

## **Chapitre VI: Impact du chlorure d'aluminium sur le profil lipidique: Effets protecteurs de la supplémentation en huile de nigelle et/ou en acide alpha lipoïque**

### **1. Effet sur la concentration plasmatique en cholestérol**

Nos résultats révèlent, une variation significative du taux plasmatique en cholestérol chez les groupes  $\text{AlCl}_3$  (+50.53%),  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$  (-29.03%),  $\text{AlCl}_3+\text{NS}$  (-20.43%) et NS (-34.40) par rapport au groupe témoin (Tableau 11, Figure 26). Tandis qu'on enregistre un rétablissement par une diminution significative chez les groupes  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}$ ,  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$  et  $\text{AlCl}_3+\text{NS}$  comparativement au groupe  $\text{AlCl}_3$ .

### **2. Effet sur la concentration plasmatique en triglycérides et en HDL (High density lipoprotein)**

Les résultats présentés dans le Tableau 11 et par la Figure 26 illustrent une diminution significative des triglycérides chez le lot  $\text{AlCl}_3+\text{NS}$  par rapport au lot témoin. Aussi, selon nos résultats on remarque une diminution significative d'HDL chez le lot  $\text{AlCl}_3$  (-14.92%) comparativement au lot témoin.

Parallèlement, une amélioration par une augmentation significative du taux d'HDL est enregistrée chez les lots traités par les combinaisons  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}$ ,  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$  et  $\text{AlCl}_3+\text{NS}$  comparativement au lot  $\text{AlCl}_3$ .

### **3. Effet sur la concentration plasmatique en LDL (Low density lipoprotein)**

Les résultats de notre étude indiquent une augmentation significative de LDL chez les rats traités par  $\text{AlCl}_3$  (+ 37.25%) comparativement aux rats témoins. On enregistre aussi une différence significative comparant les groupes traités par les combinaisons  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$ ,  $\text{AlCl}_3+\text{NS}$  et NS au groupe témoin.

En revanche, ce taux est corrigé après supplémentation en NS et/ou en AAL. La comparaison avec le groupe  $\text{AlCl}_3$  révèlent une diminution significative chez les groupes  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}$ ,  $\text{AlCl}_3+\text{AAL}+\text{NS}$  et  $\text{AlCl}_3+\text{NS}$  (Tableau 11, Figure 26).

### **4. Effet sur la concentration plasmatique en VLDL (Very low density lipoprotein)**

L'analyse statistique des valeurs obtenues n'a montré aucune différence significative entre les six lots expérimentaux (Tableau 11, Figure 26).

**Tableau 11: Variation de la concentration plasmatique (mg/dl) en cholestérol, en triglycérides, en HDL, en LDL et en VLDL chez les rats témoins et les rats traités.**

Paramètres	Lots expérimentaux					
	T	AlCl <sub>3</sub>	AlCl <sub>3</sub> +AAL	AlCl <sub>3</sub> +AAL+NS	AlCl <sub>3</sub> +NS	NS
Cholestérol (mg/dl)	0.93±0.07	1.4±0.15**	0.86±0.11 <sup>##</sup>	0.66±0.12 <sup>**,#</sup>	0.74±0.11 <sup>**,#</sup>	0.61±0.1 <sup>**</sup>
%	-	+ 50.53	- 38.57	- 29.03, - 52.85	- 20.43, - 47.14	- 34.40
Triglycérides (mg/dl)	0.92±0.06	1±0.07	0.81±0.26	0.94±0.15	0.64±0.09 <sup>*,#</sup>	0.9±0.12
%	-	-	-	-	- 11.95, - 36	-
HDL (mg/dl)	0.67±0.05	0.57±0.041 <sup>*</sup>	0.64±0.06 <sup>#</sup>	0.65±0.063 <sup>#</sup>	0.62±0.045 <sup>#</sup>	0.71±0.09
%	-	- 14.92	+ 12.28	+ 14.03	+ 8.77	-
LDL (mg/dl)	0.51±0.1	0.7±0.11 <sup>*</sup>	0.45±0.13 <sup>#</sup>	0.3±0.08 <sup>*,##</sup>	0.36±0.07 <sup>**,#</sup>	0.31±0.1 <sup>**</sup>
%	-	+ 37.25	- 35.71	- 41.17, - 57.14	- 29.41, - 48.57	- 39.21
VLDL (mg/dl)	0.18±0.01	0.19±0.05	0.17±0.04	0.18±0.03	0.15±0.02	0.18±0.02
%	-	-	-	-	-	-

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

<sup>#</sup>p≤0.05 ; <sup>##</sup>p≤0.01 par comparaison avec les rats traités par AlCl<sub>3</sub>.

