipoïque et/ou la nigelle induit aussi une diminution de la bilirubine et une augmentation de l'albumine. La diminution de la bilirubine notée serait probablement liée à la diminution de la dégradation d'hémoglobine et à l'augmentation du taux d'albumine (**Kokdil et al., 2005; Mahdy et Farrag, 2009**). Tandis que l'augmentation de la concentration plasmatique en albumine est le résultat d'une augmentation de l'anabolisme des protéines et une diminution de leur catabolisme (**Neves et al., 2004; Abdel-Zaher et al., 2008**).

Par ailleurs, l'huile de nigelle et/ou l'acide alpha lipoïque exercent un effet bénéfique sur l'hyperglycémie. Cet effet est fortement liée à un effet cytoprotecteur vis-à-vis les cellules β des ilots de langerhans ce qui entraine une amélioration de la sécrétion d'insuline. Il peut être aussi lié à des actions extra-pancréatiques. En effet, *Nigella sativa* et l'acide alpha lipoïque corrigent la résistance insulinaire et/ou inhibent l'absorption intestinale ainsi que la production endogène du glucose en activant la synthèse du glycogène par la stimulation du glycogène synthase. Ces constatations sont en accord avec d'autres études indiquent que l'huile de nigelle et l'acide alpha lipoïque ont un effet hypoglycémiant chez les rats (Neves *et al.*, 2004; Altan *et al.*, 2007; Winiarska *et al.*, 2008; Meddah *et al.*, 2009).

En outre, Ozkan *et al.*, (2005); Yi *et al.*, (2011) montrent dans leurs études que la stimulation de la sécrétion d'insuline peut être aussi liée à l'action directe de l'acide alpha lipoïque sur les canaux K^+ /ATP provoquant leur fermeture. Ce qui entraîne la dépolarisation membranaire et la stimulation de l'afflux Ca^{+2} (première étape clé pour la sécrétion d'insuline). Les mêmes études indiquent que l'activité hypoglycémiant de l'AAL est corrélée à l'augmentation de la capture du glucose au niveau des tissus périphériques, il stimule l'expression de l'ARN_m des protéines de transport du glucose (Glut₄) dans les muscles squelettiques.

Chapitre V: Néphrotoxicité induite par le chlorure d'aluminium: Effets protecteurs de la supplémentation en huile de nigelle et/ou en acide alpha lipoïque

1. Effet sur la concentration plasmatique en urée

Nos résultats montrent une variation significative du taux plasmatique en urée chez les lots traités par AlCl_3 , AlCl_3+AAL , $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$ et AlCl_3+NS comparativement au lot témoin. Par contre, chez les lots traités par AlCl_3+AAL , $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$ et AlCl_3+NS ce taux est corrigé partiellement par rapport au lot AlCl_3 (Tableau 10, Figure 25).

2. Effet sur la concentration plasmatique en créatinine

D'après les résultats, nous avons enregistré une augmentation significative de la concentration plasmatique en créatinine chez les rats traités par AlCl_3 par rapport aux rats témoins. Le traitement des rats par l'AAL et/ou la NS améliore cette augmentation, comparativement au groupe AlCl_3 on observe une diminution significative chez les groupes traités par les combinaisons AlCl_3+AAL , $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$ et AlCl_3+NS (Tableau 10, Figure 25).

3. Effet sur la concentration plasmatique en acide urique

Les résultats obtenus (Tableau 10, Figure 25) montrent une augmentation statistiquement significative de la concentration plasmatique en acide urique chez le lot AlCl_3 comparativement au lot témoin. Ils montrent aussi, un rétablissement par une diminution significative chez les lots AlCl_3+AAL , $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$ et AlCl_3+NS comparativement au lot AlCl_3 .

Tableau 10: Variation de la concentration plasmatique (mg/dl) en urée, en créatinine et en acide urique chez les rats témoins et les rats traités.

