



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Djilali Liabes de Sidi Bel Abbes
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie

Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du Diplôme de Master 2 en biologie
Spécialité : Biochimie de la nutrition

THÈME

Impact de l'Aluminium sur le bilan biochimique et l'architecture du foie chez les rats Wistars

Présenté Par :

- ❖ **Menadi Abderrezak**
- ❖ **Belgroune Belhadj**

Soutenu le: 25/06/2020

Devant le jury composé de :

Président : Pr BENALI Mohamed UDL Sidi Bel Abbes

Examineur: Dr MAI HICHEM MCA UDL Sidi Bel Abbes

Encadreur: Pr DEMMOUCHE Abbassia UDL Sidi Bel Abbes

Co-encadreur : Doctorante Melle BekhaddaHADjer UDL Sidi Bel Abbes

Année universitaire : 2019/2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

1. Remerciement

Je rends grâce à dieu le tout puissant qui m'a permis de mener à bien ce projet de fin d'études.

Je dédie ce mémoire fruit de mon long chemin d'étude :

A mon **père** qui m'a inculqué une bonne éducation, le chemin de la dignité et la voie de la sagesse.

A ma **mère**, qui m'éclairée mon chemin et qui m'a encouragé et soutenue tout au long de mes études.

Pour nous voir Qu'est-ce que nous allons devenir.

À mes adorables sœurs et frère et que Dieu les Protège, je les souhaite la réussite dans leur vie privée.

A tous mes amis de cœur : pour nos moment difficile, nos fous rires, nos soirées.

A mes amis plus proches

A mes collègues :,pour leur soutient durant les moments difficiles de mon travail,

Atout la promotion de **Biochimie de l'alimentation et santé** de l'année **2019-2020**.

A toute les personnes qui ont contribué de près ou de lion à la réalisation de ce travail.

Menadi Abderezak

Remerciements

Nous remercions ALLAH pour la force et le courage qu'il nous a donné pour mener à terme ce projet.

Table des matières

Remerciement	I.
Liste des figures	II
Liste des tableaux	III
Abréviations	Error! Bookmark not defined.IV
Résumé :	V
Abstract	VI
ملخص	VII
1. Introduction générale	1
Chapitre I : Aluminium	2
Problématique de l'aluminium dans l'environnement :	3
1. Généralité :	3
1.1. Présentation physico-chimique :	3
1.2. Utilisation :	4
1.3. Source d'exposition :	5
1.4. 2. Le devenir de l'aluminium dans l'organisme :	5
1.5. Distribution et élimination :	7
1.6. Excrétion	8
2. Principaux effets toxiques sur la santé humaine :	9
2.1. Neurotoxicité :	9
2.2. Génotoxicité :	10
2.3. Cancérogénicité :	10
2.4. Effets sur le tissu osseux :	11
2.5 Toxicité sur le développement :	12

Table des matières

2.6 Effets sur la fertilité :.....	12
2.7. Effet hématologique :.....	13
2.8. Effets cutanée :	13
Chapitre II : LE FOIE, ANATOMIE FONCTION ET PATHOLOGIE	14
1. Définition	15
2. Anatomie	15
2.1. Lobes :.....	16
2.2. Segments	16
2.3. Vascularisation	18
3. Les types cellulaires.....	19
4. Fonctions du foie	21
4.1. Fonctions métaboliques :	21
4.2. Fonctions d'épuration - détoxification.....	27
4.3. Fonction exocrine :	30
5. Les maladies du foie	32
Chapitre III : partie pratique.....	33
1. Objectif du travail.....	34
2. Matériels et méthodes	34
2.1. 1. Animaux et conditions d'élevage	34
2.2. 2. Répartition des lots expérimentaux :	35
2.3. 3. Préparation et modes d'administration des solutions	36
3. Étude des paramètres biométrique :	37
3.1. poids corporel (PC)	37
3.2. Dissection et prélèvement des fragments d'organes.....	37

Table des matières

3.3. Prélèvement des échantillons (sang et organe)	37
4. Examen histologique	38
4.1. fixation	38
4.2. Étude macroscopique :	39
4.3. Étude microscopique	41
Chapitre IV : Résultats et discussion	44
1. Résultats	44
1.1. Evolution du poids corporel,	44
1.2. Evolution du poids de l'organe	45
2. Analyse biochimique du foie :	46
2.1. Effet sur la glycémie	46
2.2. Bilan hépatique :	47
3. Etude histopathologique de parenchyme hépatique	49
DISCUSSION	52
CONCLUSION GÉNÉRALE	55
RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUES	56

■ ■ ■ Liste des figures

Liste des figures

Figure I-1.. Absorption quotidienne et distribution de l'aluminium dans l'organisme humain

Figure II-1L'appareil digestif humain.

Figure II 2.Lobes et Ligament du foie, Lobes droit et gauche visibles de la face antérieure ; lobes caudé et carré situés sous le lobe gauche visibles de la face postérieure

Figure II 3 : Segmentation hépatique

Figure II 4 : Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques

Figure II 8:Le métabolisme du fructose

Figure II 9: Métabolisme du galactose

Figure II 10:Schéma générale du métabolisme des lipoprotéines

Figure III1:Schémas générale sur le métabolisme des glucides, lipides et protéines au niveau du foie

Figure II 12:Cycle de l'urée

Figure II 13:Métabolisme de la bilirubine.

Figure II 14:Organisation histologique des différents types cellulaires hépatiques

Figure II 15:Voie de la néoglucogenèse, de la glycolyse et du cycle de Krebs.....

Figure II 16:Coupe histologique après coloration Hématoxyline- Eosine (H&E) d'un foie

Figure III 1 :cages d'élevage des rats, a l'animalerie local de l'université de Sidi bel Abbas

Figure III 2 : injection par voie intra-péritonéale

Figure. III 3: la pesé des rats

Figure. III 4Organes conservées dans les boites de prélèvements

Liste des figures

Figure. III 5 méthodes de parafinage

Figure. III 6 phase d'inclusion

Figure III 7. cassette qui contient les deux ovaires

Figure. III 8 série de section des blocs

Figure III 9 .Technique de coupage

Figure. III 10 phase de coloration

Figure. III 11 phase de montage et séchage

Figure III 12 : Evolution du poids corporelle des rats expérimentaux et témoins

Figure III 13 : observation microscopique du parenchyme hépatique d'un lot témoin coupé à 1 μ m coloré par l'H&E ordinaire G x 10

Figure III 14 : étude microscopique de parenchyme hépatique coupé à 1 μ m coloré par l'H&E ordinaire d'un groupe intoxiqué par l'AlCl₃ (10 mg/kg) avec une injection intra-péritonéale pendant 5j (G \times 40).

Figure III 15: étude microscopique de parenchyme ovarien coupé à 1 μ m coloré par l'H&E ordinaire d'un groupe pubères intoxiqué par l'AlCl₃ (10 mg/kg) avec une injection intra-péritonéale pendant 10 j (G \times 40).

Figure III 16: étude microscopique de parenchyme ovarien coupé à 1 μ m coloré par l'H&E ordinaire d'un groupe intoxiqué par l'AlCl₃ (10 mg/kg) avec une injection intra-péritonéale pendant 15j (G \times 40)

Liste des tableaux

Tableau 1. Formes de l'aluminium et propriétés au dépend du pH

Tableau 2: effets de chlorure d aluminium sur le poids de foie des rats expérimentaux

Liste des abréviations

Al :Aluminium

AlCl₃:Aluminumchloride

ALT: Alanine amino transferase

C : degré Celsius

Cm :centimètre

DL dose létale

G: gramme

PC : Poids Corporel

T:temoins

Résumé

Introduction. L'aluminium est un métal fort répandu dans la nature puisqu'il constitue environ 8 % de l'écorce terrestre. C'est un métal léger largement utilisé par l'homme. Il s'agit malheureusement d'un métal qui peut provoquer des effets toxiques pour la santé humaine notamment pour le système nerveux central et certains organes, il est capable de jouer un rôle important dans l'apparition et l'évolution de certaines maladies de dégénérescence. **Objectif :** La présente étude a pour but d'évaluer l'effet du chlorure d'aluminium sur la structure histologique hépatique et la variation des paramètres biochimiques. **Matériel et méthodes :** Les animaux ont été répartis en quatre groupes ; groupe témoin et 03 groupes expérimentaux avec 06 rats dans chaque groupe. L'aluminium a été administré aux rats femelles prés pubère et pubère (à raison de 10mg/kg PC) par voie intrapéritonéale pendant 5, 10 et 15 jours. Les paramètres mesurés sont ; poids corporel des rats, poids des organes, l'histologie du foie et les paramètres biochimiques (glycémie, TGO-TGP). **Résultats :** Une augmentation significative ($p=0,001$) du poids corporel chez les groupes intoxiqués au chlorure d'aluminium par rapport au témoin Ceci est dû au fait que l'aluminium a un effet anorexigène. Les groupes, I, II et III intoxiqués par le chlorure d'aluminium ont montré une augmentation significative du glucose sanguin, TGO, TGP proportionnelle à la durée de traitement en comparaison avec le témoin. Les résultats de l'étude histologiques ont montré la présence des altérations graves au niveau de parenchyme hépatique en comparaison avec le témoin avec l'apparition aussi de lésions cellulaires graves, infiltration des foyers inflammatoires et une dégénérescence tissulaire (nécrose). **Conclusion :** L'aluminium injecté aux rats sous forme de chlorure d'aluminium a des effets néfastes et perturbe la fonction hépatique via l'altération des hépatocytes. **Mots clé :** Aluminium, chlorure d'aluminium, rats wistar, parenchyme hépatique, histologie.

Abstract

Introduction. Aluminum is a metal widely used in nature since it constitutes about 8% of the Earth's crust. It is a light metal widely used by humans. It is unfortunately a metal which can cause toxic effects on human health, in particular for the central nervous system and certain organs, it is capable of playing an important role in the appearance and evolution of certain degenerative diseases. **Objective:** The purpose of this study is to assess the effect of aluminum chloride on the hepatic histological structure and the variation of biochemical parameters. **Materials and methods:** The animals were divided into four groups; control group and 03 experimental groups with 06 rats in each group. Aluminum was administered to female pubescent and pubescent rats (10 mg / kg bw) intraperitoneally for 5, 10 and 15 days. The measured parameters are; body weight of rats, organ weight, liver histology and biochemical parameters (blood sugar, TGO-TGP). **Results:** A significant increase ($p = 0.001$) in body weight in groups intoxicated with aluminum chloride compared to the control. This is due to the fact that aluminum has an anorectic effect. The groups, I, II and III intoxicated with aluminum chloride showed a significant increase in blood glucose, TGO, TGP proportional to the duration of treatment in comparison with the control. The results of the histological study showed the presence of serious alterations in the level of hepatic parenchyma in comparison with the control with the appearance also of serious cellular lesions, infiltration of the inflammatory foci and tissue degeneration (necrosis). **Conclusion:** The aluminum injected into rats in the form of aluminum chloride has harmful effects and disturbs liver function via the alteration of hepatocytes. **Key words:** Aluminium chloride, Wistar rats, hepatic parenchyma .histology

ملخص

يستخدم الألمنيوم عند نطاق واسع في صناعة العديد من المنتجات في حياتنا اليومية يدخل الألمنيوم الى جسم الانسان من خلال عدة منافذ ولسوء حظنا فقد اكدت العديد من الدراسات بانه معدن سام خاصة للجهاز العصبي المركزي دوره الهام في ظهور العديد من الامراض المستعصية

الهدف من هذه الدراسة معرفة مدى خطورة كلوريد الألمنيوم على البنية النسيجية الكبدية قمنا بالعمل التجريبي في المختبر على 20 من جردان باعطائهم حقنة وريدية يوميا

تمتقسيم هذه الحيوانات إلى أربع مجموعات

المجموعة الشاهدة

المجموعة المعرضة لكلوريد الألومنيوم (10 مجم / كجم من وزن الجسم) خلال 5 أيام، 10 أيام، 15 يوماً

تم قياس المعلمة التالية؛ الأوزان النسبية للفران، والأوزان المطلقة للأعضاء.

أظهرت النتائج تراجع كبير في وزن

الجسم في المجموعات المزودة بكلوريد الألومنيوم مقارنة بالمجموعة الشاهدة ويرجع ذلك إلى حقيقة أن الألمنيوم مله تأثير على الشهية بنسبة $(p = 0.001)$

كما اوضحت نتائج دراستنا ارتفاع ملحوظ في نسبة السكر في الدم والانزيمات الكبدية بالنسبة للمجموعات التي تعرضت للحقن بكلوريد الألمنيوم مقارنة بالمجموعة الشاهدة

فيما يتعلق بالأقسام النسيجية، أظهرت النتائج وجود تغييرات كبيرة على مستوى الأنسجة الكبدية مقارنة بالمجموعة الشاهدة. مع ظهور تلف كامل لخلايا الخطير، تسلا لبؤر الانتهاية وضمور الأنسجة

في الختام، نؤكد أن كلوريد الألمنيوم يعمل على تعطيل وظيفة الكبد عن طريق ضمير خلايا الكبد

الكلمات المفتاحية: الألمنيوم الجردان الكبد الأنسجة التشريح



Introduction Générale

Introduction générale

Le foie est la plus volumineux des glandes annexes du tube digestif. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale (**Bouchet ,1983**), Il a des fonctions métaboliques complexes indispensables à la vie (**Casing ,2008**). Essentiellement la production continue de bile et la mise en réserve les glucides sous la forme du glycogène et libère du glucose selon les besoins, et synthétise la plupart des protéines du plasma sanguine. (**Fawcett ,1997**).Le foie est notre plus grande usine chimique, il construit des molécules complexes à partir de substances simples absorbées par le tube digestif, il neutralise les toxines, il fabrique la bile qui aide à la digestion des graisses et élimine les toxines par les intestins , mais la capacité du foie à remplir ces fonctions est souvent compromise par de nombreuses substances auxquelles nous sommes exposés quotidiennement, notamment certains médicaments qui, lorsqu'ils sont pris en surdose et parfois introduits dans les limites de la marge thérapeutique, provoquent des lésions de l'organe .L'impact sur la santé des métaux lourds dépend de leur espèce chimique, de leur concentration, de leur biodisponibilité et de leur passage dans les chaînes alimentaires. Certains éléments n'ont aucun rôle dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme et sont directement toxiques, comme, l'aluminium donc l'exposition à l'Al est inévitable pour augmenter un risque potentiel pour les humains et les animaux (**Hewitt et Savory, 1990;Rengel, 2004**).L'aluminium est toxique aux fortes concentrations, et sa toxicité peut résulter de son accumulation au niveau des tissus. La persistance de l'aluminium dans certains tissus suggère que celui-ci peut se lier avidement aux constituants cellulaires. En effet, l'aluminium a été observé à l'intérieur du noyau et des lysosomes dans différents types cellulaires d'origine humaine et animale (**Stein et al. 1987**).

L'hépatotoxicité des métaux lourds y compris aluminium constitue une cause importante de maladies hépatiques. Celles-ci sont très diverses et recouvrent l'ensemble de la pathologie du foie. (**Larrey ,2009**).

La présente étude a pour but d'évaluer l'effet de l'exposition de l'aluminium sous forme du chlorure d'aluminium sur la structure histologique hépatique et la variation des paramètres biochimiques chez les rats wistar.

Chapitre I : Aluminium

Problématique de l'aluminium dans l'environnement :**1. Généralité :**

Les métaux se produisent naturellement dans l'environnement, mais dès la révolution industrielle, la distribution et la disponibilité des métaux aux systèmes biologiques ont augmenté significativement (Per M. Roos and All, 2006). Derrière ses larges applications réussies est ses propriétés chimiques extrêmement souples qui se prêteront à l'utilisation continue et variée d'Al à l'avenir conduit à des changements environnementaux (Atwood, D.A and All, 2000).

Cependant, l'apparition d'Al comme toxine environnementale n'a pas encore reçu l'identification sérieuse en toxicologie humaine (Christopher A and All, 2009).

L'aluminium a été découvert en 1808 par le chimiste anglais Davy. Il fallut attendre 1827 pour qu'un autre chimiste, Friedrich Wöhler, isole ce métal et mette en évidence ses propriétés physiques et chimiques.

1.1. Présentation physico-chimique :

L'aluminium se présente sous la forme Al^{3+} avec un numéro atomique de 13, il constitue le treizième élément de la classification de Mendeleïev. Sa masse atomique est de 26,98 et sa densité de 2,7. C'est un métal qui a un point de fusion à $660^{\circ}C$ et un point d'ébullition à $2467^{\circ}C$ avec une couleur gris-argenté et un aspect brillant. L'aluminium peut prendre plusieurs formes en solution, dépendantes du pH présenté en tableau n°1.

Tableau 1. Formes de l'aluminium et propriétés au dépend du pH (Anita et al. 2002).

PH	Propriétés et aspect
7,0	<input type="checkbox"/> Soluble quand il est hydrolysé <input type="checkbox"/> Existe en forme de $Al(OH)_3$ facilement redissoute <input type="checkbox"/> Précipité en solution de complexification
$\leq 6,0$	<input type="checkbox"/> Très soluble, <input type="checkbox"/> Sous forme hexahydraté $[Al(H_2O)_6]^{3+}$, <input type="checkbox"/> abrégé en Al^{3+} .
$\geq 7,5$	<input type="checkbox"/> Insoluble

1.2. Utilisation :

L'aluminium est un excellent matériau d'emballage, en raison de son innocuité, de son imperméabilité et de son opacité aux rayons ultraviolets. Il est surtout utilisé dans la fabrication de profilés laminés : cornières, profils en U, en double T, tubes de sections ronde ou rectangulaire, il est également utilisé dans les bâtiments :

- Sa légèreté permet d'alléger les structures et sa rigidité et sa facilité de mise en forme permettent des réalisations techniques performantes pour longtemps
- Ininflammable, non toxique au contact, non émetteur de poussière ni de vapeur, l'aluminium dans le bâtiment est un matériau sain et sûr
- L'aluminium est 100% recyclable.

1.3. Source d'exposition :

1.3.1. Source alimentaire :

La principale source d'aluminium trouverait son origine dans les denrées alimentaires. Les céréales et produits céréaliers, les légumes et boissons semblent être les principaux contributeurs (> 10 %) à l'ingestion d'aluminium alimentaire dans la population générale (EFSA, 2008).

D'importantes sources d'exposition non-alimentaires à l'aluminium sont les médicaments (par exemple les antiacides ou aspirine tamponnée) (Krewski, 2007) et les cosmétiques par voie cutanée (par exemple, les antisudorifiques) (Afssaps, 2011).

1.3.1. Source matériaux métalliques en contact avec les aliments :

Il se retrouve dans les matériaux en contact sous une forme relativement pure telle que les feuilles et barquettes jetables et aussi dans les cannettes de boissons. On le retrouve sous forme d'alliage dans des ustensiles de cuisine. En effet, l'étiquetage des emballages de feuilles aluminium avertit le consommateur de ne pas en faire usage avec des denrées acides et/ou salées.