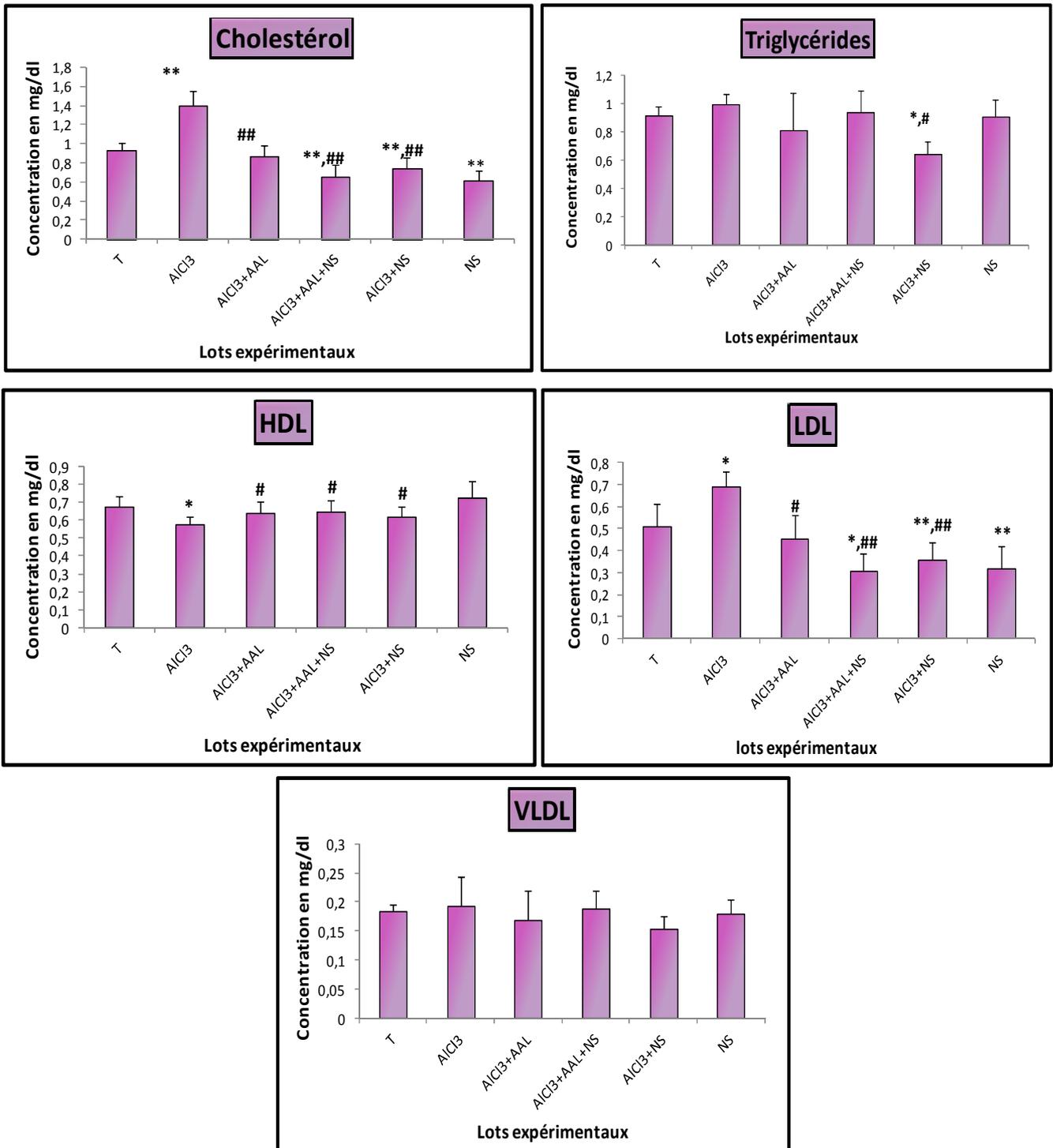


Figure 26: Variation de la concentration plasmatique en cholestérol, en triglycérides, en HDL, en LDL et en VLDL chez les rats témoins et les rats traités.

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

# $p \leq 0.05$  ; ## $p \leq 0.01$  par comparaison avec les rats traités par  $\text{AlCl}_3$ .

### ➤ Discussion

L'analyse des résultats obtenus montre des perturbations du profil lipidique chez les rats traités par  $\text{AlCl}_3$  comparant aux rats témoins. Ces perturbations sont la conséquence d'une lipolyse intense au niveau des adipocytes induit par l'activation de la lipoprotéine lipase hormonosensible. D'autre part, l'hypercholestérolémie observée dans la présente étude peut être aussi considérée comme le résultat de l'insulinorésistance ou bien de l'effet inhibiteur d'aluminium sur les récepteurs à LDL situé au niveau des tissus périphériques. Il peut être aussi lié à l'augmentation de la concentration en VLDL. Du même, l'hypertriglycéridémie observée est liée à l'augmentation de la concentration en VLDL. Plusieurs études (**El-Damardash, 2004; Mailloux *et al.*, 2011; Shrivastava, 2012**) ont également montré que l'intoxication aluminique induit une augmentation de la concentration plasmatique en cholestérol, en triglycérides, en LDL et en VLDL accompagnée d'une diminution de la concentration en HDL.

La quantité totale du cholestérol plasmatique dépend du taux d'excrétion biliaire (sous forme de cholestérol ou de sel biliaire) et du taux de synthèse hépatique. **El-Damardash, (2004)** suggère que l'hypercholestérolémie enregistrée chez des rats traités quotidiennement par une dose de 34mg/kg PC du chlorure d'aluminium pendant 30 jours, est fortement liée à l'augmentation de sa synthèse hépatique suite à une stimulation de l'hydroxy-méthyle-glutaryl-CoA (HMG-CoA enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol) par l'aluminium.

Les études rapportées par **Mailloux *et al.*, (2011)** prouvent que la perturbation du cycle de Krebs induit par l'aluminium, entraîne l'accumulation du citrate qui va être transporter vers le cytosol dans le quelle il se transforme sous l'influence des enzymes lipogeniques en acides gras. Ces derniers subit une estérification (liaison avec le glycérol) pour donner des TG ce qui augmente leurs taux plasmatique ainsi que le taux de leurs transporteurs (VLDL). Tandis que, **Newairy *et al.*, (2009)** ont rapporté que l'augmentation de la concentration en VLDL enregistrée peut être expliquée, d'une part par l'augmentation de leurs synthèse hépatique et d'autre part par un ralentissement de leurs catabolisme.

Au contraire, nous avons constaté chez les rats traités par le chlorure d'aluminium associé avec l'huile de nigelle et/ou l'acide alpha lipoïque une amélioration de la cholestérolémie et du taux plasmatique en HDL et en LDL, avec une amélioration partielle de la triglycéridémie et du taux plasmatique en VLDL. Ces effets sont dus soit suite à une réduction de l'absorption intestinale du cholestérol et/ou une augmentation de son excrétion biliaire. Ou bien, suite à une diminution de la synthèse des acides gras, une inhibition de l'acétyl CoA carboxylase et une augmentation du catabolisme des LDL. En accord avec nos résultats, un effet hypocholestérolémiant de nigelle ainsi que d'acide alpha lipoïque a été également observé au cours d'autres études effectuées sur des rats et des lapins (**Cakatay et al., 2005; Mahdy et Farrag, 2009; Yi et al., 2011; Shabana et al., 2012**).

**Malarkodi et Varalakshmi, (2003); Saad et al., (2010)** indiquent dans leurs études que l'effet préventif exercé par l'acide alpha lipoïque sur le profil lipidique est fortement corrélé à la diminution de l'estérification du cholestérol intracellulaire par l'acyle-CoA (cholesterol acyl transferase, ACAT). Ils montrent aussi, que l'AAL inhibe l'activité enzymatique de la HMG-CoA réductase et de la lipoprotéine lipases ce qui diminué la synthèse hépatique du cholestérol.

L'effet hypolipémiant de l'huile de nigelle est attribué aux molécules bioactives contenus dans les grains. Les études de **Mahdy et Farrag, (2009); Shabana et al., (2012)** ont rapporté que les flavonoïdes, les huiles essentielles (notamment la thymoquinone et la nigellone), les phytostérols et les acides gras polyinsaturés tel que le  $\beta$ -sitosterol peuvent agir comme inhibiteurs de certaines enzymes clés du métabolisme lipidique. De plus, **Ismail et al., (2010)** suggèrent que l'effet hypocholestérolémiant de la nigelle peut être aussi lié à l'action de la thymoquinone au niveau des gènes responsables de métabolisme du cholestérol en augmentant spécifiquement le taux des ARN<sub>m</sub> des récepteurs LDL et en diminuant celle de la HMG-CoA réductase. En effet, **Asgary et al., (2013)** ont suggéré que l'huile de nigelle peut agir sur les récepteurs LDL provoquant leur régulation (sensibilisation) ce qui mène vers une diminution du taux plasmatique en cholestérol chez les lapins hypercholestérimique et prévient l'athérosclérose.

## Chapitre VII: Stress oxydatif induit par le chlorure d'aluminium: Effets protecteurs de la supplémentation en huile de nigelle et/ou en acide alpha lipoïque

### 1. Effet sur le taux du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du GSH montre une diminution significative ( $P \leq 0.01$ ) de leur teneur au niveau du foie (-21.96%), des reins (-32.21%), du cœur (-27.82%), des testicules (-29.28%), du cerveau (-16.26%) et des GR (-32.84%) chez le lot  $AlCl_3$  comparativement au lot témoin.