Paramètres	Lots expérimentaux					
	T	AlCl_3	AlCl_3+AAL	$\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$	AlCl_3+NS	NS
Urée (mg/dl)	0.22±0.03	0.45±0.04**	0.35±0.07* [#]	0.31±0.04* [#]	0.37±0.06* [#]	0.28±0.07
%	-	+ 104.54	+ 59.09, - 22.22	+ 40.90, - 31.11	+ 68.18, - 17.77	-
Créatinine (mg /dl)	34±8.02	53.5±9.22*	35±6.35 [#]	40.66±7.86 [#]	38.83±3.48 [#]	31.66±1.03
%	-	+ 57.35	- 34.57	- 24	- 27.42	-
Acide urique (mg/dl)	14.33±3.93	20.66±2.73**	15.33±3.61 [#]	14.16±3.31 [#]	14.66±3.77 [#]	13.16±3.31
%	-	+ 44.17	- 25.8	- 31.46	- 29.04	-

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$ par comparaison avec les rats témoins.

[#] $p \leq 0.05$ par comparaison avec les rats traités par AlCl_3 .

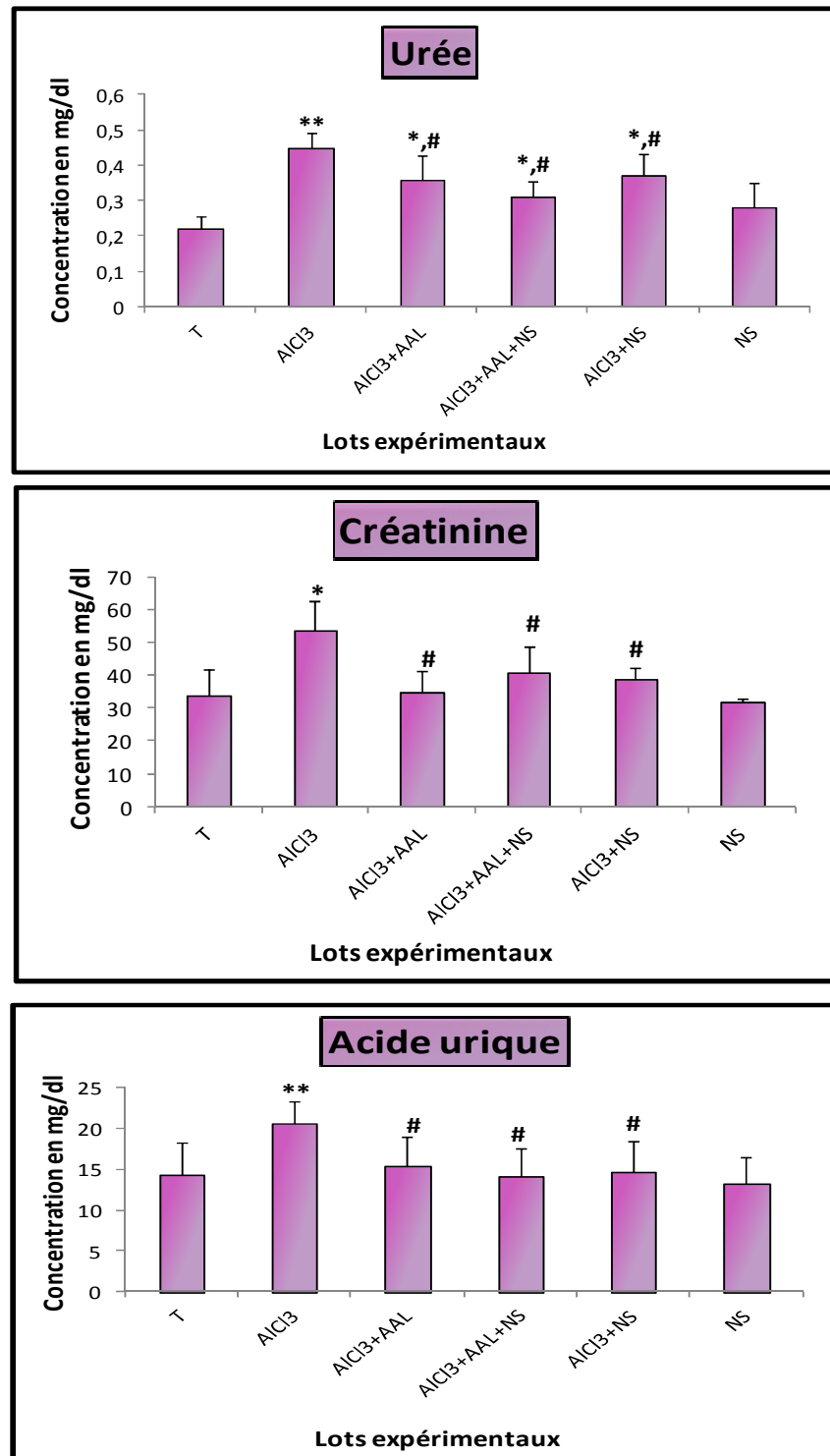


Figure 25: Variation de la concentration plasmatique en urée, en créatinine et en acide urique chez les rats témoins et les rats traités.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$ par comparaison avec les rats témoins.