1.3.2. 1.3.3. Sources sol et poussières :

- Présence de contaminants métalliques dans l'air
- Volume d'air inhalé par jour

1.4. 2. Le devenir de l'aluminium dans l'organisme :

1.4.1. Absorption et métabolisme du l'aluminium :

L'absorption digestive de l'aluminium est faible chez le sujet sain et elle est influencée par la présence d'aliments dans le tractus digestif : inférieure à 1 % chez le sujet à jeun, elle est d'environ 0,5 % lorsque le sel d'aluminium est administré peu de temps après une prise alimentaire (Lauwerys 2001). Plus de 95 % de l'aluminium reçu est immédiatement éliminé (Figure1).

1.4.2. Voie respiratoire :

La voie respiratoire est systématiquement décrite comme une voie mineure d'exposition à l'aluminium chez les sujets non exposés professionnellement (Priest et al., 1998). La fraction absorbée à partir du poumon serait de l'ordre de 1 à 3%. (Yokel and McNamara, 2001).

1.4.3. Voie orale :

L'absorption digestive de l'aluminium est faible chez le sujet sain et elle est influencée par la présence d'aliments dans le tractus digestif : inférieure à 1 % chez le sujet à jeun, elle est d'environ 0,5 % lorsque le sel d'aluminium est administré peu de temps après une prise alimentaire (Lauwerys 2001). Les principaux facteurs qui influencent l'absorption sont la solubilité, le pH et la forme chimique. Cependant, même si les coefficients d'absorption pourraient différer selon que l'aluminium provienne de l'eau, d'aliments ou de produits de santé (pansements gastriques et de médicaments anti-acides à base d'aluminium), l'absorption digestive reste dans toutes les études réalisées dans une fourchette de 0,01 à 1 %. Ainsi, l'absorption serait de 0,5-1 % pour le citrate d'aluminium, forme la plus soluble alors qu'elle serait de l'ordre de 0,01 % pour l'hydroxyde, presque insoluble (Dinman 2001). La biodisponibilité de l'aluminium présent dans l'eau potable et les aliments varie de 0,1 à 1%, elle peut être 10 à 100 fois plus faible pour les médicaments à forte dose selon (Stauber et al, 1998), (figure 1).

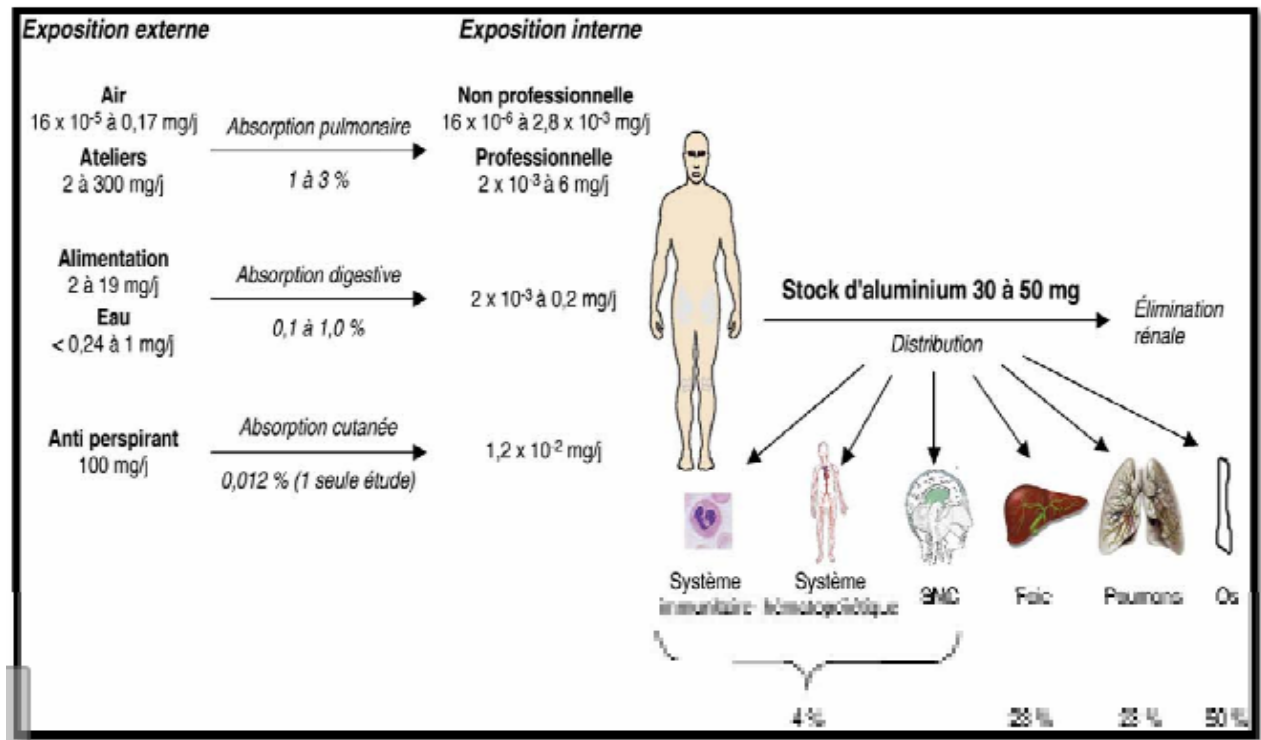


Figure 1 : Absorption quotidienne et distribution de l'aluminium dans l'organisme humain (Gourier-Frery et Frery, 2004).

1.5. Distribution et élimination :

La charge naturelle en aluminium chez le sujet sain varie de 30 à 50 mg (ATSDR 1999), et se répartit essentiellement dans l'os (de l'ordre de 50 %), le poumon (environ 25 %) et le foie (20 à 25 %). Le pourcentage restant se répartit dans les autres organes, notamment le système nerveux central et la rate. Les concentrations dans les tissus et notamment dans le poumon et le cerveau augmentent avec l'âge (ATSDR 1999).

La charge naturelle en aluminium chez le sujet sain varie de 30 à 50 mg (ATSDR 1999), et se répartit essentiellement dans l'os (de l'ordre de 50 %), le poumon (environ 25 %) et le foie (20 à 25 %). Le pourcentage restant se répartit dans les autres organes, notamment le système nerveux central et la rate. Les concentrations dans les tissus et notamment dans le poumon et le cerveau augmentent avec l'âge (ATSDR 1999).

Chez l'homme, la majorité de l'aluminium ingéré n'est pas absorbée et est retrouvée dans les fèces (> 95 %). La principale voie d'excrétion de l'aluminium absorbé c'est par voie urinaire (83 %). L'élimination urinaire chez les individus à fonction rénale normale est comprise entre 3 et 20 µg/L (Kaehny 1977, Valkonen et Aitio 1997, Lauwerys 2001).

1.6. Excrétion

Chez les humains, l'aluminium absorbé est excrété du corps par les reins. L'excrétion rénale est inefficace en raison de l'importante réabsorption de l'aluminium dans les tubes proximaux. (ATSDR 1999). Chez les individus ayant des reins en bonne santé, tout aluminium absorbé est éliminé du corps avant que des effets néfastes n'aient pu se produire.

Chez les patients atteints d'une dysfonction rénale, ou chez les personnes normales ayant une charge d'aluminium élevée, l'accumulation d'aluminium peut avoir des effets toxiques.

La plus grande partie de l'aluminium ingéré de toutes sources n'est pas absorbée et est principalement excrétée dans les fèces. Une population dont l'alimentation avait été riche en aluminium pendant une période prolongée excrétaient dans les fèces environ 99,9 % de la quantité ingérée; le reste est éliminée par l'excrétion par l'urine. Bien qu'une injection intraveineuse avec le marqueur radioactif de Al administré à un volontaire a démontré que seul un petit pourcentage de l'aluminium était excrété dans les fèces, chez le rat 60 % d'une dose intraveineuse d'aluminium était excrétée dans l'urine et 40 % dans les fèces; ceci suggère que, chez les humains, la voie d'excrétion varie avec la voie d'administration de l'aluminium et qu'il pourrait y avoir une différence dans la voie d'excrétion chez les humains et chez d'autres espèces. (Kaehny 1977).

Gardner et Gunn ont constaté des différences interindividuelles dans les taux d'excrétion de l'aluminium lors d'une étude pour laquelle quatre (04) sujets avaient diverses boissons enrichies d'aluminium. Pour un sujet, les taux d'excrétion ont été régulièrement supérieurs à ceux des trois (03) autres sujets. Chez six (06) hommes volontaires en bonne santé, il a également signalé entre les sujets une variabilité du métabolisme de l'aluminium suite à une injection intraveineuse de l'Al sous forme de citrate.

2. Principaux effet toxiques sur la santé humaine :

2.1. Neurotoxicité :

De nombreuses données expérimentales chez l'animal montrent que l'aluminium est neurotoxique, mais, des variations entre espèces existent (IPCS, 1997 ; EFSA, 2008 ; JECFA, 2007 et 2011).

L'absorption par inhalation de l'aluminium contenu dans les poussières des ateliers et les fumées de soudage a été mise en évidence dans des études toxico-cinétiques réalisées en milieu professionnel. Cette exposition professionnelle contribue à la charge en aluminium de l'organisme, et est donc susceptible, à priori, de se cumuler aux apports alimentaires pour produire d'éventuels effets systémiques, notamment sur le système nerveux central. Par ailleurs, des travaux ont montré que l'aluminium pouvait traverser l'épithéliome nasal et atteindre ainsi directement le cerveau par transport axonal (Perl et Good 1988).

D'après les travaux des différentes situations expérimentales ont été observé, comme les modifications de la performance dans divers tests neurocomportementaux, des perturbations des processus biochimiques, et des changements histo-pathologiques.

L'existence de changements histopathologies dans le cerveau a été signalée dans plusieurs études chez le rat, sur des périodes variant entre 21 jours et 1 an, après administration d'eau potable ou de nourriture, à laquelle ont été ajoutés des sels d'aluminium { $AlCl_3$, AlF_3 ou $C_6H_5AlO_7$ (citrate d'Al)}, à des doses variables. Les observations suivantes ont été constatées :

- Dans certains cas, une vacuolisation cytoplasmique, un gonflement des astrocytes, ainsi qu'une vacuolisation nucléaire des neurones et des inclusions dans le parenchyme du cerveau ;
- Dans d'autres études, une dégénérescence neuronale multifocale, des neurones anormaux et endommagés, ainsi qu'une diminution de la densité neuronale dans certaines régions du cerveau (cortex cérébral, région subcorticale, hippocampe et base du cerveau) ;

- Une déformation, une vacuolisation des noyaux ainsi qu'une dégénérescence neurocellulaire dans l'hippocampe chez des rats, dégénérescence toutefois distincte de celle de la maladie d'Alzheimer (Somova, 1997).

Il a été postulé que les effets neuropathologies observés dans certaines de ces études pouvaient résulter de la biodisponibilité accrue de l'aluminium administré sous forme de citrate et de fluorure (ATSDR, 1999).

Lésions neurologiques évocatrices de maladie d'Alzheimer : Les études qui ont examiné le cerveau de sujets atteints d'encéphalopathie aluminique signalent l'existence de concentrations élevées en aluminium dans le tissu cérébral mais n'apportent pas d'information sur la présence de lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer : plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires (Mc Dermot 1978 ; Alfrey 1976).

2.2. Génotoxicité :

L'ion aluminium (Al^{3+}) est connu pour interagir avec l'ADN in vitro (WHO, 1997 ; ATSDR, 2008 ; IAI, 2007). Les effets comprennent un « cross-linking » entre les protéines chromosomiques et l'ADN (WHO, 1997). Tout comme d'autres agents produisant des liaisons cross-Link entre protéines et ADN, l'ion Al^{3+} a été montré être clastogène in vitro et in vivo et diminuer la division cellulaire dans les cellules de mammifères et de plantes.

Des aberrations chromosomiques et des micronoyaux ont été induits dans des cellules de mammifères in vitro indiquant tant une activité clastogène qu'anagènes (EFSA, 2008). Des études ont montré qu'un stress oxydatif pouvait être un mécanisme possible d'induction de lésions à l'ADN par l'ion Al^{3+} (Banasik et al., 2005 ; Lankoff et al., 2006).

L'ion Al^{3+} a été démontré promouvoir la formation d'espèces réactives à l'oxygène (reactiveoxygenspecies – ROS) induites par le fer (Zatta et al., 2002 ; Yousef, 2004).

2.3. Cancérogénicité :

Des études épidémiologiques de populations exposées professionnellement ont suggéré une association entre l'exposition par inhalation à des poussières d'aluminium et à des composés

d'aluminium durant la production et la transformation et des cancers chez l'homme (ATSDR, 2008 ; IAI, 2007).

Le potentiel cancérigène de certains sels d'aluminium a été investigué dans un nombre limité d'études sur animaux (WHO, 1997 ; ATSDR, 1999 ; IAI, 2007).

2.4. Effets sur le tissu osseux :

Le squelette, représentant le site principal de dépôt de l'aluminium, constitue un réservoir de rélargie, à partir duquel ce dernier sera progressivement libéré dans la circulation. Un dépôt excessif d'aluminium au sein du squelette peut conduire à l'instauration d'un syndrome, communément appelé « aluminum-induced bonedisease » ou AIBD, qui présente chez l'homme deux types d'expressions histologiques (Fournier et al, 1997) : Il apparaît clairement que l'administration d'aluminium à des animaux normaux et urémiques engendre des lésions ostéomalaciques similaires à celles observées chez l'homme (IPCS, 1997) : les premières observations ont été réalisées chez le rat exposé à l'aluminium (Ellis, 1979), et par la suite, chez le chien et le porc (Sedman, 1987).

Apparition d'ABD (Adynamic bonedisease) dans l'os cortical et d'OM dans l'os trabéculaire chez des rats exposés à l'aluminium (Goodman, 1985).

Il convient cependant de remarquer que dans certaines circonstances, l'aluminium n'altère pas la formation de l'os et peut, en fait, stimuler à la fois la formation de la matrice et la minéralisation. L'administration de faibles doses d'aluminium chez le chien conduit à une diminution de la résorption osseuse et du nombre d'ostéoblastes, témoins d'un faible renouvellement du tissu osseux. Cependant, à fortes doses, l'aluminium stimule le dépôt, entraînant une augmentation du volume osseux (Quarles, 1988).

L'administration parentérale d'aluminium entraîne des changements pathologiques, au niveau du tissu osseux, qui sont dose-dépendants, à peine perceptibles à faibles doses, mais prononcés ou sévères à fortes doses (Goodman, 1986).

2.5. Toxicité sur le développement :

Le potentiel de l'aluminium d'induire des effets embryologiques et tératogènes a été démontré chez des ratteS ayant reçu des injections intra péritonéales de 0, 75, 100 ou 200 mg de chlorure d'aluminium/kg pc/j aux jours 9-13 ou 14-18 de gestation (0, 15, 20 ou 40 mg Al/kg pc/j). Toutefois, après administration orale, des malformations congénitales (fentes palatines) ont été rapportées dans une seule étude chez la souris après gavage à une dose de 627 mg de lactate d'aluminium/kg pc/j.

Les études de toxicité développementales disponibles incluent deux études impliquant l'administration de chlorure d'aluminium par gavage chez des ratteS gestantes (JECFA, 2011). Ces études apportent des preuves de fœtotoxicité, mais il n'était pas clair si les observations étaient secondaires ou pas à la toxicité maternelle. Il n'y avait pas d'effet sur le résultat de la gestation dans une étude de toxicité développementale avec du chlorure basique d'aluminium.

2.6. Effets sur la fertilité :

Plusieurs études ont été réalisées concernant la toxicité pour la reproduction et le développement de composés d'aluminium (IPCS, 1997 ; EFSA, 2008 ; JECFA, 2007 et 2011 ; GR, 2010). Deux études sur des souris mâles utilisant soit une administration par voie intrapéritonéale ou par voie sous-cutanée de nitrate ou chlorure d'aluminium ont clairement démontré la capacité de l'aluminium de produire une toxicité au niveau des testicules, une diminution de la qualité du sperme et une diminution de la fertilité chez les souris mâles. Seulement deux études sont disponibles sur la toxicité pour la reproduction chez les femelles. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été observé chez des ratteS après exposition par gavage ou via l'eau de boisson pendant deux semaines avant l'accouplement et durant la gestation à du nitrate d'aluminium.

Les nouvelles études de toxicité pour la reproduction sur plusieurs générations réalisées avec du sulfate d'aluminium ou du sulfate ammonium d'aluminium sur des rats via l'eau de boisson n'ont pas fourni de preuve de toxicité pour la reproduction (JECFA, 2011). Les effets majeurs sur le développement observé dans les 2 études étaient un délai de maturation des jeunes femelles, une diminution du gain de poids corporel et des changements au niveau du

poids de certains organes. Ces effets sont probablement liés à la diminution des fluides maternels et de consommation alimentaire et ne seraient donc pas un effet direct de l'aluminium. Aucun effet sur l'activité motrice ou la capacité d'apprentissage n'a été observé dans ces études.

Une étude réalisée chez la femelle rat, exposée au lactate d'aluminium (250 mg/Al/kg G515), a mis en évidence une irrégularité du cycle œstral (Agarwal, 1996)

2.7. Effet hématologique :

Certaines études effectuées sur des animaux ont signalé que l'aluminium en tant que facteur exogène est responsable de signes d'anémie très développées (Zamam et al., 1993 ; Fulton et Jeffery, 1994). il a été signalé aussi que l'Al conduit une anémie microcytaire (Kaiser et al., 1984), ou une anémie macrocytaire hypochrome (Drueke et al., 1996). l'aluminium peut indirectement inhiber l'érythropoïèse chez des patients hémodialysés qui présentent alors des anémies (Abreo et al., 1990).

2.8. Effets cutanée :

Chez l'animal, l'application de chlorure d'Al et de nitrate d'Al pendant 5 jours induit des dommages de la peau (hyperplasie, micro abcès, infiltration par des cellules inflammatoires, et ulcération). L'application d'autres formes d'Al n'a induit aucun effet néfaste, montrant l'importance de la forme chimique utilisée (Lansdown, 1973).

Chez l'animal, l'injection intra péritonéale de chlorure d'Al favorise l'apparition d'aberrations chromosomiques chez la souris (Manna and Das, 1972) et le rat (Wedrychowski et al., 1989)



**Chapitre II : LE FOIE, ANATOMIE FONCTION ET
PATHOLOGIE**

1. Définition

Le foie est l'un des organes les plus importants pour le bon fonctionnement de l'organisme.

Il assure plusieurs fonctions métaboliques et régulatrices en plus d'être une partie vitale du système digestif. Le mot grec pour foie est « hepar » c'est pourquoi les mots médicaux associés au foie commencent souvent par « hépato » ou « hépatique ». Les Grecs considéraient que le foie était le siège des émotions. Ils pratiquaient « l'hépatoscopie » au cours de laquelle on sacrifiait des bœufs ou des chèvres pour examiner leur foie afin de déterminer la réussite ou l'échec de leurs campagnes militaires. Les Grecs considéraient donc le foie comme l'organe le plus étroitement en contact avec les divinités.