Par contre, ces valeurs augmentent chez les lots  $AlCl_3$ +AAL,  $AlCl_3$ +AAL+NS et  $AlCl_3$ +NS par rapport au lot  $AlCl_3$ . Comparant le lot NS avec le lot témoin, on enregistre une variation significative de la teneur en GSH dans le cœur (+56.26%) (Tableau 12, Figure 27).

**Tableau 12: Variation de la teneur du glutathion réduit (nmol/mg de protéine) dans: le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

Paramètre	Les organes	Lots expérimentaux					
		T	$AlCl_3$	$AlCl_3$ +AAL	$AlCl_3$ +AAL+NS	$AlCl_3$ +NS	NS
GSH (nmol / mg prot)	foie	87.83±5.6	68.54±7.61**	79.93±9.84##	80.4±3.78#	80.77±6.55	89.6±12.25
	%	-	- 21.96	+ 16.61	+ 17.3	-	-
	Reins	50.17±1.14	34.01±7.42**	46.64±5.2#	48.73±4.35###	44.98±4.85#	50.51±8.16
	%	-	- 32.21	+ 37.13	+ 43.28	+ 32.25	-
	Cœur	53.41±3.42	38.55±1.73***	53.78±2.12####	52.47±1.03####	67.45±5.97**###	83.46±11.44**
	%	-	- 27.82	+ 39.50	+ 36.1	+ 26.28, + 74.96	+ 56.26
	Testicule	81.09±3.87	57.03±1.48***	82.27±9.58##	60.4±1.64***#	75.1±2.63*###	84.35±1.5
	%	-	- 29.28	+ 44.25	- 25.51, + 5.9	- 7.38, + 31.68	-
	Cerveau	106.73±4.29	89.37±3.55**	101.66±4.16##	105.24±3.03####	102.90±10.05#	111.76±6.31
	%	-	- 16.26	+ 13.75	+ 17.75	+ 15.13	-
	GR	24.78±0.52	16.64±0.3***	17.63±0.28**	22.71.810##	21.22±0.36	24.7±0.43
	%	-	- 32.84	- 28.85	+ 36.47	-	-

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  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  $AlCl_3$ .

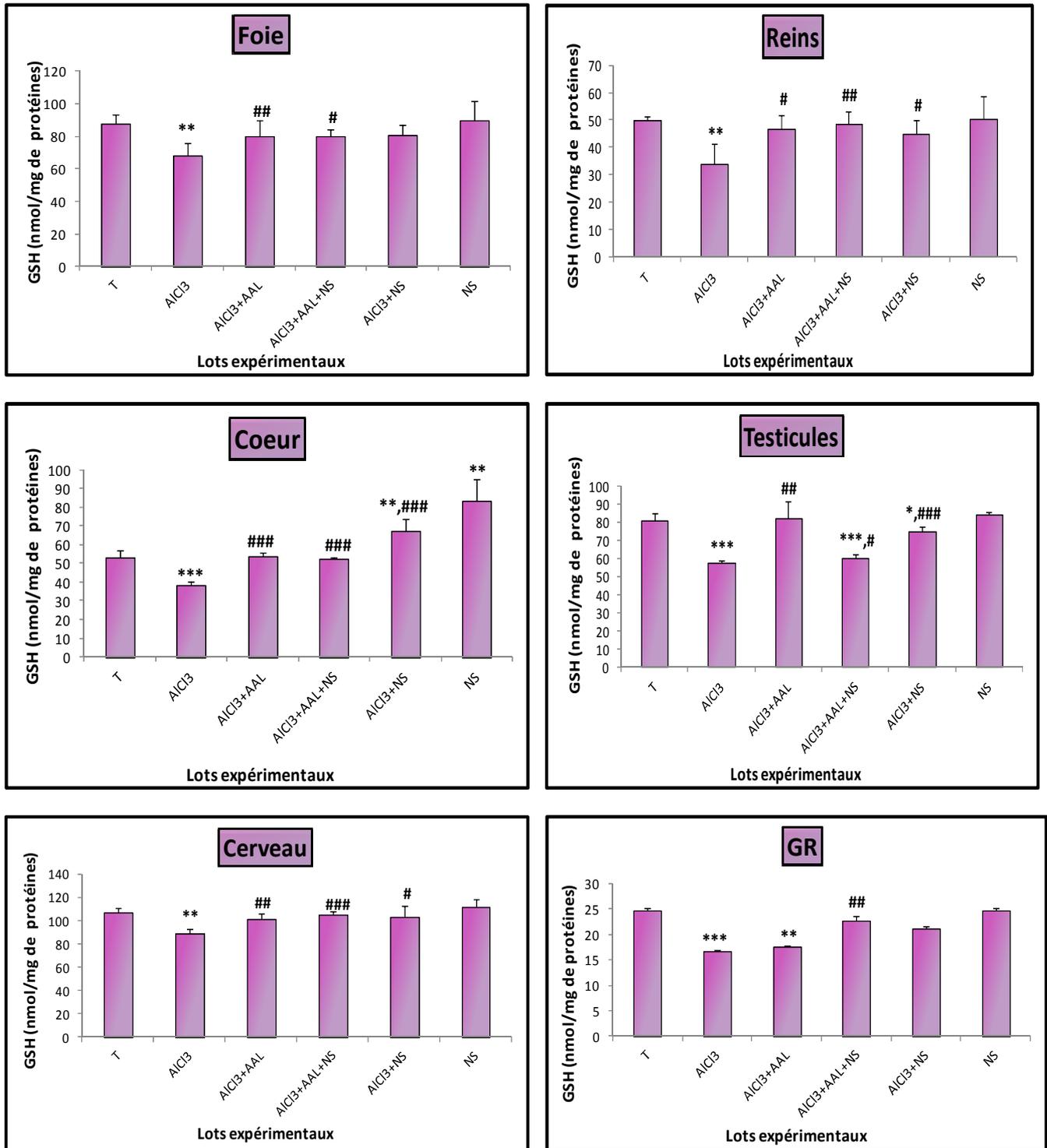


Figure 27: Variation de la teneur du glutathion réduit (GSH) dans le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  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  $\text{AlCl}_3$ .

## 2. Effet sur le taux de la malondialdéhyde (MDA)

D'après les résultats de notre étude (Tableau 13, Figure 28) on observe une augmentation significative ( $P \leq 0.05$ ) du taux de MDA au niveau du foie, des reins, du cœur, du cerveau et des GR comparant les rats traités par  $AlCl_3$  et les rats témoins.