$p \leq 0.05$ par comparaison avec les rats traités par AlCl_3 .

➤ Discussion

L'urée, la créatinine et l'acide urique, sont des paramètres essentiels pour évaluer la fonction rénale et la filtration glomérulaire (**Mahieu et al., 2005**). L'augmentation de la teneur plasmatique en acide urique, en créatinine et en urée enregistrer dans la présente étude chez le groupe AlCl_3 , est considérée comme un biomarqueur du dysfonctionnement rénal qui est probablement corrélé à des changements de l'histoarchitecture rénale, visualisé par l'étude histologique. Les études de **Mahdy et Farrag, (2009)**; **Mahieu et al., (2009)** montrent clairement que l'exposition prolonger aux sels d'aluminium provoque des effets néphrotoxiques, qui peuvent altérer les cellules rénales chez les rats de la souche wistar.

L'urée et la créatinine sont les produits finals de la dégradation des protéines tandis que la purine est la principale source de l'acide urique (**Mahieu et al., 2005, Newairy et al., 2009**). De ce fait, l'augmentation de leurs taux plasmatique peut être corrélée soit à l'augmentation du catabolisme protéique, ou bien à l'augmentation de la glycation des protéines (c'est-à-dire la fixation du glucose plasmatique en excès sur les protéines selon une réaction non enzymatique), qui peut entraîner une atrophie musculaire accompagnée d'une libération accrue de la purine (**El-Demerdash, 2004; Kumar et al., 2009; Mahieu et al., 2009**).

Bien que l'acide urique puisse agir comme un antioxydant, en cas d'excès au niveau plasmatique il agira comme prooxydant ce qui augmente la production des ERO ainsi que leurs effets délétères (**El-Demerdash, 2004; Yousef, 2004**).

Chez les groupes traités par la combinaison chlorure d'aluminium et huile de nigelle comparés au groupe traité par le chlorure d'aluminium seul, les concentrations plasmatiques en urée, en acides urique et en créatinine sont diminuées. Du même, l'augmentation de la concentration plasmatique de ces paramètres causé par AlCl_3 a été déclinée après l'administration de l'acide alpha lipoïque. Ces effets sont liés aux propriétés antioxydantes de nigelle et de l'acide alpha lipoïque. En effet, l'extrait végétal et la molécule à pouvoir antioxydant utiliser dans la présente étude exercent un effet protecteur contre les attaques radicalaires diminuant ainsi la peroxydation lipidique, augmentent les processus de défense cellulaire vis-à-vis les effets cytotoxiques du stress oxydatif induit par le chlorure d'aluminium et préserve par conséquent l'altération rénale, cette conclusion est concomitante avec l'histologie des reins. De nombreuses études ont prouvé l'efficacité du nigelle dans l'amélioration de la fonction rénale (**Kokdil et al., 2005 ; Mahdy et Farrag, 2009; Ismail et al., 2010**).

D'autres études (**Neves *et al.*, 2004; Shanmugarajan *et al.*, 2008**) montrent également l'efficacité de l'acide alpha lipoïque contre la néphrotoxicité induite par les produits chimiques.

Kokdil *et al.*, (2005); Yaman et Balikci, (2010) ont rapporté dans leurs études que l'effet amélioratif de l'huile de nigelle sur le fonctionnement du rein est probablement lié à l'amélioration du métabolisme protéique. Des études récentes (**Abedl-Zaher *et al.*, 2008; Yi *et al.*, 2011**) ont également signalé que l'acide alpha lipoïque peut corriger le désordre métabolique et améliorer les teneurs plasmatiques en acide urique, en créatinine et en urée chez des rats et des souris traités par une dose orale d'AAL (100mg/kg PC).