2. Anatomie

Le Foie est un des organes les plus volumineux du corps humain, pouvant peser jusqu'à 1,5 kilogramme (kg). Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes. Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit. Il fait partie de l'appareil digestif (OrianaCiacio, Denis Castaing, 2015) (Gérard Abadjian, 2015). Il a des fonctions métaboliques complexes indispensables à la vie (Casing, 2008).

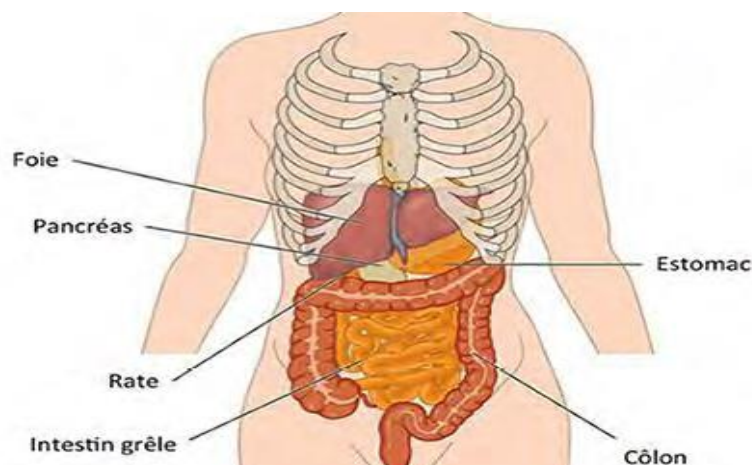


Figure 1. L'appareil digestif humain (OrianaCiacio, Denis Castaing, 2015)

2.1. Lobes :

Le foie se compose de 2 lobes principaux, le lobe droit, le plus grand des deux, et le lobe gauche, plus petit. Entre ces deux parties majeures, se trouvent le lobe carré, et le lobe caudé (aussi appelé lobe de Spiegel). Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent des canaux biliaires majeurs. Les lobes droit et gauche sont séparés par une bande de tissu appelée ligament falciforme, ou ligament large, qui aide à maintenir le foie fixé au diaphragme. Une couche de tissu conjonctif, appelée capsule de Glisson ou simplement capsule, le recouvre (OrianaCiacio, DenisCastaing.2015)

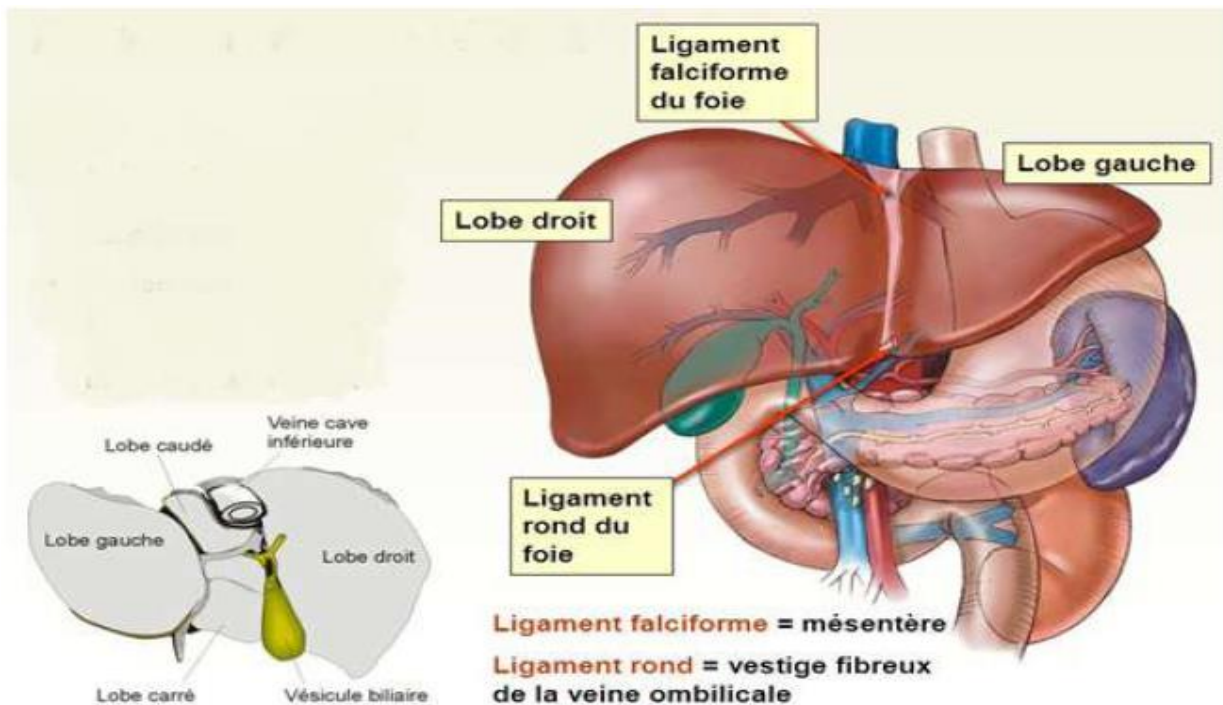


Figure 2. Lobes et Ligament du foie, Lobes droit et gauche visibles de la face antérieure ; lobes caudé et carré situés sous le lobe gauche visibles de la face postérieure

(D'après *Anatomie et physiologie du foie. cancer.ca. [En ligne]*.)

2.2. Segments

Chaque lobe du foie est divisé en 8 segments en segments hépatiques délimités par des cloisons fibreuses qui vont le diviser en unités fonctionnelles plus petites, appelées espaces

porte ou lobules. Chaque segment possède son propre système de vascularisation et de drainage biliaire :

- Le segment 1 correspond au lobe caudé et à la partie du foie en avant de la veine cave.
- Le segment 2 correspondant au secteur postérieur gauche.
- Les segments 3 et 4 constituant le secteur antérieur gauche, et siégeant l'un à gauche (segment 3) et l'autre à droite (segment 4) de la fissure ombilicale et du ligament rond.
- Le segment 5 correspondant à la partie inférieure et le segment 8 à la partie supérieure du secteur antérieur droit.
- Le segment 6 correspondant à la partie inférieure et le segment 7 à la partie supérieure du secteur postérieur droit (**Couinaud C; 1993**).

Ainsi, le foie gauche est constitué des segments 4, 3 et 2, et le foie droit des segments 8, 7, 6 et 5 (Malarkey, Johnson et al. 2005). *Figure 3*

Le segment I ne serait que la partie gauche d'un secteur dorsal, correspondant à toute la partie du foie située en avant de la veine cave. Ce secteur dorsal comprendrait un neuvième segment situé à droite et juste en avant de la veine cave (**Couinaud, C, 1981**).

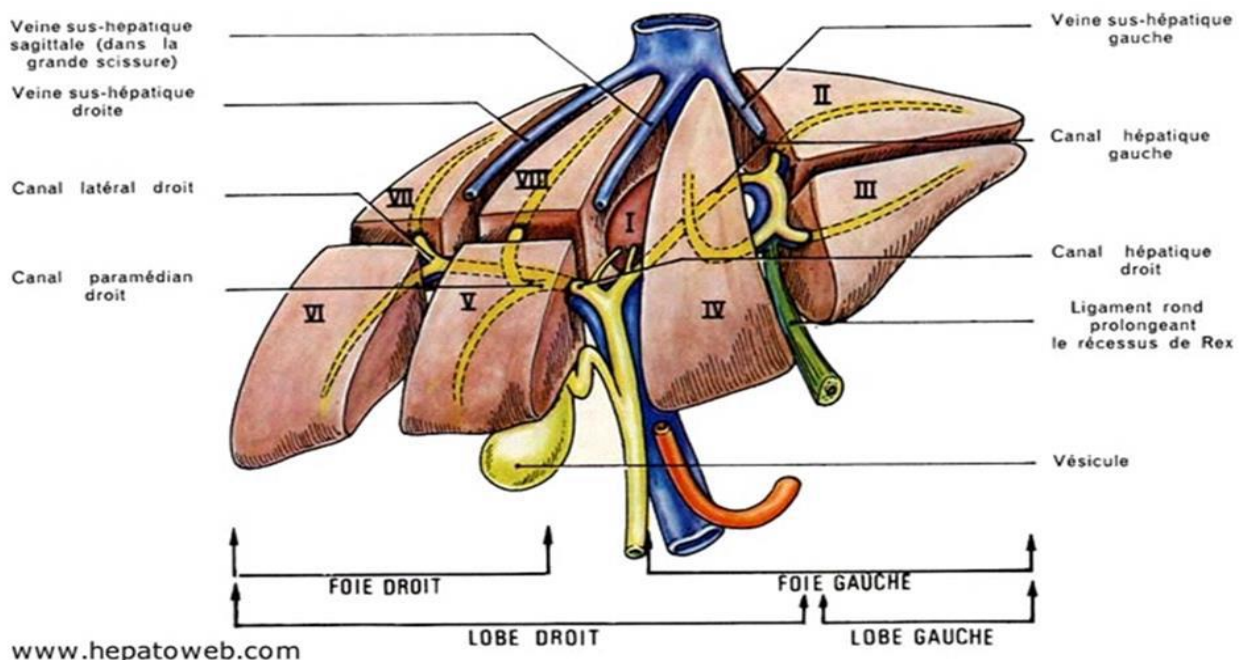


Figure 3 : Segmentation hépatique (D'après Frexinos, 1988)

2.3. Vascularisation

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain à 75 % par du sang veineux via la veine porte qui draine la totalité du sang revenant du tube digestif et de la rate. Cela joue un rôle majeur dans sa fonction d'épurateur car cette configuration permet au foie de filtrer 100 % du contenu absorbé par le tube digestif en dehors de certains lipides qui passent par le système lymphatique.

Il est également vascularisé à 25 % par du sang artériel oxygéné via l'artère hépatique qui est une branche du tronc cœliaque. Le foie reçoit alors 27 % du débit cardiaque soit 1,35L/min.

Il contient 60 % d'hépatocytes qui sont des cellules hépatiques épithéliales et 40 % de cellules de Kupffer qui sont des macrophages spécifiques du foie. Il s'organise en lobules hépatiques qui forment des unités fonctionnelles. Ces unités se composent d'une veine centrale hépatique et de six espaces portes eux même composés d'un canal biliaire, d'une artère hépatique et d'une branche de la veine porte. **Figure 4**

Les échanges se font via les capillaires sinusoïdes au contact des hépatocytes avec le sang qui est drainé de façon centripète vers la veine hépatique Centro lobulaire et la bile qui progresse en sens inverse vers les canaux biliaires. L'ensemble du sang est alors drainé par trois veines sus hépatiques qui se drainent dans la veine cave inférieure juste en amont de l'oreillette droite.

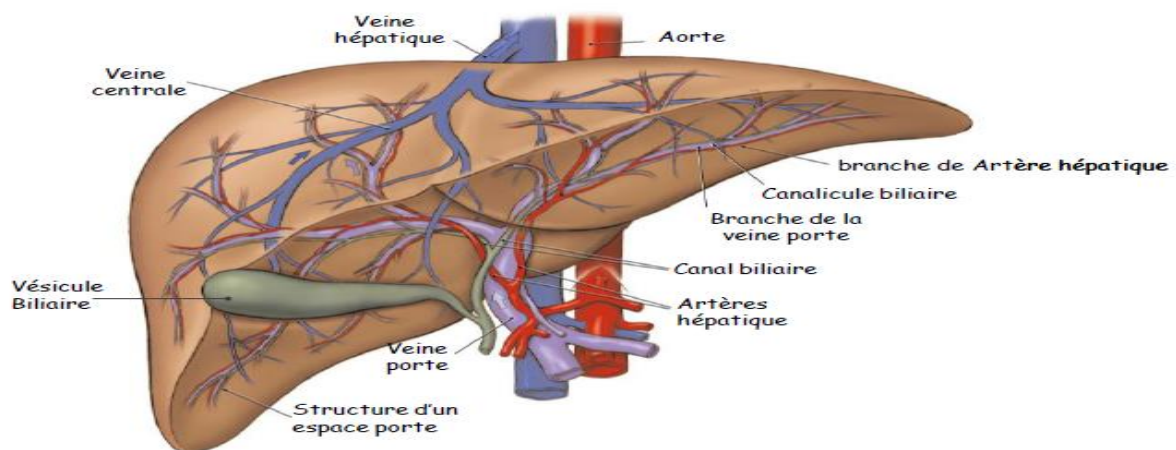


Figure 4 : Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques(*Webmaster 1*)

3. Les types cellulaires

Le foie est composé d'au moins six (06) types de cellules qui sont à côté des hépatocytes, les cellules endothéliales, épithéliales biliaires, de Kupffer, les cellules de Ito et les pit cells. Ces cellules interagissent et coopèrent à la réalisation de nombreuses fonctions métaboliques et de transport. C'est également une interaction entre les cellules de Kupffer (principalement) et les cellules d'Ito qui semble être l'élément déterminant du développement des fibroses hépatiques (Figure 6).

3.1 Les hépatocytes : Ils représentent environ 70 % des cellules hépatiques. Ils sont à l'origine des principaux métabolismes intra-hépatiques comme la synthèse des protéines plasmatiques, la sécrétion de la bile ou le métabolisme de nombreux composés endogènes ou exogènes (médicaments notamment) Figure 5.

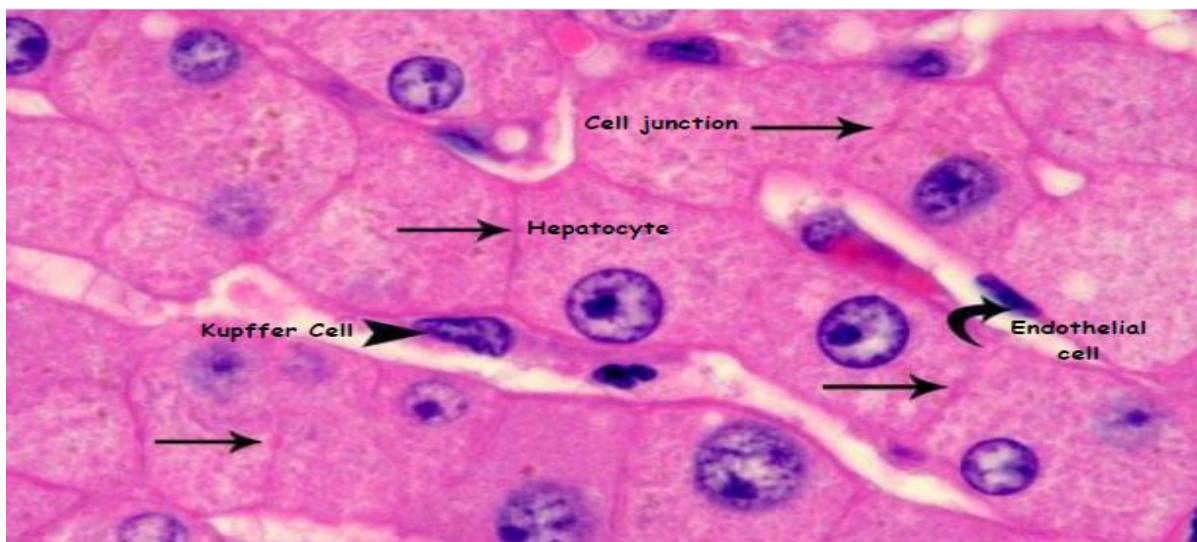


Figure 5 : Coupe histologique après coloration Hématoxyline- Eosine (H&E) d'un foie humain normal.

3.2 Les cellules épithéliales biliaires : Ces cellules bordent les canaux biliaires intra-hépatiques. Certaines d'entre elles forment, avec les hépatocytes, le canal de Hering, qui transporte la bile depuis les canalicules biliaires vers les canaux biliaires interlobulaires, situés dans les espaces portes ; elles sont donc en contact direct avec les hépatocytes ; elles dérivent, ainsi que ces derniers, de l'endoderme primitif, peut-être par l'intermédiaire d'un précurseur commun.

3.3 Les cellules endothéliales : la plupart des cellules endothéliales hépatiques bordent les capillaires sinusoides. Ces cellules sont particulières par leur cytoplasme fenêtré et l'absence de membrane basale. Ces deux caractéristiques permettent des échanges faciles entre le sang et les hépatocytes sous-jacents à la barrière endothéliale ; les cellules endothéliales dérivent du mésenchyme embryonnaire.

3.4 Les cellules de Kupffer : ce sont des macrophages résidant dans le foie. Elles sont habituellement localisées dans la lumière sinusoidale, au contact des cellules endothéliales, mais peuvent avoir des prolongements qui atteignent les hépatocytes en passant entre les cellules endothéliales ; il a été récemment démontré que ces cellules ne sont pas des produits de l'hématopoïèse intrahépatique foetale, mais naissent dans le sac vitellin et colonisent le foie par voie vasculaire (*Odegaard JI et al ; 2008*).

3.5 Les cellules de Ito (appelées également lipocytes, Jaf-storingcells ou stellatecells) : ces cellules sont localisées dans l'espace périnusoidal de Disse, entre hépatocytes et cellules endothéliales. Leurs très longs prolongements cytoplasmiques entourent complètement plusieurs capillaires sinusoides adjacentes. Dans leur cytoplasme se trouvent des globules lipidiques contenant de la vitamine A. Elles ont occasionnellement des contacts étroits avec les hépatocytes. (*Battler R, et al ; 2005*).