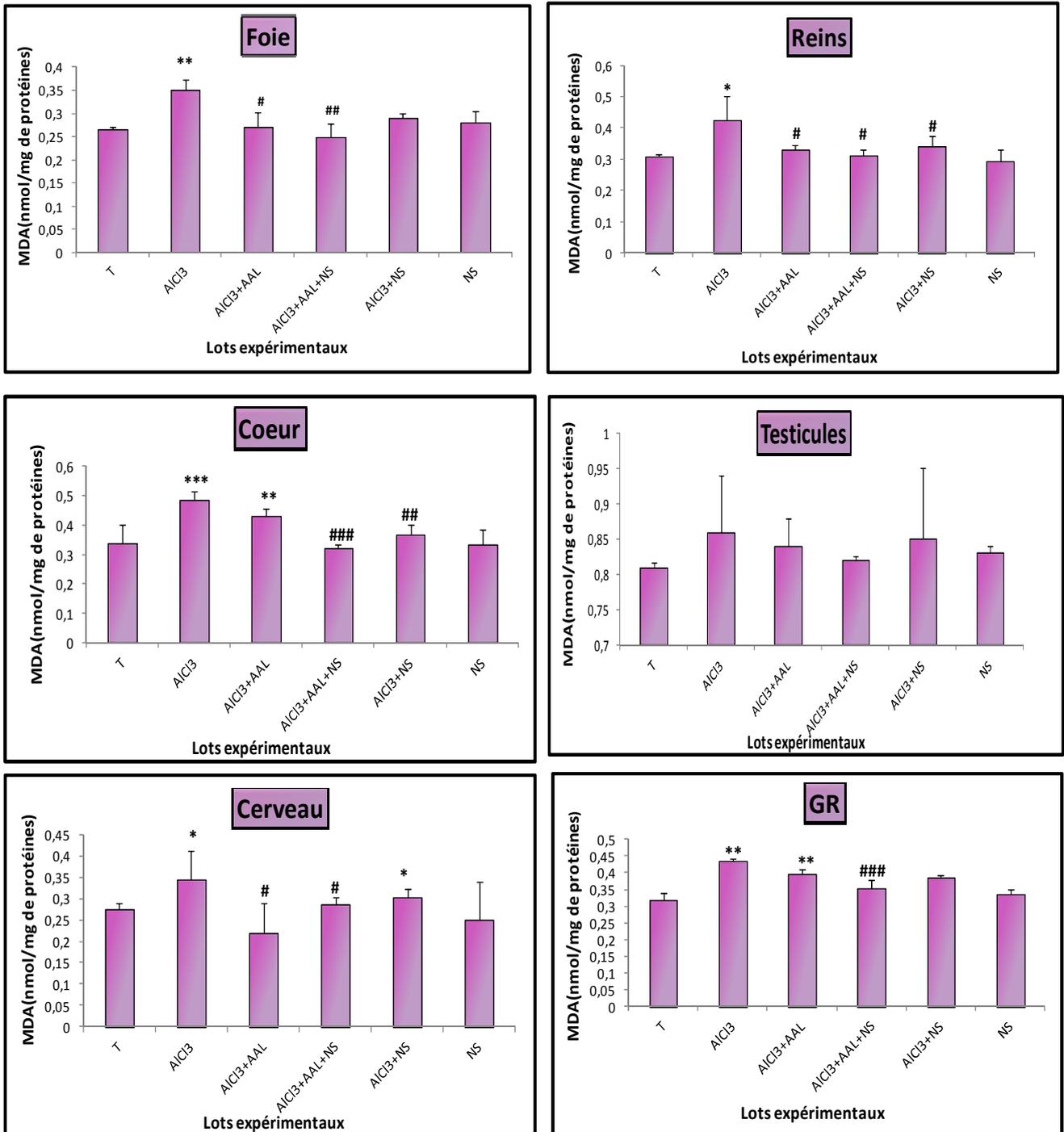
Par rapport aux rats traités par  $AlCl_3$  le traitement par les combinaisons ( $AlCl_3$ +AAL,  $AlCl_3$ +AAL+NS et  $AlCl_3$ +NS) entraîne un rétablissement par une diminution statistiquement significative du taux élevé de la malondialdéhyde dans le foie, les reins, le cœur, le cerveau et les GR.

**Tableau 13: Variation de la teneur de la malondialdéhyde (MDA) (nmol/mg de protéine) dans: le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

Paramètre	Les organes	Les lots expérimentaux					
		T	$AlCl_3$	$AlCl_3$ +AAL	$AlCl_3$ +AAL+NS	$AlCl_3$ +NS	NS
MDA (nmol / mg prot )	foie	0.263±0.003	0.353±0.02**	0.272±0.03 <sup>#</sup>	0.25±0.02 <sup>###</sup>	0.294±0.01	0.28±0.002
	%	-	+ 34.22	- 22.94	- 29.17	-	-
	Reins	0.305±0.01	0.425±0.07*	0.335±0.01 <sup>#</sup>	0.312±0.02 <sup>#</sup>	0.347±0.034 <sup>#</sup>	0.294±0.03
	%	-	+ 39.34	- 21.17	- 26.58	- 18.35	-
	Cœur	0.34±0.07	0.48±0.03***	0.432±0.025**	0.323±0.01 <sup>###</sup>	0.361±0.03 <sup>###</sup>	0.335±0.05
	%	-	+ 41.17	+ 27.05	- 32.70	- 24.8	-
	Testicule	0.812±0.07	0.865±0.08	0.843±0.04	0.827±0.006	0.852±0.1	0.836±0.01
	%	-	-	-	-	-	-
	Cerveau	0.277±0.01	0.345±0.06*	0.221±0.07 <sup>#</sup>	0.284±0.01 <sup>#</sup>	0.312±0.02*	0.257±0.09
	%	-	+ 24.54	- 35.94	- 17.68	+ 9.56	-
	GR	0.317±0.02	0.435±0.01**	0.404±0.01**	0.354±0.02 <sup>###</sup>	0.382±0.007	0.33±0.01
	%	-	+ 37.22	+ 27.44	- 18.62	-	-

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  par comparaison avec les rats témoins.

<sup>#</sup> $p \leq 0.05$  ; <sup>##</sup> $p \leq 0.01$  ; <sup>###</sup> $p \leq 0.001$  par comparaison avec les rats traités par  $AlCl_3$ .



**Figure 28: Variation de la teneur de la malondialdéhyde (MDA) dans le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  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  $AlCl_3$ .

### 3. Effet sur l'activité du glutathion peroxydase (GPx)

Les résultats illustrés dans le Tableau 14 et par la Figure 29 indiquent une diminution significative de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase chez le group  $AlCl_3$  comparativement au groupe témoin au niveau des organes étudiés ainsi qu'au niveau des GR. On observe également une augmentation significative de la GPx au niveau du cœur chez le groupe traité par la NS comparativement au groupe témoin.

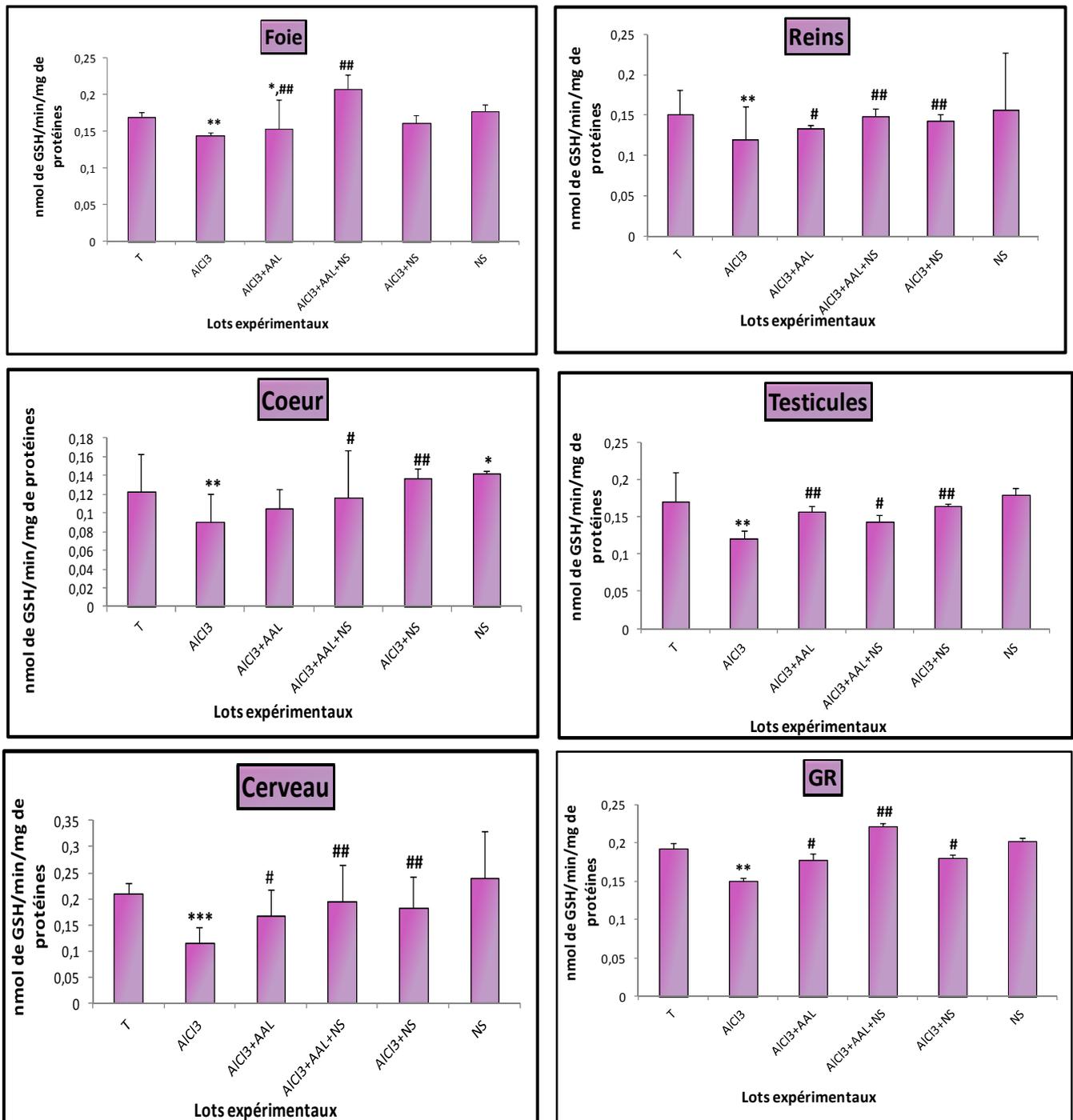
En revanche, l'administration aux rats de l'AAL et/ou la NS +  $AlCl_3$  entraîne une amélioration par augmentation de l'activité enzymatique du GPx dans le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les GR par rapport aux rats traités par  $AlCl_3$ .

**Tableau 14: Variation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) (nmol GSH/min/mg de protéine) dans : le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

Paramètre	Les organes	Lots expérimentaux					
		T	$AlCl_3$	$AlCl_3$ +AAL	$AlCl_3$ +AAL+NS	$AlCl_3$ +NS	NS
G Px (nmol GSH / min/ mg prot)	foie	0.17±0.006	0.145±0.003**	0.153±0.04*##	0.208±0.02##	0.162±0.01	0.177±0.01
	%	-	- 40.70	- 10, + 5.51	+ 43.44	-	-
	Reins	0.151±0.03	0.107±0.02**	0.134±0.04#	0.148±0.05##	0.143±0.08##	0.157±0.07
	%	-	- 29.13	+ 25.23	+ 38.31	+ 33.64	-
	Cœur	0.123±0.04	0.09±0.03**	0.105±0.02	0.117±0.05#	0.137±0.01##	0.142±0.003*
	%	-	- 26.82	-	+ 30	+ 52.22	+ 15.44
	Testicule	0.17±0.004	0.121±0.01**	0.157±0.007##	0.143±0.02#	0.164±0.04##	0.18±0.009
	%	-	- 28.82	+ 29.75	+ 18.18	+ 35.53	-
	Cerveau	0.209±0.02	0.116±0.03***	0.167±0.05#	0.194±0.07##	0.182±0.06##	0.24±0.09
	%	-	- 44.5	+ 43.96	+ 67.24	+ 56.9	-
	GR	0.193±0.07	0.15±0.004**	0.178±0.008#	0.221±0.005##	0.18±0.004#	0.202±0.004
	%	-	- 22.27	+ 18.66	+ 47.33	+ 20	-

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  par comparaison avec les rats témoins.

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



**Figure 29: Variation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) dans le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  par comparaison avec les rats témoins.

#  $p \leq 0.05$  ; ##  $p \leq 0.01$  par comparaison avec les rats traités par  $\text{AICl}_3$ .

#### 4. Effet sur l'activité de la catalase

L'administration du AlCl<sub>3</sub> à raison de 34 mg/Kg P.C induit une variation significative (P≤0.001) de l'activité catalase dans le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les GR comparant aux rats témoins.

Cependant, chez les groupes AlCl<sub>3</sub>+AAL, AlCl<sub>3</sub>+AAL+NS et AlCl<sub>3</sub>+NS on enregistre un rétablissement par augmentation de cette activité dans les organes étudiés ainsi que dans les GR par rapport au groupe AlCl<sub>3</sub> (Tableau 15, Figure 30).

**Tableau 15: Variation de l'activité enzymatique de la catalase (μmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dégrader/min/mg de protéine) dans : le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

Paramètre	Les organes	Lots expérimentaux					
		T	AlCl <sub>3</sub>	AlCl <sub>3</sub> +AAL	AlCl <sub>3</sub> +AAL+NS	AlCl <sub>3</sub> +NS	NS
Catalase (μ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> dégrader /min/mg de protéines)	foie	7.052±0.09	5.666±0.2*	6.81±0.06* <sup>#</sup>	6.945±0.19 <sup>#</sup>	6.851±0.2	7.037±0.12
	%	-	- 19.65	- 3.43, + 20.19	+ 22.57	-	-
	Reins	5.505±0.07	3.408±0.1***	4.7±0.2 <sup>#</sup>	4.971±0.09 <sup>###</sup>	4.917±0.06 <sup>###</sup>	5.155±0.15
	%	-	- 38.09	+ 37.91	+ 45.86	+ 44.27	-
	Cœur	6.841±0.09	4.628±0.08***	4.934±0.1*	5.775±0.12 <sup>###</sup>	5.837±0.15 <sup>###</sup>	5.962±0.2
	%	-	- 32.34	- 27.87	+ 24.78	+ 26.12	-
	Testicule	6.641±0.64	4.371±0.5***	6.477±0.3 <sup>###</sup>	6.532±0.2 <sup>###</sup>	6.457±0.4 <sup>###</sup>	6.841±0.09
	%	-	- 34.18	+ 48.18	+ 49.43	+ 47.72	-
	Cerveau	3.21±0.1	1.98±0.6***	3.126±0.5 <sup>#</sup>	3.165±0.2 <sup>###</sup>	3.177±0.15 <sup>###</sup>	3.242±0.9
	%	-	- 38.31	+ 57.87	+ 59.84	+ 60.45	-
	GR	1.862±0.01	1.56±0.05**	1.656±0.05	1.804±0.17	1.752±0.04	1.90±0.07
	%	-	- 16.21	-	-	-	-

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

<sup>#</sup> p ≤0.05 ; <sup>###</sup> p≤0.01 ; <sup>####</sup> p ≤0.001 par comparaison avec les rats traités par AlCl<sub>3</sub>.