3.6 Les pit cells : sont des lymphocytes résidents possédant des activités antitumorales de type natural killer. Ils sont visibles dans la lumière capillaire mais peuvent avoir des prolongements pénétrant la barrière endothéliale. L'ensemble de ces cellules, à l'exclusion des hépatocytes, est communément désigné sous le nom de cellules non parenchymateuses. On peut rajouter à cette liste les myofibroblastes des espaces portes, les cellules musculaires lisses des parois des artérioles et les cellules nerveuses qui ont des prolongements le long des sinusoides (**Rosenbaum, 1991**)

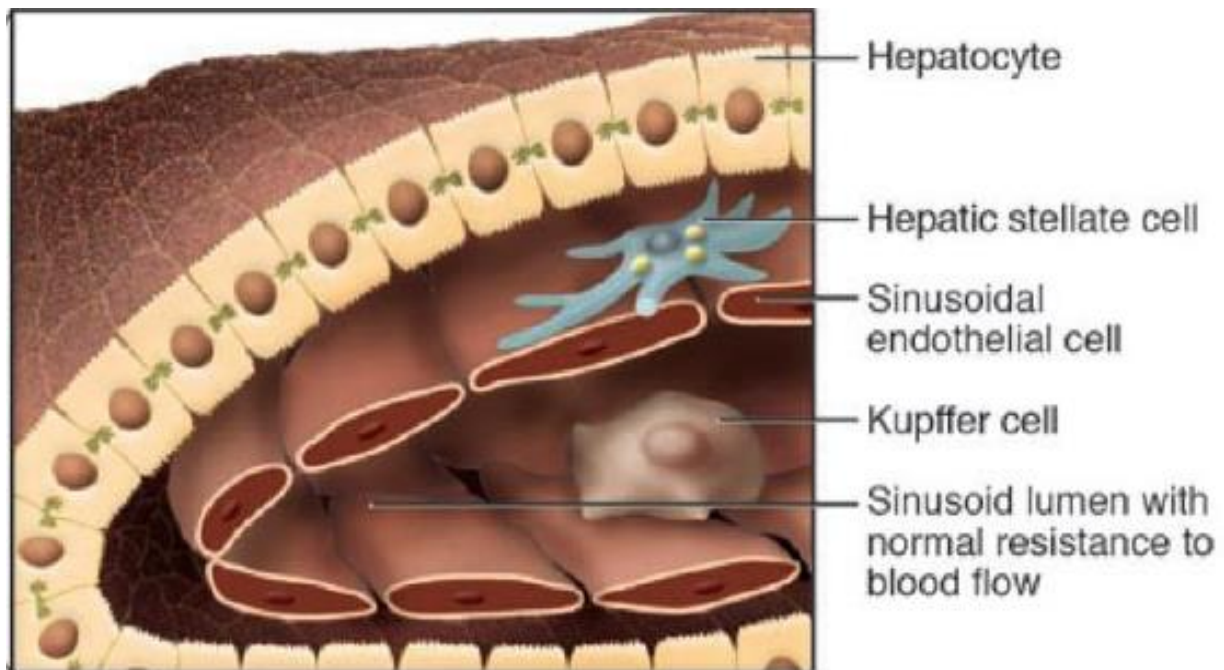


Figure 6. Organisation histologique des différents types cellulaires hépatiques (*Bataller R, et al ;2005*)

4. Fonctions du foie

Le foie est un organe clé dans la régulation de l'homéostasie énergétique par son rôle central dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides. Il permet en période alimentaire le stockage de l'excès d'énergie et en période de jeûne la redistribution de cette énergie aux autres tissus (*Jean-Louis Ader et al ; 2014*)

4.1. Fonctions métaboliques :

Les nutriments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et, après passage par la veine porte, vont se heurter à une première barrière, le foie. Il va les stocker, éventuellement les transformer, avant de les redistribuer dans la circulation générale (*Claire Mony, 2014*)

4.1.1. Les sucres.

Trois sucres sont absorbés au niveau de l'intestin grêle : le glucose, le fructose et le galactose. Ils ont un devenir assez distinct au niveau du foie.

➤ **Le glucose :**

Il traverse la membrane sinusoidale par l'intermédiaire d'un transporteur protéique de faible affinité, glut-2. Il s'agit d'un transport facilité, dont le sens dépend du gradient de concentration de glucose entre le sang sinusoidal et le cytoplasme des hépatocytes (Webmaster 2)

On peut décrire deux situations :

• **Postprandiale :**

Dans les hépatocytes, le devenir du glucose est lié à l'action d'une enzyme, la Glucokinase, qui produit du Glucose-6 phosphate (Glc-6P).

La principale voie de métabolisation est la Glycogénogénèse avec une transformation en Glc-1P, puis activation avec la greffe d'un groupement uridyl pour devenir de l'UMP-Glc (Uridyl Monophosphate Glucose).

Ces groupements se réunissent pour former du Glycogène qui constitue la forme de mise en réserve du glucose au sein des hépatocytes. C'est la voie privilégiée en postprandiale car elle est stimulée par l'insuline (dont la sécrétion augmente à ce moment) (Webmaster 2) .

En postprandiale, il y a alors augmentation de la synthèse de glycogène et diminution de la production hépatique de glucose : le foie met le glucose en réserve.

• **Périodes de jeûne :**

Il y a diminution de la concentration de glucose dans le sang sinusoidal. Le foie est tourné vers l'augmentation de sa production de glucose. La conséquence de la stimulation de la glycogénolyse est une augmentation de la concentration intra-hépatocytaire de glucose. Le glucose peut sortir par l'intermédiaire du transporteur glut-2 dans la sinusoïde. Il y a également activation d'une autre voie : la néoglucogenèse qui est la synthèse de glucose à partir de substrat non glucidique, notamment à partir de certains acides aminés. Il y a une hétérogénéité métabolique entre les hépatocytes : certains sont spécialisés pour certaines fonctions. On parle d'ozonation métabolique (Claire Mony et al 2014).

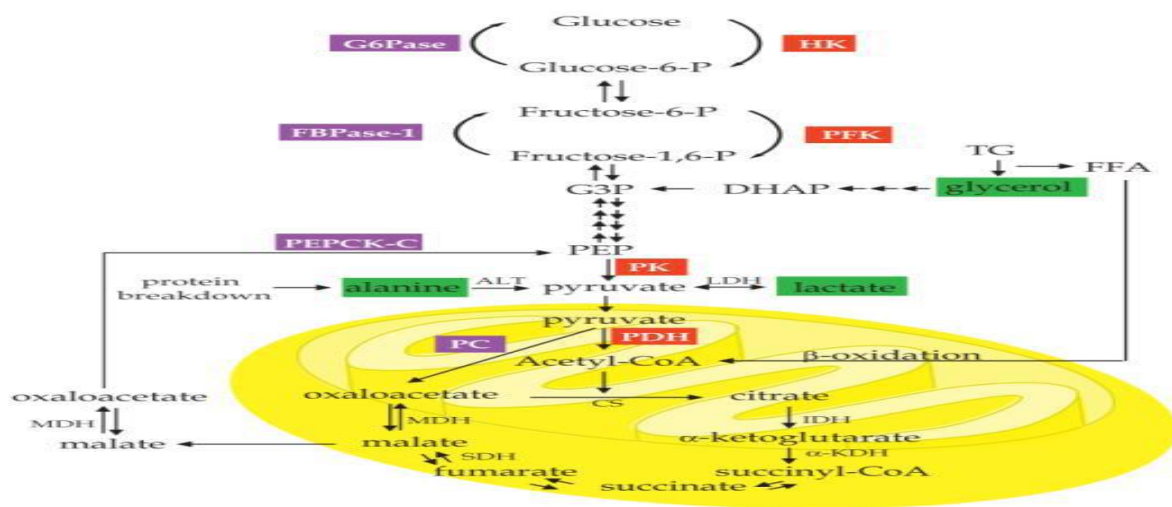


Figure 7. Voie de la néoglucogénèse, de la glycolyse et du cycle de Krebs.

(Philip et al.,1988)

4.1.2. Le Fructose.

Il traverse la membrane sinusoidale par transport facilité par le transporteur glut-5. A l'intérieur des hépatocytes, le fructose subit l'action d'une Fructokinase spécifique au foie, ce qui permet la formation de Frc-1P. Le Fructose a deux voies métaboliques possibles en fonction de l'homéostasie du Glucose :

1. Transformation en Frc-6P puis en Glc-6P
2. Le Frc-1P peut être engagé dans la voie de la glycolyse *Figure 8* (Claire Mony et al., 2014)

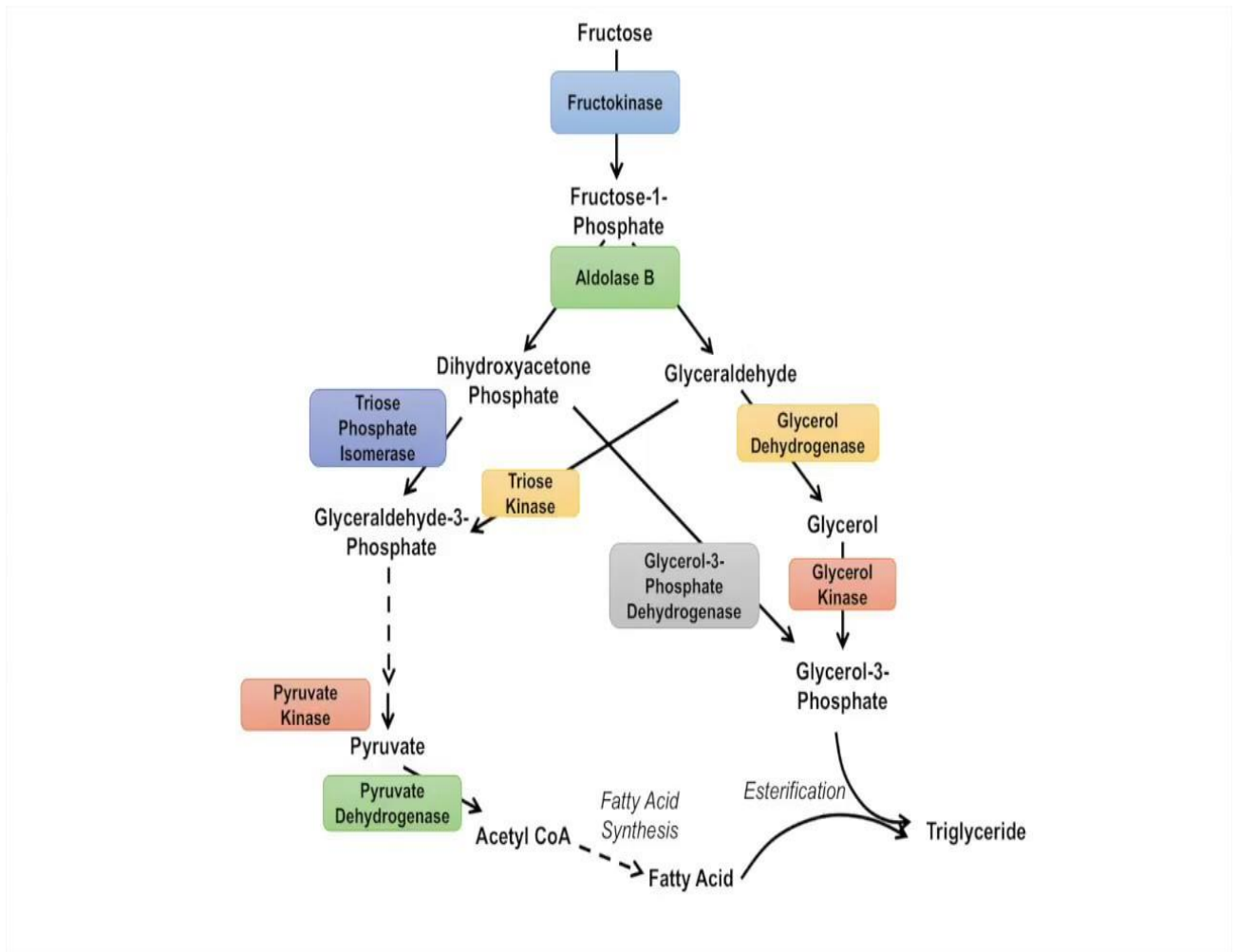


Figure 8. Lemétabolisme du fructose.(Philip et al.,1988)

4.1.3. Le Galactose.

Il est transporté à travers la membrane sinusoidale par le même transporteur que le glucose : glut-2. Les hépatocytes utilisent le galactose comme les autres cellules pour synthétiser certaines glycoprotéines ainsi que des galactolipides

$\text{Gal-1P} + \text{UDP-Glc} \Rightarrow \text{UDP-Gal} + \text{Glc-1P}$. L'enzyme impliquée est la gal-1P/UDP-glucuridyl transférase.

UDP-gal peut être transformé en UDP-glc par l'intermédiaire d'une épimérase, et être ajouté à une molécule de glycogène en construction. *Figure 9*

La spécificité du foie à être le seul organe à métaboliser le galactose peut être utilisée pour mesurer la capacité hépatique. Il y a une concentration importante de sucres dans les sinusoides, notamment de glucose. On observe un rôle important des hormones telles que le glucagon et l'insuline. (Claire Mony et al., 2014)

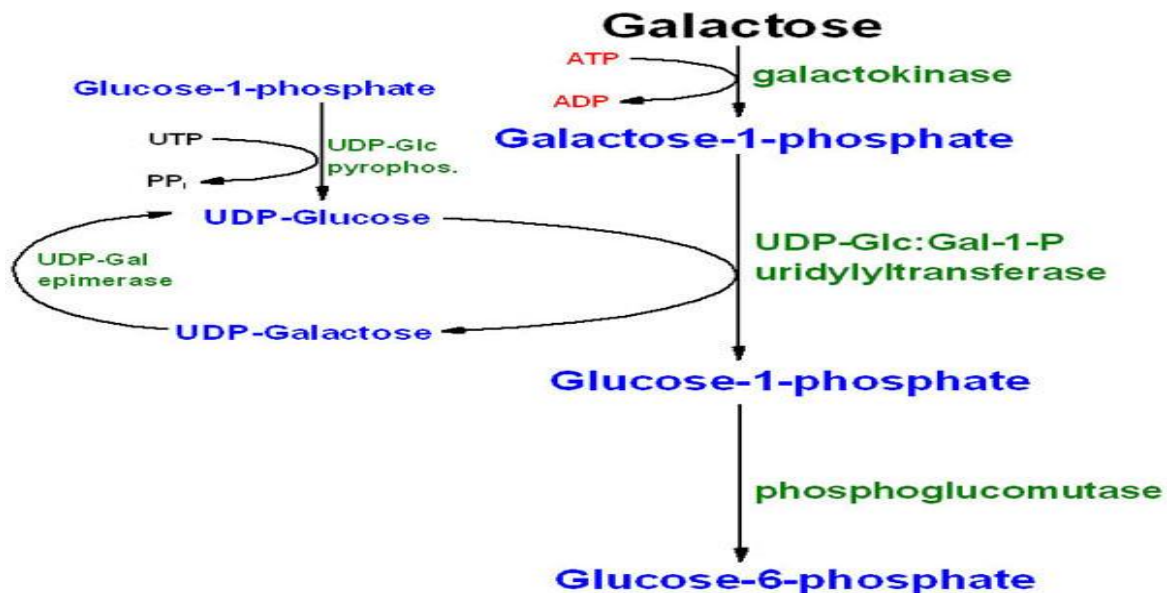


Figure 9. Métabolisme du galactose (Le marechal et al., 1984)

4.1.4. Les lipides.

Le foie joue un rôle central dans l'homéostasie lipidique, en synthétisant :

- Des **acides gras** à partir des nutriments, principalement des glucides, et de l'alcool
- Des **triglycérides** et des **phospholipides** à partir d'acides gras exogènes et endogènes
- Du **cholestérol**, entrant dans la composition de certaines molécules et essentiel à la structure des membranes cellulaires, à partir d'acétyl -CoA
- Des **acides et sels biliaires**, indispensables à la digestion des lipides, à partir du cholestérol
- Des **lipoprotéines**, qui assurent le transport inter tissulaire des triglycérides, des phospholipides et du cholestérol

- Des molécules énergétiques utilisables par les organes gluco-dépendants, les corps cétoniques, *via* la β -oxydation et la cétogenèse.

Le cholestérol peut arriver au foie directement après passage dans la circulation générale s'il est absorbé par les chylomicrons (CM). Le foie est le principal site de synthèse du cholestérol dans l'organisme. Il y a une trentaine d'étapes enzymatiques. Il existe un certain nombre d'étapes limitantes, notamment l'activité de l'HMG CoA réductase. L'inhibition de cette enzyme permet de diminuer la synthèse du cholestérol (Claire Mony et al., 2014).

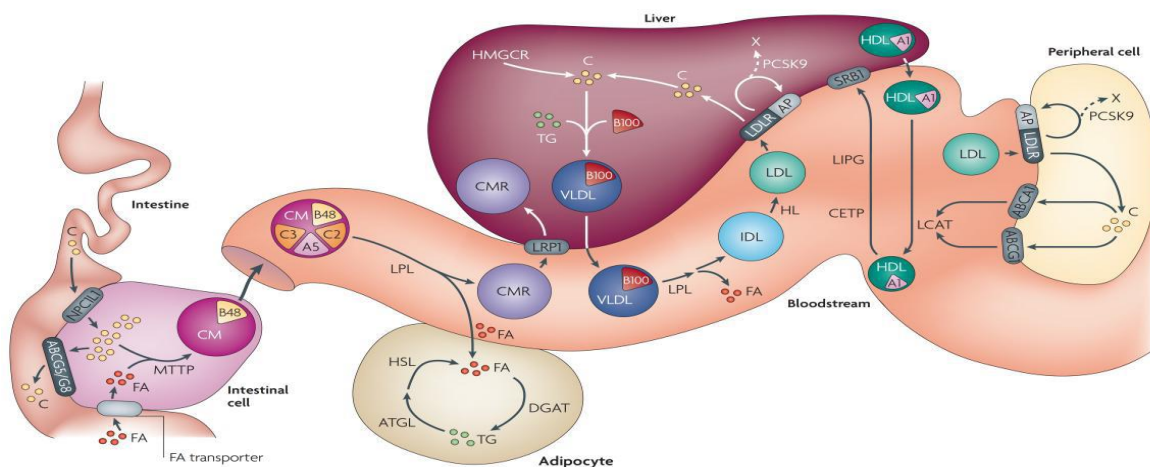


Figure 10. Schéma générale du métabolisme des lipoprotéines (Hegele RA ; 2009)

4.1.5. Les protéines.

Les protéines issues de l'alimentation vont essentiellement être dégradées par le foie en acides aminés, qui vont être utilisés pour une nouvelle synthèse protéique. Les protéines ne sont pas spécifiques au foie : elles sont reléguées dans la circulation générale et constituent essentiellement les protéines plasmatiques. L'albumine est la protéine quantitativement la plus importante des protéines plasmatiques. C'est pratiquement elle qui est responsable de la pression oncotique. Les substances liposolubles peuvent se fixer à l'albumine et être transportées. Il y a d'autres protéines de transport plus spécifiques que l'albumine. La transferrine transporte le fer dans le sang. La céruloplasmine sert à transporter le cuivre. Elles sont synthétisées par le foie et sont libérées dans le sang où elles vont être utilisées pour transporter ces métaux. Le foie est également l'organe majeur de production des protéines de

la coagulation .D'autre part, le corps a besoin de la bile pour absorber la vitamine K, qui est essentielle à la production des facteurs de coagulation (Claire Mony et al., 2014). Le foie sécrète un certain nombre de protéines d'inflammation, qui jouent le rôle de médiateurs du phénomène d'activation inflammatoire. Une des protéines très couramment dosées est la CRP (C-Réactive Protein). Elle est toujours augmentée dans des situations d'infection ou d'inflammation(Claire Mony et al., 2014).