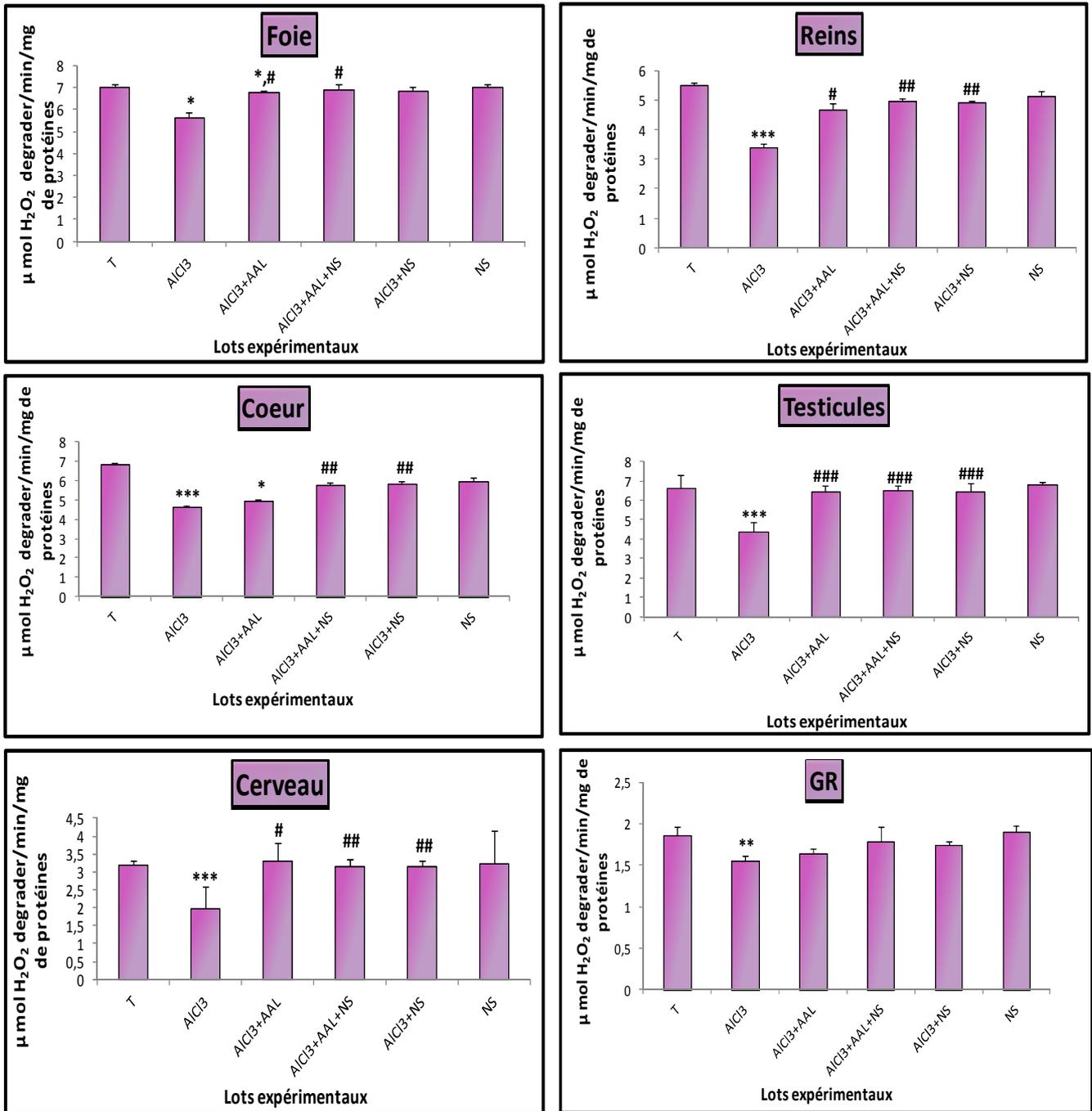


Figure 30: Variation de l'activité enzymatique de la catalase dans le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  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  $AlCl_3$ .

### 5. Effet sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD)

Comparant au groupe témoin, la détermination de l'activité enzymatique de la SOD (Tableau 16, Figure 31), chez le groupe  $AlCl_3$  révèle une diminution significative ( $P \leq 0.05$ ) dans le foie (-55.77%), les reins (-33.71%), le cœur (-75.15%), les testicules (-31.11%), le cerveau (-59.43%) et les GR (-70.65%). Elle révèle aussi, une variation significative chez les groupes  $AlCl_3$ +AAL,  $AlCl_3$ +AAL+NS dans le foie et les GR ainsi que chez le groupe  $AlCl_3$ +AAL dans le cerveau.