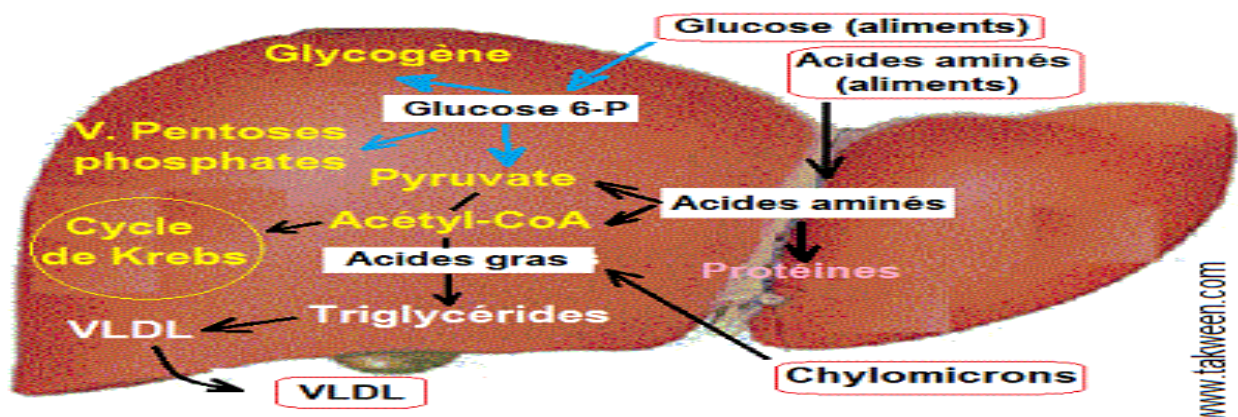


Figure11 .Schémas générale sur le métabolisme des glucides, lipides et protéines au niveau du foie(Philip et al., 1988)

4.2. Fonctions d'épuration - détoxification

Le foie filtre certaines substances du sang afin qu'elles ne s'accumulent pas et ne causent pas des dommages. Ces substances peuvent provenir de l'intérieur (endogènes : les hormones et les produits de dégradation de diverses molécules soit issues du corps lui-même, soit de son alimentation) ou de l'extérieur du corps (exogènes : appelées xénobiotiques, et représentent l'ensemble des substances étrangères au corps possédant généralement une action toxique alcool, drogues, médicaments, pesticides...) .Pour certaines, il n'y a pas de problème majeur car elles sont hydrosolubles et sont donc éliminées dans les urines. Pour d'autres qui sont liposolubles, elles vont être modifiées pour permettre leur élimination(Claire Mony et al., 2014).

4.2.1. Uréogénèse (élimination de l'ammoniaque) :

La dégradation des acides aminés dans les tissus périphériques produit de l'ammoniaque (métabolite toxique). L'ammoniaque est véhiculée par la glutamine jusqu'au foie qui le

transforme en urée. Sous forme soluble, l'urée est moins toxique que l'ammoniaque et peut être alors éliminée par voie rénale. L'ammoniaque est le produit final de dégradation des protéines. NH_4OH L'ion ammonium (NH_4^+) est potentiellement toxique pour le Système Nerveux Central (SNC), et doit être éliminé. Il y a deux principaux systèmes qui prévalent :

1. Synthèse de la glutamine : addition de l'ammonium à du glutamate (Glu) qui se fait grâce à une enzyme, la glutamine synthétase retrouvée dans la plupart des tissus. Au niveau du foie, ce système prévaut surtout au niveau des hépatocytes péri-hépatiques.
2. Quand la concentration augmente (et donc le risque toxique est augmenté), un système plus efficace est nécessaire. Ce système est spécifique de l'hépatocyte : le cycle de l'urée. Celui-ci s'effectue en partie à l'intérieur des mitochondries **Figure 12**

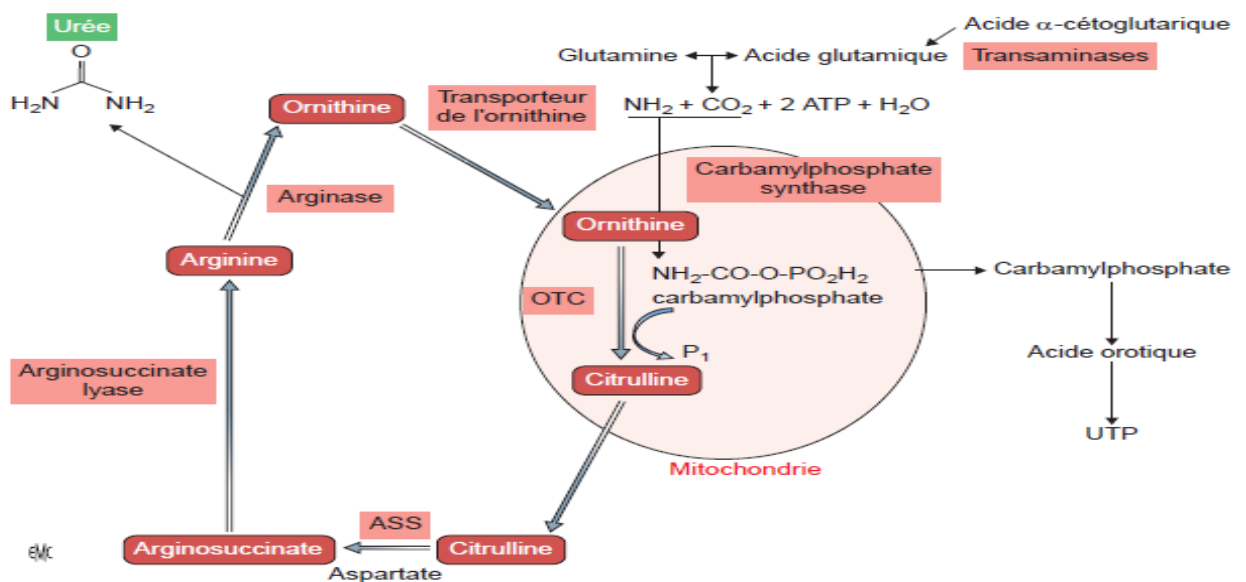


Figure 12: Cycle de l'urée. (Philip et al., 1988)

4.2.2. Le métabolisme de la bilirubine.

La bilirubine est le principal pigment biliaire, elle provient de la dégradation du hème de l'hémoglobine par les macrophages du foie (cellules de Küpffer). Sous forme libre ou non conjuguée, la bilirubine est liposoluble et neurotoxique, son accumulation plasmatique conduit à l'ictère. Une fois la bilirubine captée par les hépatocytes, elle est glucuronoconjuguée et activement excrétée dans la bile ou elle se retrouve sous forme de

micelles avec le cholestérol, les sels biliaires et les phospholipides. Elle est par la suite éliminée par l'intestin et une partie est réabsorbée et re-excrétée par le rein.

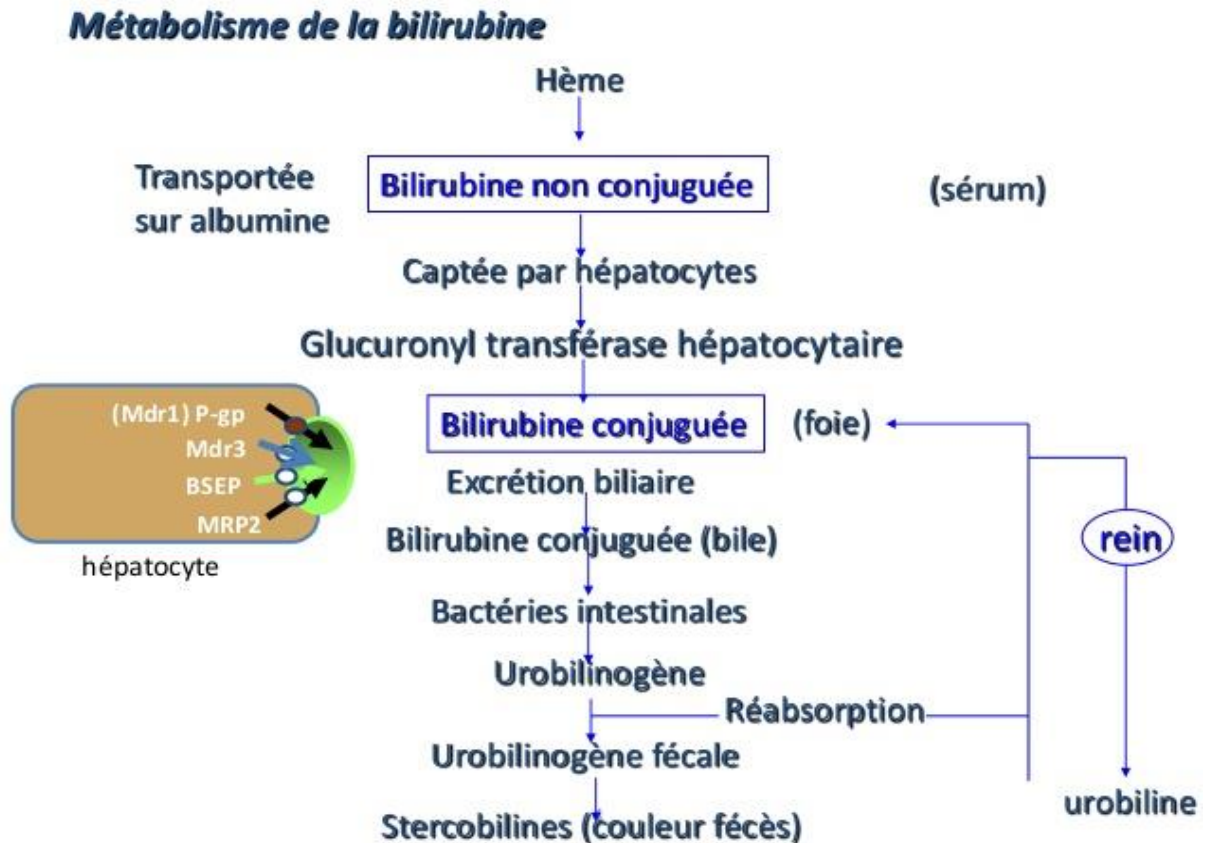


Figure 13. Métabolisme de la bilirubine.(Le marechal et al.,1984)

4.2.3. Métabolisme des Xénobiotiques (biotransformation).

S'ils sont hydrosolubles, ils sont éliminés par simple filtration au niveau du rein. S'ils sont liposolubles (pour agir à l'intérieur des cellules), ils vont devoir être transformés pour diminuer leur activité pharmacologique et pour pouvoir être éliminés: il y a une réaction de biotransformation des xénobiotiques. Les enzymes impliquées sont présentes de façon

importante dans le foie, mais sont également retrouvées dans d'autres organes tels que le rein, le poumon ou l'intestin. Ce sont des organes qui sont en relation avec l'extérieur, soit directement soit par l'intermédiaire de leurs sécrétions.

Les réactions enzymatiques impliquées peuvent être classées en deux grandes catégories : réactions d'oxydoréduction (Phase I), et réactions de conjugaison (Phase II).

Il existe des molécules qui ne sont biotransformées que par conjugaison.

4.3. Fonction exocrine :

L'unique fonction exocrine du foie est la synthèse et l'excrétion de la bile. C'est la principale voie d'excrétion du cholestérol de l'organisme (90% sous formes de sels biliaires et 10% de cholestérol libre, insoluble). La bile est une solution aqueuse contenant des sels et des pigments biliaires, anions organiques, du cholestérol, des phospholipides et des électrolytes. La bile neutralise l'acidité gastrique et aide à l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E, K. De plus, ses propriétés émulsifiantes lui permettent l'absorption des graisses alimentaires.

4.3.1. La Production des Sels biliaires.

Les sels biliaires sont synthétisés exclusivement dans les hépatocytes à partir d'un acide gras, le cholestérol (Webmaster 3)

4.3.2. Les sels primaires.

Chez l'homme, il y a deux sels biliaires primaires principaux, dérivés du cholestérol :

1. L'acide cholique, qui est tri-hydroxylé.
2. L'acide chénodésoxycholique, qui est di-hydroxylé (Toutain, PL. 2009).

4.3.3. Les sels secondaires et tertiaires.

Ces sels biliaires primaires conjugués peuvent subir des modifications dans le tube digestif (surtout au niveau du colon) essentiellement sous l'action d'un certain nombre de bactéries.

- L'acide désoxycholique, di-hydroxylé (3,12).
- On obtient deux sels biliaires à partir de l'acide chénodésoxycholique :

- L'acide lithocholique, mono-hydroxylé (C3), qui se transforme en acide sulfolithocholique (sel biliaire tertiaire) s'il reçoit un groupement sulfate.
- L'acide 7-oxolithocholique (double liaison sur O), qui est instable, et peut être très rapidement transformé en acide ursodésoxycholique (sel biliaire tertiaire di-hydroxylé), soit dans le tube digestif, soit éventuellement au niveau hépatique après réabsorption.

4.3.4. Production de la bile.

La bile, sécrétée continuellement, est un fluide complexe, iso-osmotique au plasma, composé d'eau, d'électrolytes, d'acides biliaires, de cholestérol, de phospholipides et de bilirubine. Elle est essentielle à l'excrétion de nombreux déchets endogènes tels que la bilirubine, des médicaments et des toxiques. La bile, de par sa composition en sels biliaires, est également essentielle à l'absorption lipidique intestinale et joue un rôle clef dans le contrôle de la balance du cholestérol. Les hépatocytes en produisent entre 0,5 et 1 litre par jour. Son PH est basique, et compris entre 7,6 et 8,6. La bile résulte à la fois de processus de sécrétion (phospholipides, Immunoglobulines A, acides biliaires,...) et d'excrétion (cholestérol, pigments biliaires, métabolites des xénobiotiques,...) (Toutain, PL.2015). Elle est élaborée à trois endroits.

1. La Bile hépatocyttaire.
2. La Bile canalaire.
3. La Bile vésiculaire.

4.3.5. Régénération.

Un quart du volume du foie seulement est nécessaire pour faire fonctionner le corps normalement. Le foie possède une caractéristique spéciale, qui est de reconstituer des parties qui lui ont été enlevées afin de continuer à fonctionner. Dans le cas d'un foie sain, la régénération se fait à partir des hépatocytes restants qui se divisent de façon itérative. Les hépatocytes quiescents sont en phase G0. Le TNF α (TumorNecrosis Factor alpha) et l'IL6 (InterLeukine 6), sécrétés par les cellules non hépatocytaires, permettent de faire entrer l'hépatocyte dans le cycle cellulaire. Deux facteurs de transcription codés par ces gènes, NF κ B et STAT3 et les gènes dits DelayedEarlyGenes qui codent pour des facteurs anti-apoptotiques (comme par exemple, le facteur β cl-XL), puis des gènes qui contrôlent le cycle cellulaire entrent en jeu (p53, mdm2, p21, cycline, cdk). Enfin, des facteurs de croissance

prennent le relais (HGF ou HepatocyteGrowth Factor qui est synthétisé par le poumon, la rate et la cellule de Ito, et qui a une action paracrine ou endocrine) et TGFβ (qui a une action autocrine). La dernière étape est l'arrêt de la prolifération assurée par le TGFβ1.

5. es maladies du foie

Les principales maladies du foie responsables des niveaux les plus élevés de morbidité et de mortalité sont liées à des infections virales (hépatites chroniques B et C), ou à une agression toxique (alcool en premier lieu mais aussi médicaments, Les maladies alcooliques du foie, la stéatose hépatique non alcoolique .Ces hépatites chroniques se caractérisent par la destruction d'hépatocytes (les cellules hépatiques), compensée longtemps par la régénération. Mais si l'agression est importante, elle peut en outre détruire également les cloisons situées entre les îlots cellulaires, alors remplacés par du tissu cicatriciel, dur, inextensible, qui étranglera les futures « repousses ». C'est la cirrhose qui est le carcinome hépatocellulaire ou métabolique (surcharge en graisse, diabète mal équilibré).Ces maladies représentent plus de 95 % de tous les décès liés aux maladies du foie. Les données démontrent l'incidence croissante de ces maladies. Chaque maladie sera traitée séparément. Lorsqu'il est pertinent de le faire, le mode de prise en charge de l'hépatite B et de l'hépatite C sera comparé à celui du VIH. En effet, le VIH est transmis par les mêmes voies que les hépatites B et C, et cause aussi une infection chronique pouvant entraîner la mort. De plus, comme dans le cas des hépatites B et C, il est possible de le traiter (Morris, S, 2013). Certaines sont primitives, c'est-à-dire originaires des cellules du foie.D'autres sont secondaires : ce sont des métastases, « tumeurs filles » dont l'origine était dans un autre organe (côlon, estomac, sein, poumon...)(Rémi Houdart ; 2015)



Chapitre III

Chapitre III : Matériels Et Méthodes

1. Objectif du travail

Objectifs de notre étude est d'évaluer l'impact du l'aluminium sur la fonction hépatique(bilan sanguin et histologie du foie) après une exposition subaigüe par voie intra péritonéale chez des rats wistar femelle. Cette évaluation porte sur :L'étude des paramètres biométrique, biochimique (glycemie /TGO/TGP) et histopathologique

2. Matériels et méthodes

2.1. 1. Animaux et conditions d'élevage

L'étude expérimentale sur des rats femelles prés pubères souche wistar (*Rattus norvegicus*) qui sont âgés de 4 à 8 semainesde poids 150-220 g, réalisée à l'animalerie de l'université de Djilali Liabes de Sidi Bel Abbes, sur une période s'étalant deoctobre à février2019. Ils sont placés dans des cages individuelles en plastique, dans une animalerie dont la température est maintenue constante (21°C-23°C) et dont l'éclairage suit un cycle circadien: 12 h d'obscurité et 12 h d'éclairage . Les animaux ont été élevés à une température de 22 ± 2 °C avec libre accès à la nourriture et à l'eau. Toutes les procédures effectuées sur les animaux ont été menées en respectant les recommandations du guide de l'institut national de la santé (Règlement n ° 488/160/1999 / CPCSEA), (figure 6).

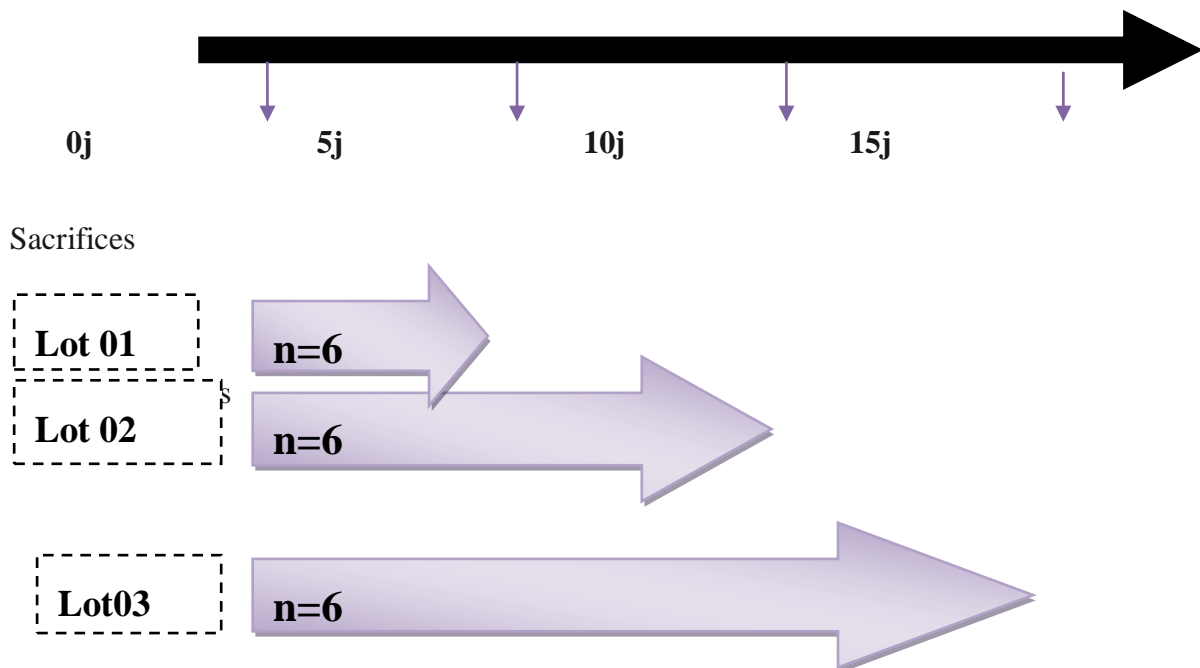


Figure .6 :cages d'élevage des rats, a l'animalerie local de l'université de Sidi bel Abbas**2.2. 2. Répartition des lots expérimentaux :**

Cette partie d'étude s'intéresse au l'impact de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) par voie intra péritonéal.

Les animaux ont été répartis en quatre (04) groupesles rats femelle pré pubère ; groupe témoin (T) et 03 groupes expérimentaux avec 06 rats dans chaque groupe. L'aluminium a été administré aux rats femelles prés pubère et pubère (à raison de 10mg/kg PC) par voie intra-péritonéale pendants 5, 10 et 15 jours. Les paramètres mesurés sont ; poids corporel des rats, poids des organes, l'histologie du foie et les paramètres biochimiques (glycémie, TGO-TGP).

- **Groupe1.** Témoin (T) qui reçoit que le sérum physiologique
- **Groupe 2.**qui reçoit le chlorure d'aluminium($AlCl_3$) une dose de 10 mg/kg par voie intra péritonéal pendant 05 jours.
- **Groupe 3.**qui reçoit le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) une dose de 10 mg/kg par voie intra péritonéal pendant 10 jours.
- **Groupe4 .**qui reçoit le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) une dose de 10 mg/Kg par voie intra péritonéal pendant 15 jours.



Schémas récapitulatif d'un protocole expérimental

2.3. 3. Préparation et modes d'administration des solutions

2.3.1. Traitements toxicologiques

Chlorure d'aluminium a été dissous dans de la solution saline à 0.97%. La solution de chlorure d'aluminium a été préparée de sorte à injecter des quantités d'aluminium de 10 mg kg-tj-t (75mM). La solution a été, préparée juste avant l'administration et injecté par voie intra-péritonéale chaque jour à la même heure. Les animaux sont intoxiqués par voie IP durant **5j. 10j. 15j** soit au chlorure d'aluminium à la dose de 10 mg Al/kg

Les groupes témoins, intoxiqués reçoivent chaque jour, à 20 heures une injection intra-péritonéale. (Volume administré est compris entre 1 à 2.5 ml)

Les animaux témoins sont traités avec la solution de Na Cl 0.9Vo, pH 3.25 à raison de 2 ml.kg-

Les animaux intoxiqué sont traités solution d 'AlCl3, 75mM, Na Cl 0.9% (figure 7).



Figure .7 : injection par voie intra-péritonéale

3. Étude des paramètres biométrique :

3.1. poids corporel (PC)

La prise de poids s'est effectué d'une manière quotidienne tous les jours jusqu'à le sacrifice de l'animale en utilisant une balance.



Figure.9 : la pesé des rats

3.2. Dissection et prélèvement des fragments d'organes

Les animaux ont été pesés pendant tous les jours de l'expérience, jusqu'au Sacrifice. Les rats des différents groupes sont pesés et Anesthésiés après une nuit de jeun par la solution de pentobarbital de sodium (60 mg/kg de poids corporel). En parallèle, le foie est soigneusement prélevé, rincé avec du NaCl à 0,9%.

Les tissus adipeux ont été éliminés avant la pesée et le rapport pondéral de l'organe a été estimé séché puis immédiatement pesés et le rapport pondéral de chacun d'eux a été estimé.

3.3. Prélèvement des échantillons (sang et organe)

Les animaux ont été pesés au début de l'expérience, puis une fois par semaine, jusqu'au sacrifice. Après 112 jours d'expérimentation, les rats des différents groupes sont pesés et anesthésiés après une nuit de jeun par injection intrapéritonéale d'une solution de pentobarbital de sodium (60 mg/kg de poids corporel). Le sacrifice des animaux a lieu le matin pour éviter l'effet de stress. Le sang est prélevé par ponction de l'aorte abdominale dans des tubes héparinés puis centrifugé pendant 10 minutes à 4000 x g. Le sérum récupéré est

conservé à -20 C° , si les analyses ne sont pas effectuées dans l'immédiat. Il servira pour le dosage des paramètres biochimiques. En parallèle, le foie, le cœur et les reins sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9%, séchés puis immédiatement pesés et le rapport pondéral de chacun d'eux a été estimé et enfin conservés à -70°C pour utilisation ultérieure.

4. Examen histologique

Les coupes histologiques des gonades ont été réalisées au sein du laboratoire d'anatomopathologie de CHU Abdelkader hassani à sidi belabbes. Les organes prélevés après la dissection sont plongés dans une solution de formaline à 9%.

4.1. La fixation

Une fois terminé les organes sont conservés dans des boîtes de prélèvements contenant du formol 10 (chaque boîte est étiquetée et codée) pour ensuite être transmise au laboratoire d'anatomie pathologique pour réaliser une étude histologique. La fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur. La durée de la fixation varie selon le volume des prélèvements



Figure.10 Organes conservées dans les boîtes de prélèvements

4.2. Étude macroscopique :

4.2.1. Phase d'observation et de dissection

Les organes sont identifiés et classés par groupe. L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude histopathologique : l'échantillon est examiné et pesé une deuxième fois, palpé puis disséqué. Cet examen permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zone lèses et zone sain.

4.2.2. phase de déshydratations et d'imprégnation :

Après la phase de dissection, au cours de laquelle sont prélevés des fragments de petite taille (en moyenne 2 ± 0.3 cm) les prélèvements sont déposés dans des cassettes en plastique. Les tissus contenus dans les cassettes sont déshydrates par passage dans des bains d'alcool de degré croissant (70 80 90 99 puis enfin 100) , alcool (éthanol) est ensuite éliminé par des solvants (xylène) puis la paraffine liquide imprègne les tissus. Cette étape est réalisée sur automate et dure quelque heurs (12 H).

4.2.3. Phase d'inclusion ;

Les prélèvements déshydraté et imprégné de paraffine est coulés dans de petits moules contenant de la paraffine liquide à 56 °C puis rendue solide au froid grâce à un cryostat (plaque réfrigérantes) on procède ensuite au démoulage pour obtenir des fragments tissulaires inclus dans des blocs de paraffine.

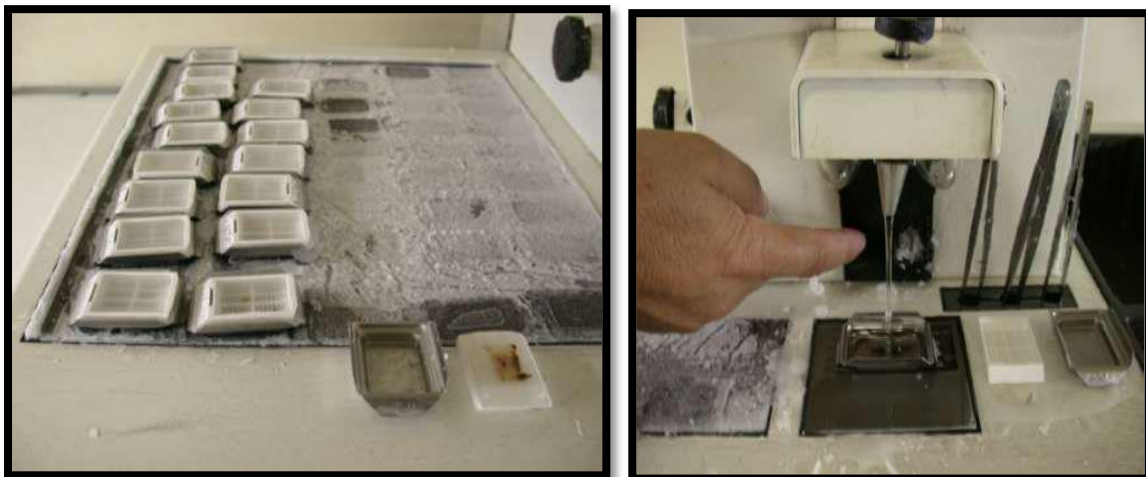


Figure.11methodes de parafinage**Figure.12** phase d'inclusion

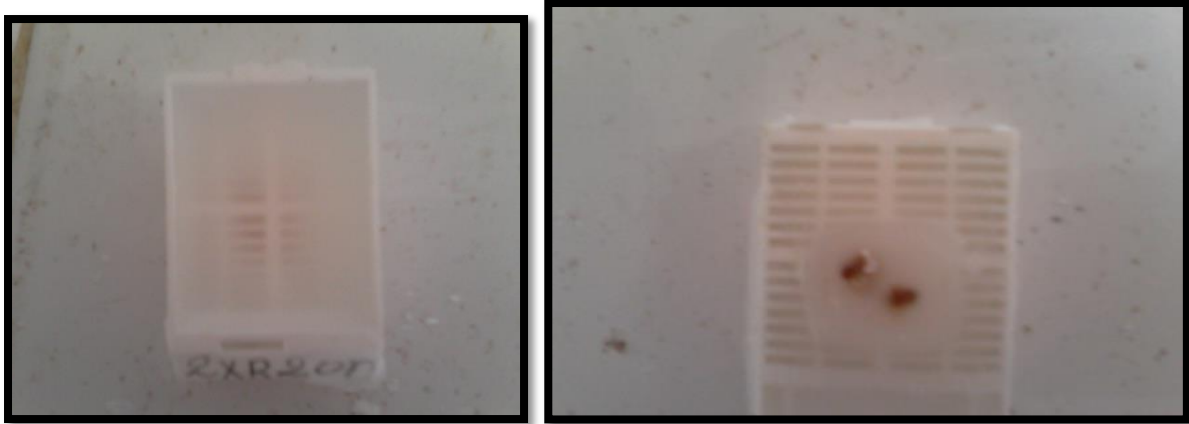


Figure 13. cassette qui contient l'organe

4.2.4. coupes et paraffine :

Après refroidissement, le bloc solide de paraffine contenant le tissu est finement coupé à l'aide d'un microtome permettant de réaliser des coupes de 3 à 5 μ m d'épaisseur.

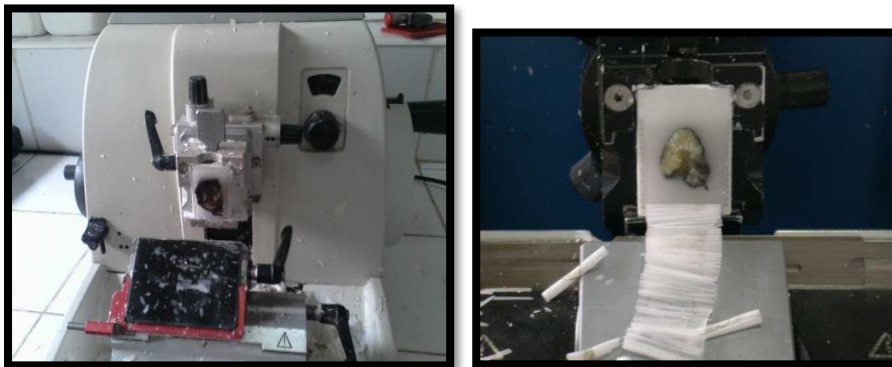


Figure 14 . Technique de coupage

Les blocs sont taillés de manière à avoir des séries de sections de l'ordre de 3 à 4 μ m d'épaisseur qui sont plongées dans un bain d'eau tiède ($\sim 23^\circ$) et récupérées sur des lames

4.2.5. Coloration

Réalisée sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant

puis dans l'eau distillée. Les lames sont ensuite colorées grâce à un automate par une coloration associant un colorant basique nucléaire (hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine). La coloration hématoxyline –éosine s'effectue suivant cette chronologie ; xylène (2min) alcool 100 C (2 min) alcool 96 (2 min) alcool 75 (2 min) lavage (2 min) hématoxyline (2 min), eau+ 2 gouttes HCL (2 min) eau+carbonate de lithium (2 min), alcool (2 min) éosine (10 sec) alcool (2min) xylène (2 min).



Figure.15 phase de coloration

4.3. Étude microscopique

Une fois les lames sont colorées et identifiées, une observation microscopique minutieuse est établie afin de détecter d'éventuelles lésions microscopiques par un microscope optique.

Le montage. Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis Bains de toluène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. On dispose alors d'une « Préparation microscopique » (simplement appelée « lame » dans le langage courant) prête à être observée au Microscope optique. La préparation est séchée à l'air.



Figure.16 phase de montage et séchage

1. Dosage des paramètres biochimiques

Mesure de la glycémie

Intérêt du dosage : évaluation de l'équilibre glycémique.

Principe : détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :

- Glucose oxydase
- $\text{Glucose} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{acide gluconique} + \text{H}_2\text{O}_2$.
- Peroxydase
- $2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{phenol} + 4\text{-amino-antipyrine quinoneiminerose} + 4\text{H}_2\text{O}$ (Kaplan, 1984)

❖ Mesure de l'alanine aminotransférase (ALT)/TGO

L'ALT catalyse la réaction entre la L-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est Réduit par le NADH, dans une réaction catalysée par la lactate-déshydrogénase (LDH), pour former du L-lactate et du NAD⁺. La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALT. Elle est mesurée par la diminution del'absorbance à 340 nm.

❖ Mesure de l'Aspartate Aminotransférase (AST)/TGP

L'AST de l'échantillon catalyse le transfert du groupement amine entre le L-aspartate et le 2-oxoglutarate pour former de l'oxaloacétate et du Lglutamate. L'oxaloacétate réagit

ensuite avec le NADH, en présence de malate-déshydrogénase (MDH), pour former du NAD⁺. La vitesse initiale de formation du NADH est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'AST. Elle est mesurée par la diminution de l'absorbance à 340 nm.

Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du programme SPSS version 20. Les résultats sont exprimés pour les variables continues sous forme de moyenne et écart-type de la moyenne. La comparaison entre les groupes de rats a été effectuée par le test « t » de Student apparié pour les comparaisons de moyennes, après avoir vérifié la distribution normale de l'échantillon d'étude. Un seuil de significativité à $p < 0.05$ est retenu.

Chapitre IV : Résultats et discussion

1. Résultats

1.1. Evolution du poids corporel,

Le suivi pondéral est réalisé chez des rats intoxiqués à l'aluminium ainsi que chez les témoins. L'intoxication par le chlorure d'aluminium à raison de 10 mg/kg, au long des trois semaines d'expérimentation administré par voie intrapertoneale aux différents lots de rats a entraîné une diminution significative du poids corporel du groupe 01 par rapport au groupe témoin ($p < 0.0001$).

Aucune réduction significative n'a été observée dans le poids corporel des animaux des groupe 2 et 3 par rapport au groupe témoin (**figure 1**).

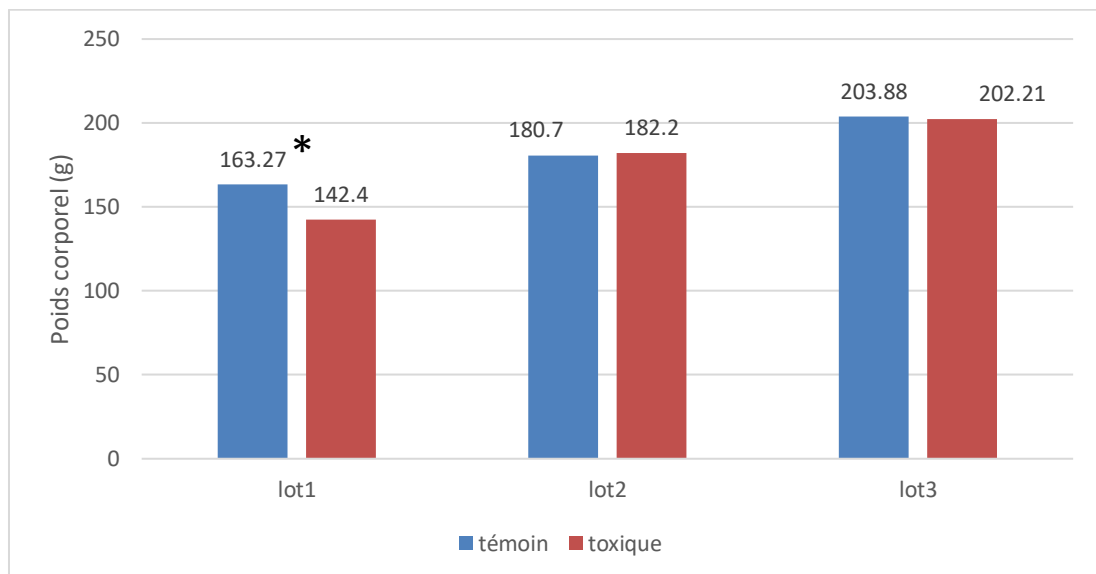


Figure 1 : Evolution du poids corporelle des rats expérimentaux et témoins

1.2. Evolution du poids du foie

L'étude statistique de la variation du poids de foie après l'intoxication par le chlorure d'aluminium à raison de 10 mg/kg, durant les trois (03) semaines d'expérimentation administré par voie intra péritonéale aux différents lots de rats a montré une diminution significative chez les rats traités par le chlorure d'aluminium pendant 05 j (lot1) par rapport au groupe Témoin et aucune différence significative n'a été observée pour les lot 2 et 3 (tableau 2)

Tableau 2: effets de chlorure d aluminium sur le poids de foie des rats expérimentaux

Organe	Groupe d'expérimentation	Poids des organes (g) Moyenne ± écart-type	valeur de P
Foie lot 01	Témoin	9,90±0,62	0,017
	Intoxiqué	7,92±2,01	
Foie lot 02	Témoin	9,75±0,30	0,091
	Intoxiqué	9,18±0,33	
Foie lot 03	Témoin	10,03±1,58	0,988
	Intoxiqué	10,01±0,47	

2. Analyse biochimique :

2.1. Effet sur la glycémie

Une augmentation significative ($P < 0,019$) de la glycémie a été observée chez des rats femellestraités par chlorure d'aluminium $AlCl_3$ avec une dose de 10 mg/kg d' $AlCl_3$ a entraîné un trouble du métabolisme biochimique caractérisé par une augmentation de la glycémie par comparaison au groupe témoin.