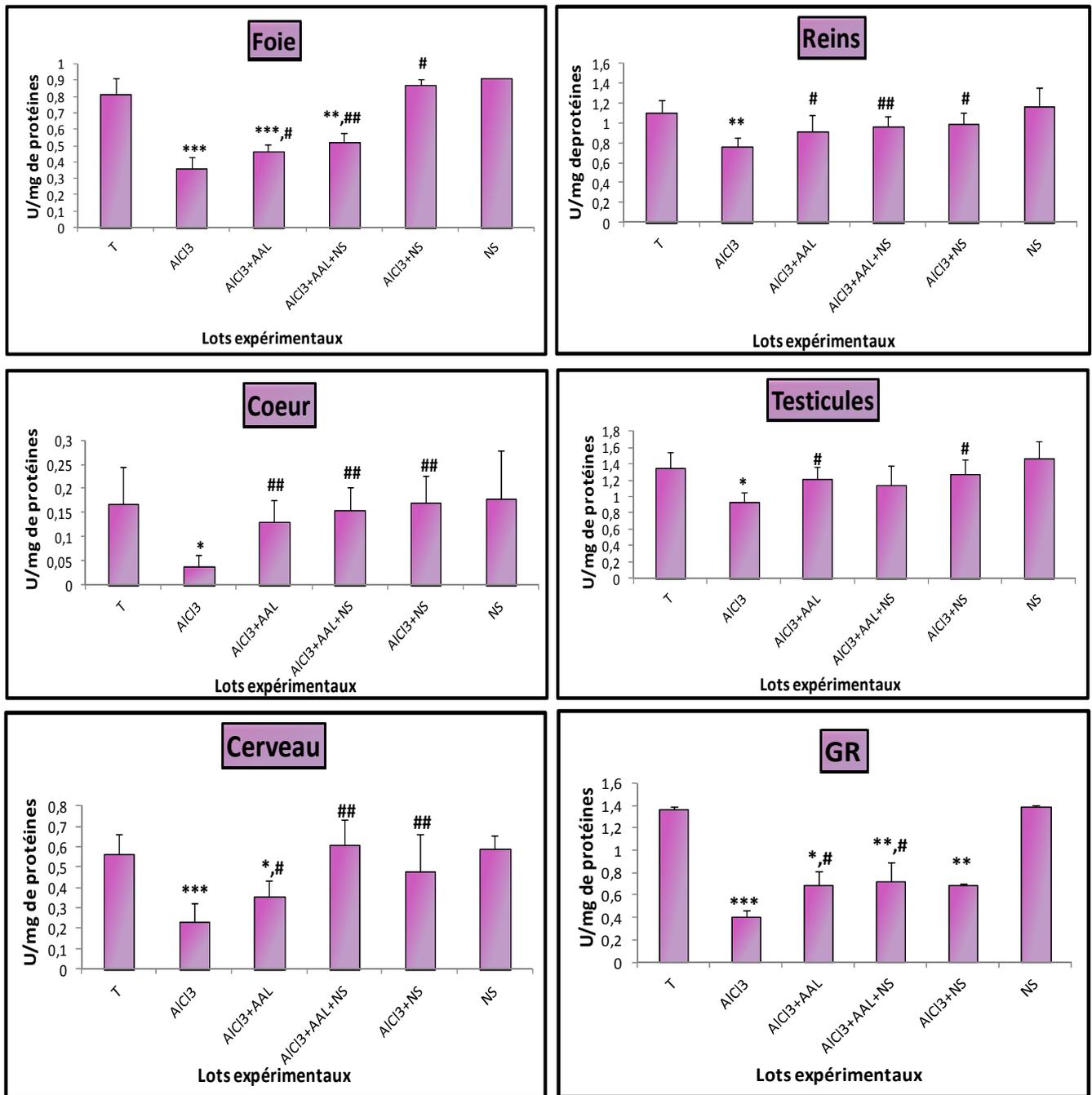
Par contre, la diminution de l'activité enzymatique de la SOD tissulaires et érythrocytaire est corrigée après le traitement des rats par les combinaisons ( $AlCl_3$ +AAL,  $AlCl_3$ +AAL+NS et  $AlCl_3$ +NS), nos résultats révèlent une augmentation significative de cette activité comparativement aux rats traités par  $AlCl_3$ .

**Tableau 16: Variation de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) (U/mg de protéines) dans: le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

Paramètre	Les organes	Lots expérimentaux					
		T	$AlCl_3$	$AlCl_3$ +AAL	$AlCl_3$ +AAL+NS	$AlCl_3$ +NS	NS
SOD (U/mg de protéines)	foie	0.814±0.09	0.36±0.06 <sup>***</sup>	0.46±0.04 <sup>***,#</sup>	0.513±0.05 <sup>*,###</sup>	0.872±0.03 <sup>#</sup>	0.911±0.03
	%	-	- 55.77	- 43.48, + 27.77	- 36.97, + 42.5	+ 142.22	-
	Reins	1.105±0.12	0.751±0.09 <sup>**</sup>	0.91±0.15 <sup>#</sup>	0.964±0.1 <sup>###</sup>	1±0.12 <sup>#</sup>	1.165±0.19
	%	-	- 33.71	+ 21.17	+ 28.36	+ 33.15	-
	Cœur	0.161±0.07	0.04±0.02 <sup>*</sup>	0.133±0.04 <sup>###</sup>	0.152±0.04 <sup>###</sup>	0.17±0.05 <sup>###</sup>	0.181±0.1
	%	-	- 75.15	+ 232.5	+ 280	+ 325	-
	Testicule	1.35±0.18	0.93±0.12 <sup>*</sup>	1.204±0.15 <sup>#</sup>	1.13±0.24	1.273±0.17 <sup>#</sup>	1.47±0.2
	%	-	- 31.11	+ 29.46	-	+ 36.88	-
	Cerveau	0.567±0.09	0.23±0.09 <sup>***</sup>	0.354±0.07 <sup>*,#</sup>	0.621±0.12 <sup>###</sup>	0.477±0.18 <sup>###</sup>	0.603±0.06
	%	-	- 59.43	- 37.56, + 53.91	+ 170	+ 107.39	-
	GR	1.363±0.02	0.4±0.06 <sup>***</sup>	0.912±0.11 <sup>*,#</sup>	0.821±0.17 <sup>*,#</sup>	0.7±0.01 <sup>**</sup>	1.410±0.01
	%	-	- 70.65	- 33.08, +128	- 39.76, +105.25	- 48.64	-

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  par comparaison avec les rats témoins.

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



**Figure 31: Variation de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) dans le foie, les reins, le cœur, les testicules, le cerveau et les globules rouges (GR) chez les rats témoins et les rats traités.**

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$  ; \*\*\*  $p \leq 0.001$  par comparaison avec les rats témoins.

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

## ➤ Discussion

La peroxydation lipidique (LPO) est le processus de la dégradation oxydative des acides gras polyinsaturés et son occurrence dans les membranes biologiques cause des changements dans la structure et la fonction membranaire. Elle cause une dépolarisation, une perturbation des lipides et une inhibition des enzymes membranaires. Module le transport des protéines et finalement cause la perte de l'intégrité de la membrane plasmique. Ceci explique la perturbation des activités transaminases et lactate déshydrogénase plasmique (données montrées précédemment) (**Flora et al., 2003; Sharma et al., 2007**). Le degré du LPO est mesuré en termes de malondialdéhyde (MDA, produit final de LPO). En effet, les taux élevés MDA sont des indices importantes de la toxicité et de la cancérogénicité de plusieurs xénobiotiques (**Abreo et al., 2004**).

L'augmentation de la peroxydation lipidique et des dommages oxydatifs provoque des perturbations remarquables dans l'activité des enzymes antioxydantes (GPx, Catalase, SOD) (**Prakash et Kumar, 2009; Shrivastava, 2012**). Ces derniers sont considérés comme la première ligne de la défense cellulaire contre les dommages oxydatifs. Elles empêchent l'induction d'un état du stress oxydant, maintiennent l'homéostasie des cellules et jouent un rôle important dans l'élimination des ERO. Les ERO peuvent être évaluées indirectement en mesurant les activités de ces enzymes (**Abreo et al., 2004; Nehru et Anand, 2005; Lukyanenko et al., 2013**).

Le glutathion réduit (GSH), un thiol endogène joue un rôle d'antioxydant. En outre, il est un réducteur physiologique responsable de maintenir le statut redox intracellulaire. Il joue aussi un rôle major dans la protection et la détoxification des composés prooxydants en agissant comme cosubstrat d'enzymes antioxydantes (**Mahieu et al., 2005; Nehru et Anand, 2005**).