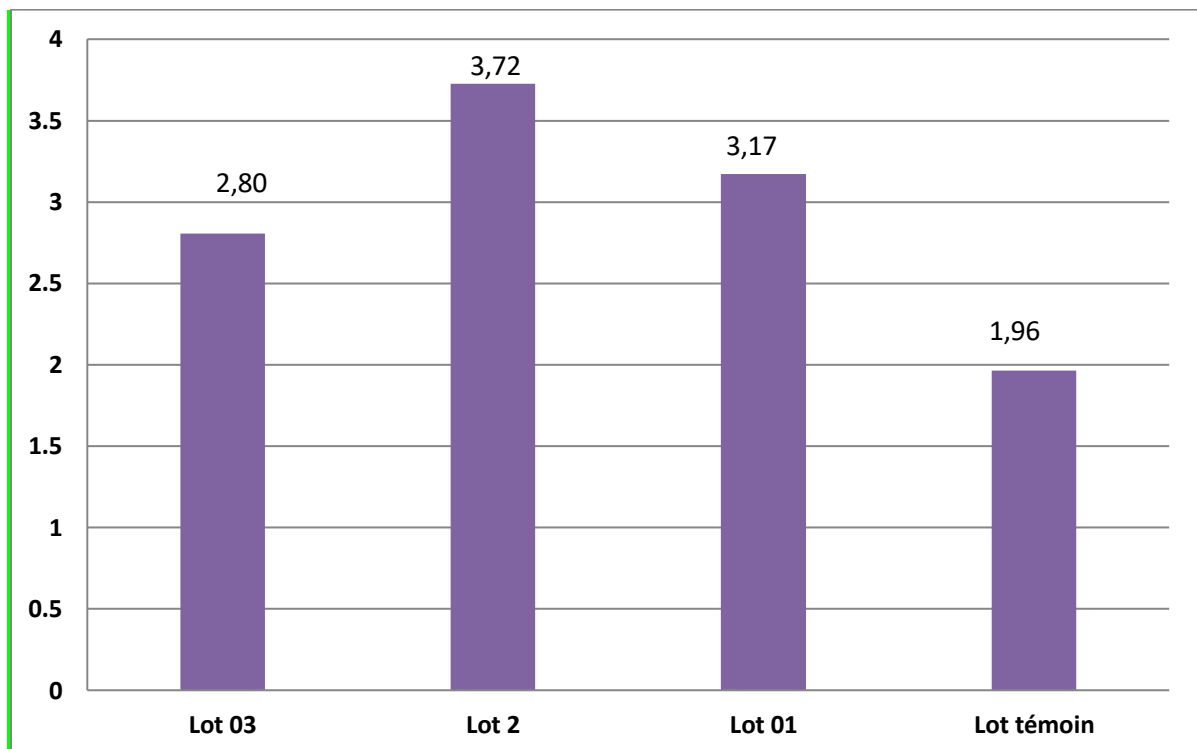


Figure1. Taux de glycémie en UI/L chez les rats intoxiqués par $AlCl_3$ avec une dose de 10 mg/kg. Pc comparées aux témoins(T) durant 5j, 10j, 15j.

2.2. Bilan hépatique :

2.2.1. L'évolution de TGO

Le taux de TGO moyen est de : **58,91 ±6,67UI/l** chez le groupe témoins (T) par contre les rats intoxiqués lot 3 ont un taux de TGO moyen de : **238,25±21.92UI/l**.(figure 2)

Nos résultats montrent que le traitement chez des rats femelles traités par chlorure d'aluminium $AlCl_3$, provoque une augmentation significative des concentrations sériques du TGO et des taux de TGP chez les trois lots par rapport au groupe témoin

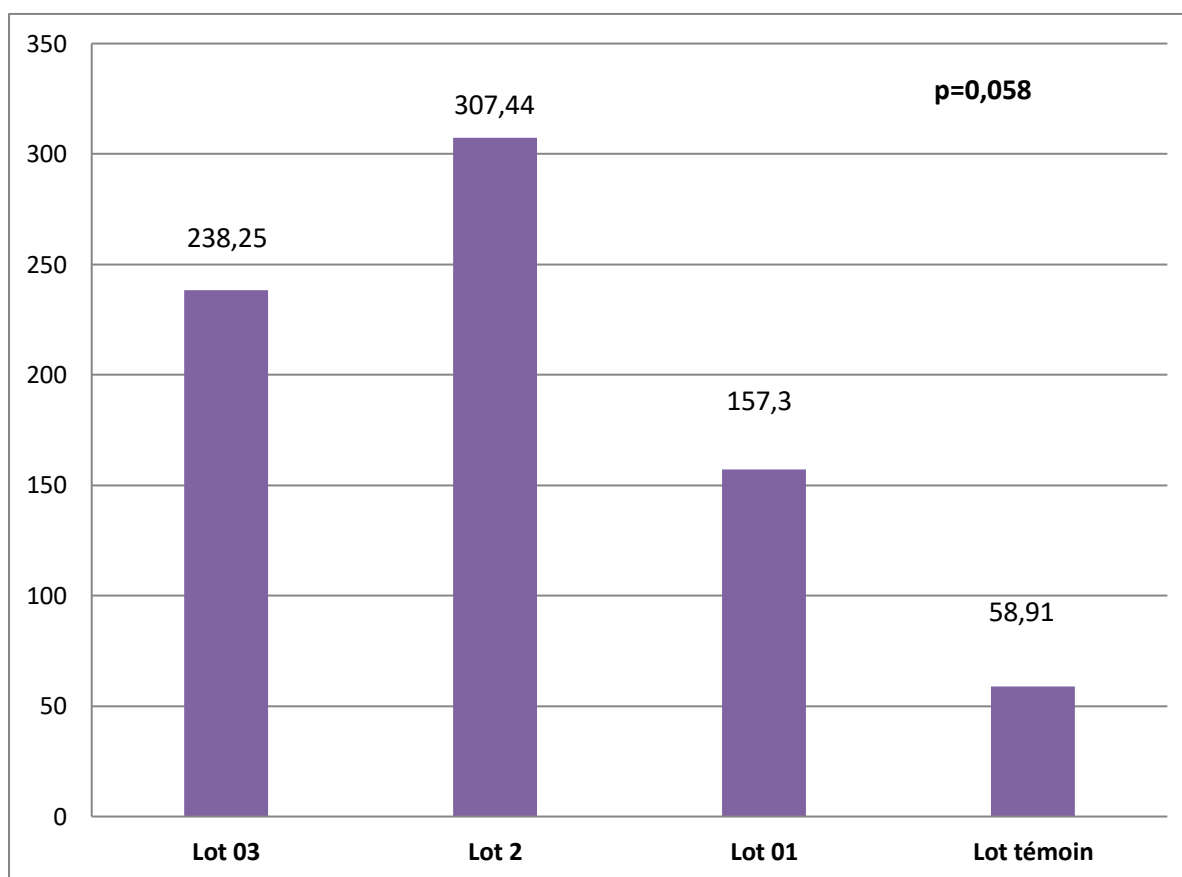


Figure 2. Taux de TGO en UI/L chez les rats intoxiqués (I) par $AlCl_3$ à une dose de 10 mg/kg/PC comparées aux témoins (T) durant 5j, 10j, 15j .

2.2.2. L'évolution de TGP

Le taux moyen de TGP est de l'ordre de $37,563 \pm 37,28$ UI/L chez les souris témoins (T) par contre ceux observés chez les trois lots de souris intoxiqués sont élevés significativement par rapport au témoin .

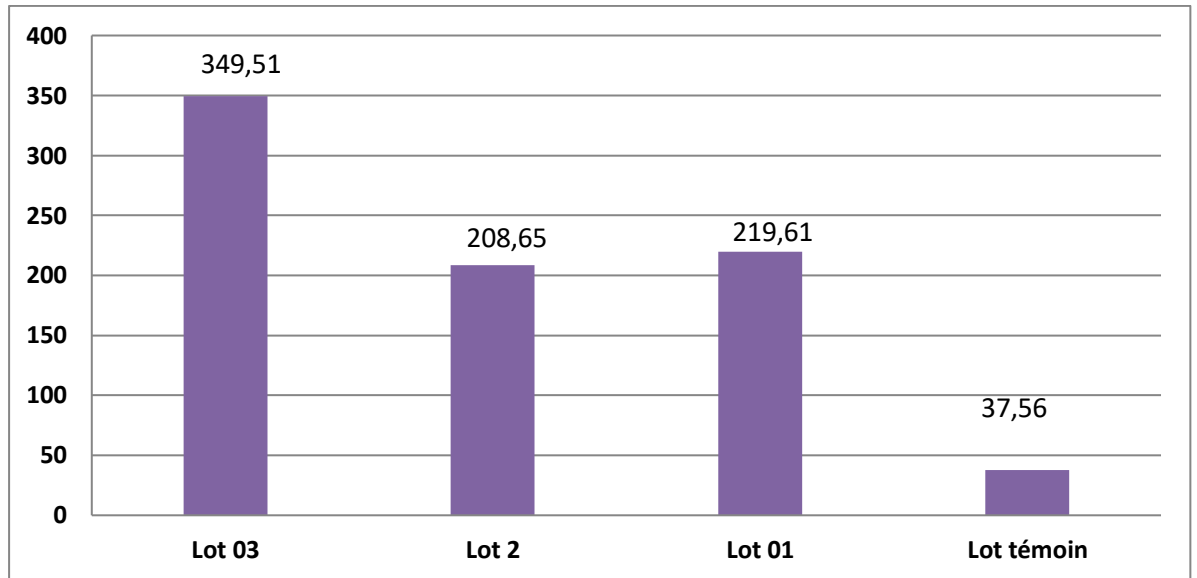


Figure 3. Taux de TGP en UI/L chez les rats intoxiqués par Alcl3 avec une dose de 10mg/kg.Pc comparées aux témoins(T) durant 5j, 10j, 15 j.

3. Etude histopathologique de parenchyme hépatique

L'observation microscopique du foie de groupe témoin présente la structure classique normale du foie avec la veine centrolobulaire, des travées d'hépatocytes et des capillaires sanguins sinusoides. **Figure 2**

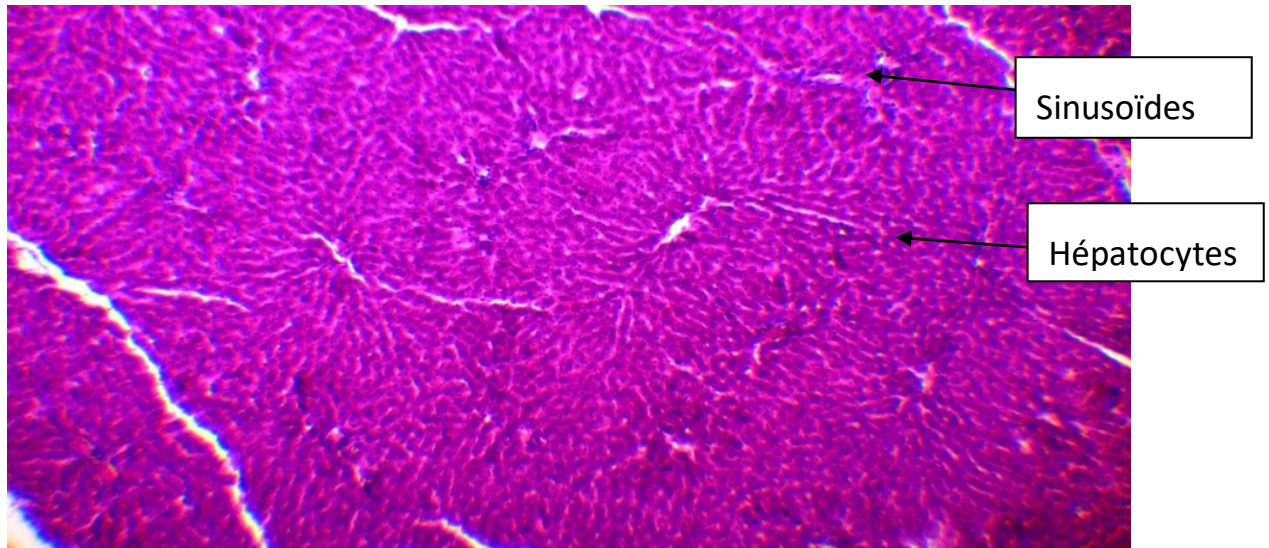


Figure 2 : observation microscopique du parenchyme hépatique d'un lot témoin coupé à 1 μ m coloré par l'H&E ordinaire G x 10

En ce qui concerne l'étude microscopique des coupes histologiques au niveau de foie chez les rats intoxiqués par AlCl₃ (10mg/kg PC) comparées aux témoins, l'observation microscopique des coupes histologiques de parenchyme hépatique montre qu'il y ait eu quelques des défauts de la membrane cellulaire et espacement cytoplasmique relativement faible autour des noyaux dans certains de ces hépatocytes également des défauts de la membrane cellulaire et l'espacement autour de leurs noyaux. Certains ont également montré, des noyaux étaient petits et ellipsoïdes en forme **Figure 3**

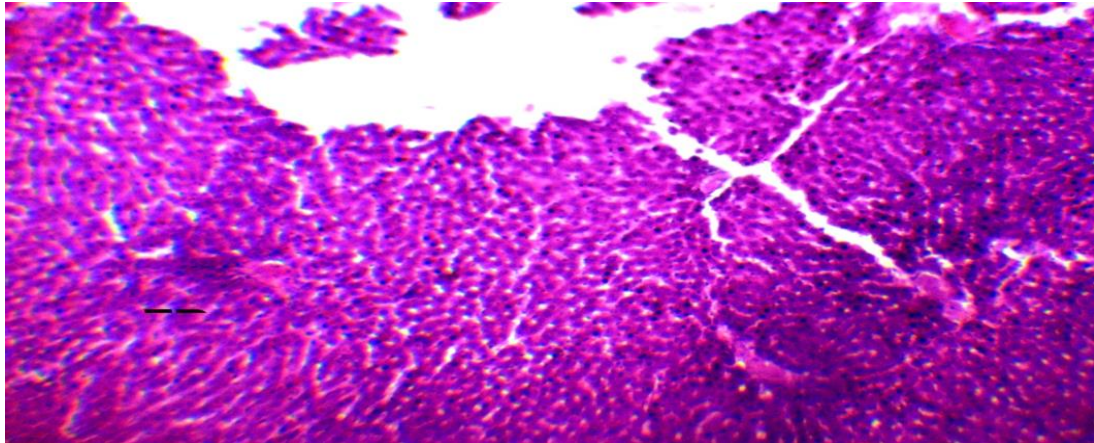


Figure 3: étude microscopique de parenchyme hépatique coupé à $1\mu\text{m}$ coloré par l'H&E ordinaire d'un groupe intoxiqué par l' AlCl_3 (10 mg/kg) avec une injection intra-péritonéale pendant 5j ($G\times 40$).

L'observation microscopique du parenchyme hépatique d'une rate traitée par 10 mg d' $\text{AlCl}_3/\text{kg}/\text{j}$, montrant des lésions d'hépatocytes avec et une infiltration de cellules inflammatoires ont été observés.**Figure 4**

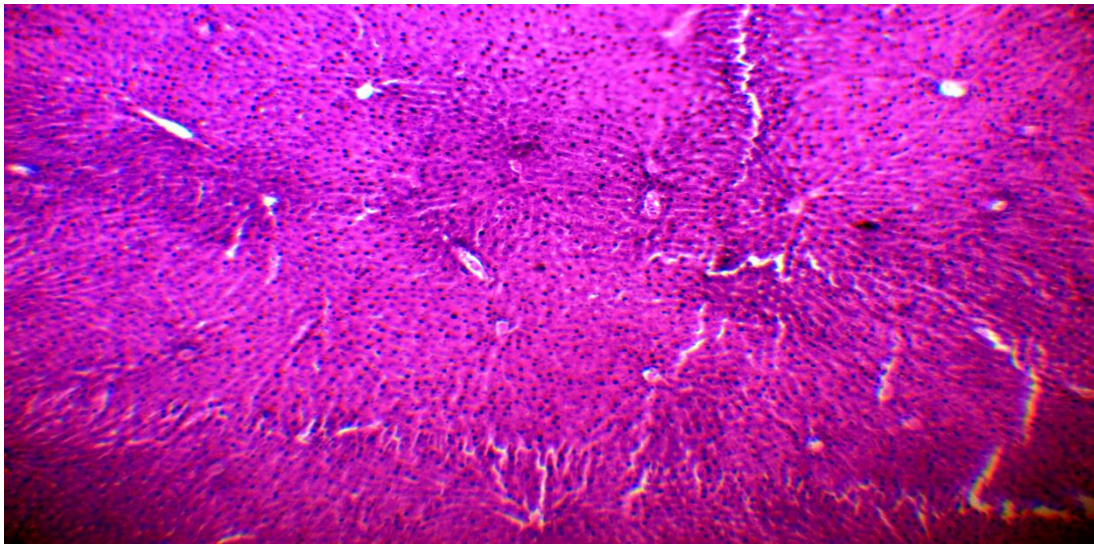
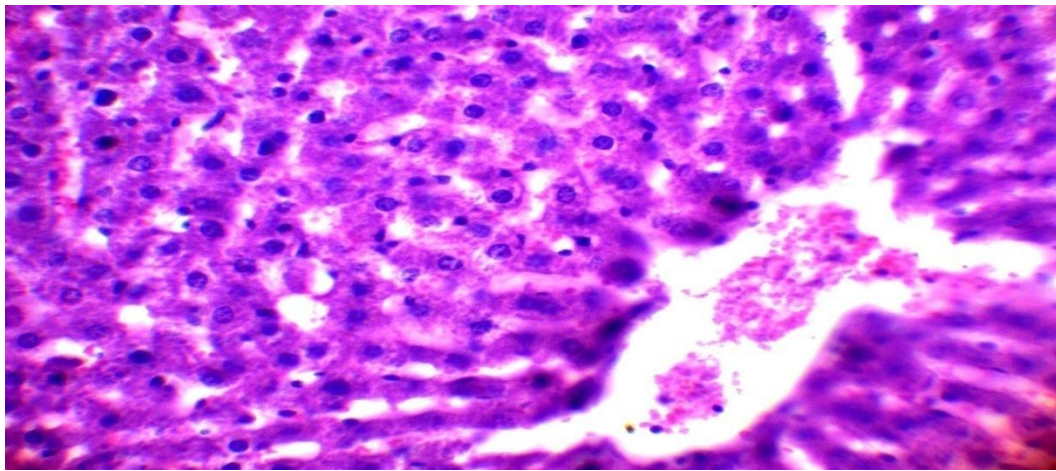


Figure 04:étude microscopique de parenchyme ovarien coupé à $1\mu\text{m}$ coloré par l'H&E ordinaire d'un groupe pubères intoxiqué par l' AlCl_3 (10 mg/kg) avec une injection intra-péritonéale pendant 10 j ($G\times 40$).