Nos résultats révèlent une diminution significative de la teneur en glutathion au niveau des organes étudiés et des érythrocytes après administration du chlorure d'aluminium, cette baisse est le résultat de la diminution de la synthèse hépatique du glutathion. En effet, **Yousef et Salama, (2009)** ont trouvé des résultats similaires. Du même, **Viezeliene et al., (2011)** montrent que le traitement des souris par une injection intrapéritonéale du chlorure d'aluminium (25mg/kg PC) provoque une augmentation du glutathion oxydé (GSSG) et une diminution du glutathion réduit ainsi que de l'activité des enzymes GSH-dépendantes.

Des études récentes (**Newairy et al., 2009 ; Mailloux et al., 2011**) montrent que le chlorure d'aluminium a un effet inhibiteur sur l'activité glutamyl-cystéine synthétase, enzyme qui contrôle la biosynthèse du glutathion dans le foie. Il a aussi, un effet inhibiteur sur l'activité du glucose-6-phosphate déshydrogénase et du NADP-isocitrate déshydrogénase, enzyme impliquée dans la régénération du NADPH indispensable pour le renouvellement des molécules de glutathion. La diminution de la quantité du NADPH peut être aussi liée à l'hyperglycémie (le glucose utilisé par la voie des polyols consomme le NADPH).

D'autre part, la baisse du taux de GSH tissulaire et érythrocytaire pourrait être le résultat de la dégradation massive de ce tripeptide due à son rôle dans la détoxification des radicaux libres générés par l'aluminium, ces derniers réagissent avec une forte affinité aux groupements thiol (-SH) de la GSH (**Mahieu et al., 2005, 2009; Shrivastava, 2012**).

Les résultats de notre étude montrent aussi une augmentation du taux de malondialdéhyde (MDA) au niveau de tous les organes étudiés. Ceci témoigne l'installation d'un état de stress oxydatif chez les rats traités par le chlorure d'aluminium. Le niveau élevé de MDA pourrait être causé suite à une augmentation d'ions  $Fe^{+2}$  (liaison de l'Al sur la transferrine à la place de  $Fe^{+2}$ ) capables de générer les ERO (réaction de fenton) tel que le radical hydroxyle qui a son tour peut initier la peroxydation lipidique et/ou suite à l'inactivation des enzymes impliquées dans la défense antioxydante. Nos résultats concordent avec ceux de **Prakash et Kumar, (2009); Sharma et al., (2007); Wu et al., (2012); Lukyanenko et al., (2013). Flora et al., (2003)** montrent que le traitement oral des rats par le nitrate d'aluminium augmente la peroxydation lipidique au niveau tissulaire.

Ainsi, l'augmentation excessive des radicaux libres induit aussi une perturbation de l'activité de GPx, catalase et SOD dans les organes étudiés des rats traités par le chlorure d'aluminium comparativement aux rats témoins. La baisse de l'activité des enzymes antioxydantes pourrait signaler soit un état d'épuisement à la suite de surexploitation par un stress oxydatif, soit tout simplement une inhibition de leurs expressions et dans les deux cas, cette baisse indique un déséquilibre antioxydant et un état de stress oxydatif.

La diminution de l'activité de GPx, catalase et SOD pourrait être expliquée également par l'épuisement de sélénium, du zinc, du cuivre et de GSH, coenzymes nécessaire au bon fonctionnement des enzymes antioxydantes. Ces observations ont été confirmées par les travaux de **Nehru et Anand, (2005); Sharma *et al.*, (2007); Yousef et Salama, (2009); Zhu *et al.*, (2012)** qui ont également enregistré une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes suite à l'intoxication aluminique. Les études de **Guo *et al.*, (2009); Lukyanenko *et al.*, (2013)** ont rapporté que l'accumulation du chlorure d'aluminium inhibe l'absorption des oligoéléments, altère leur homéostasie et diminue leur capacité de liaison aux enzymes antioxydantes.

De plus de leurs effets bénéfiques sur les paramètres physiologiques, hématologiques et biochimiques l'huile de nigelle et l'acide alpha lipoïque exercent aussi des effets bénéfiques sur la variation des paramètres du stress oxydatif en augmentant les activités des enzymes antioxydantes (GPx, Catalase, SOD), en stimulant la production d'une importante quantité de GSH et en diminuant la peroxydation lipidique au niveau tissulaire et érythrocytaire. Plusieurs études (**Ilhan *et al.*, 2005; Mohamadin *et al.*, 2010; Awadalla, 2012; Krishnan et Muthukrishnan, 2012**), indiquent clairement l'effet protecteur de la nigelle vis-à-vis les effets cytotoxiques du stress oxydatif induit par différents xénobiotiques. D'autres recherches, ont montré aussi les effets antioxydants puissants de l'AAL dans la réduction de la peroxydation lipidique (**Prahalathan *et al.*, 2006; Sahin *et al.*, 2006; Moraes *et al.*, 2010; El-Beshbishy *et al.*, 2012**).

Les résultats enregistrés dans la présente étude, laissent suggérer que l'augmentation du taux de glutathion et de l'activité des enzymes antioxydantes sont traduites par la capacité de NS et AAL d'induire un effet scavenger vis-à-vis les radicaux libres produits par l'aluminium (réduction du stress oxydant), pour maintenir ainsi le taux normal de glutathion hépatique et des activités enzymatiques. La diminution du taux de MDA confirme ces suggestions. Il a été rapporté que l'activité anti-oxydante de nigelle ainsi que de l'acide alpha lipoïque est liée à leurs capacités de chélater les métaux lourds et les ions métalliques, de piéger les espèces réactives de l'oxygène, de régénérer les antioxydants endogènes (tels que la vitamine C, la vitamine E et le GSH) et de réparer par conséquent les dommages macromoléculaires au niveau cellulaires (**Kokilavani *et al.*, 2005; Amudah *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2013; Tayman *et al.*, 2013**).

Les travaux de recherche d'**Al-Saleh et al., (2006)** ainsi que d'**Awadalla, (2012)** ont montré que la NS présente une source importante de vitamines et d'oligoéléments qui sont des cofacteurs pour les enzymes antioxydantes. De plus, des études récentes ont montré que les activités antioxydantes efficaces de la NS sont attribuées à sa richesse en composés phénolique, alors que l'activité antioxydante d'AAL est attribuée à son groupement sulfhydryle (**Kokilavani et al., 2005; Morase et al., 2010**).

Selon des recherches antérieures réalisées sur des rats wistar pendant 70jours, **Shila et al., (2005)** montrent que l'acide alpha lipoïque (70 mg/kg PC par gavage) exerce leur effet antioxydant vis-à-vis le stress induit par l'arsenic (100ppm dans l'eau de boisson), en favorisant le captage cellulaire du glucose. Ce dernier, constitué le substrat pour la voie des pentoses phosphates ce qui augmente le taux cellulaire du NADPH et par conséquent augmente l'activité des enzymes antioxydantes telle que la catalase (régénération de ces enzymes par le NADPH provenant du voie des pentose phosphate).

De plus, **Abedel-Zaher et al., (2008); Winiarska et al., (2008)** ont constaté que l'AAL favorise la biosynthèse du glutathion réduit en augmentant l'absorption intestinale et le captage cellulaire de la cystéine. En outre, l'augmentation du taux de GSH conduit à l'augmentation de l'activité de la GPx.