Le traitement par AlCl₃ entraîne probablement un afflux de sang à l'intérieur de cette veine très notable pour la dose de 10 mg d'AlCl₃/kg/j. On observe aussi dans les hépatocytes un développement très important du tissu conjonctif de la veine centrolobulaire très apparent avec la coloration trichrome Par ailleurs, certains hépatocytes sont lésés. Ce traitement entraîne aussi l'apparition de foyers inflammatoires pour la dose la plus élevée(A) et une nécrosé totale (B)**Figure 5**

(A)



(B)

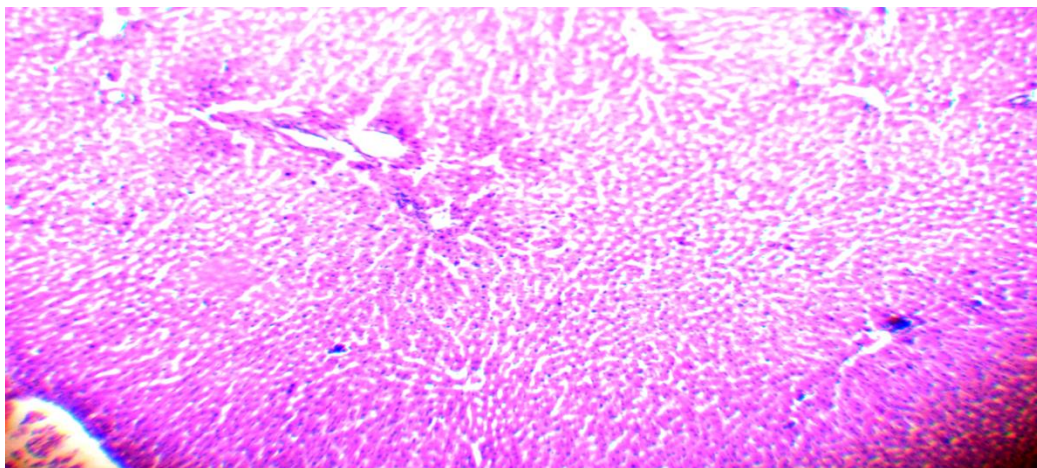


Figure 05 : étude microscopique de parenchyme ovarien coupé à 1 μ m coloré par l'H&E ordinaire d un groupe intoxiqué par l'AlCl₃ (10 mg/kg) avec une injection intra-péritonéale pendant 1 5j (G \times 40)

DISCUSSION

Dans la présente étude, l'intoxication par le chlorure d'Aluminium à raison de 10 mg/kg administré par injection au niveau du péritoine des rats, a entraîné une diminution significative du poids corporel des rats exposés à l'aluminium. Cette perte de poids peut être expliquée par un dérèglement de l'absorption intestinale ; selon **Havaet Hurwitz, 1973**, les composés aluminiques sont connus pour inhiber la mobilité gastro-intestinale par contre (**Hurwitz et al., 1976**, rapportent que ces composés ralentissent la vidange gastrique chez l'Homme et le rat .

Cependant , **Duterte- Boucher et al., (1988)** ont constaté une diminution du poids au cours de l'expérimentation chez des rats intoxiqués par le chlorure d'aluminium ; cette diminution est probablement due à l'effet anorexigène de l'aluminium, car l'aluminium agit sur la diminution des voies de synthèse du taux de la sérotonine et de la dopamine, ces deux neurotransmetteurs sont directement impliqués dans la régulation du comportement digestif, Le foie est le lieu où les composés toxiques se transforment en moins des produits nocifs pour réduire la toxicité ; cela endommagera les hépatocytes et produira une hépatotoxicité.

S'agissant des résultats de la glycémie trouvées, ils sont en accord avec ceux rapportés par Clayton et Clayton et Kalaiselvi et al, qui ont rapporté que les taux de glucose plasmatique étaient significativement élevés chez les rats nourris avec de l' $AlCl_3$ pendant 60 jours par rapport au groupe normoglycémique. (**Kalaiselvi A, et al 2015**). Metwally et Mazhar ont également montré que la toxicité de l'Al provoquait une perturbation du métabolisme des glucides, par l'augmentation de la dégradation du glycogène hépatique, peut-être médiée par une augmentation des hormones adrénocorticotrophes et du glucagon et/ou une réduction de l'activité de l'insuline (**Metwally et Mazhar, 2007**).

Concernant les résultats des taux de TGO et TGP qui sont reconnus comme les principaux indicateurs de lésions hépatiques [27]. Notre étude a montré une augmentation significative de l'activité de TGO et de TGP sériques, indiquant que l'exposition à l' $AlCl_3$ entraîne une perméabilité accrue, des dommages et/ou une nécrose des hépatocytes (**Duterte-Boucher et al, 1988**). Lorsque le foie est lésé, les paramètres TGO et TGP augmentent et sont libérés dans le sang périphérique, donc dans le sérum.

Nous avons observé que le traitement des rats femelle par le chlorure d'aluminium affecte la structure histologique du foie, avec l'apparition de lésions cellulaires et/ou des foyers inflammatoires. En effet, Gomez et al.,1986 ,ont observé chez les rates Sprague-Dawley ayant reçu de l'eau potable contenant du nitrate d'aluminium aux doses de 0, 355, 750 et 1000 mg/kg/j correspondant à 0, 27, 54 et 108 mg d'aluminium/kg du p.c. /j pendant un mois, de légers changements histologiques (Hyperémie) dans le foie à la dose la plus élevée. Par contre, **Domingo et al.**,1987 ,n'ont observé aucun changement histologique hépatique après administration du nitrate d'aluminium dans l'eau potable à des doses de 0, 360, 760 et 3600 mg d'aluminium/kg du p.c. /j (correspondant à 0, 26, 52 et 260 mg d'aluminium/kg du P.C /j) pendant 100 jours. **Favarato et Zatta**,1993 ,ont aussi observé différentes lésions pathologiques hépatiques à la suite de traitement de lapins par le lactate d'aluminium (6,2 mg Al III ou Al (lact)³) en solution aqueuse à un pH neutre pendant 21 jours. Des souris traitées par le chlorure d'aluminium par voie orale pendant 3, 9, et 13 semaines, ont montré un changement morphologique des hépatocytes et des macrophages du tissu hépatique par rapport aux souris témoins. Des changements d'ultra-structure des lysosomes, ainsi que des vésicules de pinocytose des macrophages du foie ont été aussi observés par **Kametani et al**, **2006**.

Le dépôt d'aluminium dans les organes non nerveux et ses effets ultérieurs sont moins connus. Il a été précédemment décrit que les effets de l'aluminium dans les reins et le foie du rat, induit une activation lysosomale, augmentent le dépôt de fer (**Stacchiotti et al., 2006**)et que le foie est donc impliqué dans l'absorption et l'excrétion de l'aluminium par flux biliaire (**Gonzales et al,2007**).

Au cours du vieillissement du foie, outre les cellules parenchymateuses (examinées par (**Schmucker, 2005**) les changements morphologiques ont impliqué l'endothélium, les cellules des voies biliaires et les cellules non parenchymateuses (**Kmiec,et al ,2001**). En particulier, des altérations de l'hémodynamique microvasculaire chez le rat (**Vollmer et al.,2002**) et un épaississement sinusoidal lié à l'âge ("pseudo-capillarisation") ont été signalés chez l'homme (**Lean et al.,2003**), le rat (**Le Couteret al.,2001**) et la souris (**Warren et al.,2005**). Nos observations de sinusoides déformées chez les rats Wistar sont similaires à ces résultats.



Conclusion Générale

Conclusion générale

La réactivité d'une personne à un polluant tel que l'aluminium est toujours compliquée, voire impossible, à évaluer. Les humains et les animaux sont exposés à divers agents toxiques, produits chimiques et médicaments dans l'environnement au quotidien. Le foie est le lieu où les composés toxiques se transforment en moins des produits nocifs pour réduire la toxicité ; cela endommagera les hépatocytes et produira une hépato toxicité

D'après nos résultats, on peut conclure que l'administration d' AlCl_3 a produit une élévation du glucose sanguin et une augmentation significative de l'activité de TGO et de TGP sériques.

Les observations microscopiques relatives à l'exposition de l'aluminium sur des tissus hépatiques de rats a montré la présence des changements structurels dans les sinusoides qui sont accompagnées par l'hépatocyte colonne et membrane cytoplasmique, nucléaire et cellulaire des altérations de ces hépatocytes, qui supportent toutes les altérations biochimiques précédemment signalées qui ont été considérées comme étant dus à des dommages causés à l'aluminium au foie.

L'aluminium est un métal toxique pour la cellule, il s'accumule dans les tissus et peut se lier aux constituants cellulaires ou il perturbe tout le métabolisme cellulaire. Il attaque toutes les parois de la cellule y compris celles qui protègent le noyau. et capable de jouer un rôle important dans l'apparition et l'évolution de certaines maladies graves.

A l'avenir, il serait intéressant d'appliquer les méthodes histochimiques des tissus cibles,. Ainsi, développer les dosages des bio marqueurs sensibles, d'identifier et purifier les molécules bioactives et de réduire l'intoxication chronique des métaux par l'utilisation des molécules bioactives.

Références bibliographiques

A.A. Mahdi ,S.Tripathin, J.Neeja , M.Hasan , Aluminium medicated oxidative stress:possible relationship.to cognitive impairment of alzheimers type ,Annales of Neurosciences13(2006)19_24

AssociationMaladies Foie Enfants. Description du foie. *AMFE*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.amfe.fr/maladies/description-du-foie>

Abreok., glass j. and sellam.l.(1990)..Aluminium inhibits hemoglobin synthesisbut enhances iron up take in friend erythroleukemia cells .KidneyInt . 37 : 677_68L

Afssaps - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques. Rapport d'expertise; 2011.Internet:<http://ansm.sante.fr/content/download/36959/484513/version/3/file/RapportevaluationaluminiumCosmetiques-2011.pdf>

Agarwal S.K, Ayyash L, Gourley C.S, Levy J, Faber K, Hughes C.L. Evaluation of thedevelopmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. Food Chem.Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc. 1996. 34, 49–53.

Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, et al. 1996. Evaluation of the developmentalneuroendocrine and reproductive toxicology of aluminum Food Chem Toxicol 34:49-53.

Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possiblealuminum intoxication. N Engl J Med 1976; 294(4):184-8.

Anitha S, Shanmugavelu P, Gazula VR, Shankar SK, Menon RB, Rao RV, et al. Molecularunderstanding of aluminum bioinorganic chemistry in relevance to the pathology ofAlzheimer's disease. ACS Symposium Series 2002; 822 :228-45.) Toxicological Profile forAluminium. July 1999

Références bibliographiques

ATSDR. Toxicological Profile for Aluminium. July 1999.

Atwood, D.A. & Yearwood, B.C. (2000) the future of aluminium chemistry. *Journal of*

Organometallic chemistry 600, 186-197) Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, Adamowska K,

Lisowska H, Wojcik A. Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ Toxicol* 2005;20(4):402-6.

Adamowska K, Lisowska H, Wojcik A. Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ Toxicol* 2005;20(4):402-6.

Belle v. Quand l'aluminium nous empoisonne. Paris: Max Milo, 2010. ISBN 978235341

0989 2353410987

Bernuzzi V, Desor D, Lehr P.R. Developmental alternations in offspring of female rats orally

intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology*. 1989. 40, 21–27.

doi:10.1002/tera.1420400104.

Bernuzzi V, Desor D, Lehr P.R. Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotormaturation in the rat. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1986.

Bouchet, A ; Couillert J 1983 : Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. In : Baghriche I 2011 : Etude anatomopathologique des cirrhoses ; p 17. Université Mentouri Constantine

Bataller R, Brenner DA. Liverfibrosis. *J Clin Invest.* févr 2005;115(2):209-218.

Casing, D. & Veilham, L. 2008. Anatomie du foie et des voies biliaire. In : Baghriche I 2011 : Etude anatomopathologique des cirrhoses .p 17. Université Mentouri Constantine

Références bibliographiques

Couinaud , C;. (1993). L'abord chirurgical du secteur dorsal du foie. (119), 485.

Couinaud , C. 1981 Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. (Couinaud, Éd.)

Cours médecine info. Partie 6: le Foie. *Cours Médecine.info*. [En ligne] 25 Avril 2010. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.cours-medecine.info/physiologie/foie.html>

Christopher A. Shawa, and Michael S. Petrikc; Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration, 2009, *J InorgBiochem*. 2009 ; 103(11): 1555.

Dinman B.D. Aluminium In Patty's toxicology. E. Bingham, B. Cohrsen, Ch. Powell. 5ème Ed. J. Wiley 2001; 2:353-415.

Domingo J.L, Paternain J.L, Llobet J.M, Corbella J. The effects of aluminium ingestion on reproduction and postnatal survival in rats. *Life Sci*. 1987. 41, 1127–1131.

Dr Rémi Houdart, «CHIRURGIE DU FOIE», Paris HospitalFoundations – PHF, le mardi 07 juillet 2015.

Dr. OrianaCiacio, Pr. Denis Castaing. Le Foie et les Voies Biliaires: Anatomie. *Centre Hépto-Biliaire Paul Brousse*. [En ligne] 24 Mars 2015. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.centre-hepto-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.

EFSA - European Food Safety Agency. Annex of the opinion on Safety of aluminium from dietary intake-Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). Annex to the EFSA Journal 2008;754:1-34 opinion "Safety of aluminium from dietary intake".

EFSA - European Food Safety Agency. Safety of aluminium from dietary intake- Scientific

Références bibliographiques

Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). The EFSA Journal 2008;754:1-34. Internet:

<http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir2948/pdf/754.pdf>.

EFSA - European Food Safety Agency. Safety of aluminium from dietary intake- Scientific

Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). The EFSA Journal 2008;754:1-34. Internet: <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir2948/pdf/754.pdf>.

Ellis H, Scurr JH. Axillary hyperhidrosis - topical treatment with aluminium chloride hexahydrate. Postgrad Med J 1979;55(654):868-9.

Exley C. Human exposure to aluminium. Environ. Sci. Process. Impacts. 2013. 15,1807–1816. doi:10.1039/c3em00374d.

Favarato, M. and Zatta, P.F. Differential aluminium lactate toxicity in rabbits using either aqueous solutions or liposomal suspensions. Toxicol. Lett; 1993, 66(2): 134-146.

Frexinos, J., Escourrou, J., Pascal, J., Balas, D., Du, M., Fourtanier, G., Lazorthes, F. (1988). Hépatogastro-entérologie clinique (éd. 3). (Simep, Éd.) Paris, France. 260-262-303-310-314

Fawcett, D. W. & Jensch, R. P. (1997). Histologie l'essentiel ; p 331, 333 ; Maloine.

Paris. Traduit par : Salzmann J L 2002

Fournier A, Oprisiu R, Said S, Sechet A, Ghazali A, Marie A, et al. Invasive versus noninvasive diagnosis of renal bone disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1997;

George Burkitt H, Barbara Young, and Heath JW;., *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*. 3rd ed. ed. 1995, Edinburgh: Churchill Livingstone

Gonzales M, Alvarez Mdel L, Pisani G, Bernal C, Roma M, Carrillo M, Involvement of oxidative stress in the impairment in biliary secretory function induced by intraperitoneal administration of aluminium to rats. Biol. Trace Elem. Res., 116; 2007, pp. 329–342.

Références bibliographiques

Gershwin M.E, Tarara R.P. Behavioral performance of Swiss Webster mice exposed to excess dietary aluminum during development or during development and as adults. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995. 133, 64–72. doi:10.1006/taap.1995.1127.

Gomez, M., Domingo, J.L., Llobet, J.M., Thomas, J.M. and Corbella, J. Short-term oral toxicity study of aluminum in rats. *Arch. Pharmacol. Toxicol.*; 1986, 12: 145- 151. [25].

Goodman WG. Experimental aluminum-induced bone disease: studies in vivo. *Kidney Int Suppl* 1986;18:S32-6.

Goodman WG. The differential response of cortical and trabecular bone to aluminum administration in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;179(4):509-16.

Gourier-Frery C, Nadine Frery, Claudine Berr, Sylvaine Cordier, Robert Garnier, Hubert

Isnard, Coralie Ravault, Claude Renaudeau. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium : eaux, aliments, produits de santé. INVS/AFSSA, AFSSAPS, 2003. 193 p.

Gourier-Frery C, Nadine Frery, Claudine Berr, Sylvaine Cordier, Robert Garnier, Hubert

Isnard, Coralie Ravault, Claude Renaudeau. Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium : eaux, aliments, produits de santé. INVS/AFSSA, AFSSAPS, 2003. 193 p.

Gourier-Frery C., Frery N. « Aluminium ». *EMC - Toxicol.-Pathol.* juillet 2004. Vol.1, n°3,p. 79-95. figure

Gourier-Frery C., Frery N. « Aluminium ». *EMC - Toxicol.-Pathol.* juillet 2004. Vol.1, n°3,p. 79-95.

Gourier-Frery C., Frery N. « Aluminium ». *EMC - Toxicol.-Pathol.* juillet 2004. Vol.1, n°3,p. 79-95.

Références bibliographiques

GR – Gezondheidsraad Nederland. Aluminium and aluminium compounds, Health- based recommended occupational exposure limit. Den Haag: Gezondheidsraad Nederland, 2010. Publication no. 2010/05OSH.

HAava m. and hurwtiz a. (IW3). The relaxing effect of aluminum and lanthanum on rat and human gastric smooth muscle in vitro. Eur. J. Pharmacol. 22 : 156-161 ; 1973.

Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. Annu Rev Pathol. 2011;6:425-456.

Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nat Rev Genet. févr 2009;10(2):109-121.

Hurwitz a., robinson r. g., vats t-s., whittier f. c. and herin w.f.(1976). Effects of antacids on gastric emptying.

Ito Y, Sorensen K, Bethea N, Svistounov D, Mc Cuskey M, Smedsrod B, Mc Cuskey R, Age-related changes in the hepatic microcirculation in mice. Exp. Gerontol., 42; 2007, pp. 789–797.

IPCS - International Programme on Chemical Safety. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. Geneva, World Health Organization; 1997.

IPCS - International Programme on Chemical Safety. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. Geneva, World Health Organization; 1997.

IPCS - International Programme on Chemical Safety. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. Geneva, World Health Organization; 1997.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Aluminium from all Sources, Including Food Additives Benford DJ, Thatcher N, Mason DR, Street D Leclercq C,

DiNovi M, Bend J, Whitehouse B. Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives,

Références bibliographiques

Safety evaluation of certain food additives and contaminants series: 58; 2008.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives .Aluminium from all,sources, including food additives 2007. Internet: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241660587_eng.pdf

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives .Aluminium from all,sources, including food additives 2007.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food,additives and contaminants, WHO technical Report series, 74th report of the Joint WHO/FAO,Expert Committee on Food Additives 7-17; 2011.

JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food,additives and contaminants, WHO technical Report series, 74th report of the Joint WHO/FAO,Expert Committee on Food Additives 7-17; 2011.

Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminumcontaining antacids. *New England Journal of Medicine* 1977; 296(24):1389-90.

Kmiec Z, Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, 161; 2001, pp. 1–151.

Kaiser,L.,Schwartz,K.,Burnatowska-Hledin ,M.A., Mayor, G.,1984.Microcytic anemia,secondary to intraperitonealaluminium in normal and urenic rats. *Kidney Int* .26,269_274.

Kametani K., and Nagata T., Quantitative elemental analysis on aluminium accumulation by HVTEM-EDX in liver tissues on mice orally administered with aluminiumchloride.*Med. Mol. Morphol.*, 2006. 39(2): 97-105

Kalaiselvi A, Aadhinath Reddy G, Ramalingam V. Ameliorating effect of ginger extract (*Zingiber officinale* Roscoe) on liver marker enzymes, lipid profile in aluminium chloride induced male rats. *Int J PharmSci Drug Res.* 2015;7:52–8

■ ■ ■ Références bibliographiques

- Larrey, (2009). Foie, médicaments et agents chimiques. Gastroentérologie Clinique et
- 16.George Burkitt H, Barbara Young, and Heath JW, *Liver and pancreas*, in *Biologique* **33**, 1136—1146 .doi:10.1016/j.gcb.2009.10.003
- Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kuszewski T, et al. A comet assay,study reveals that aluminium induces DNA damage and inhibits the repair of radiationinduced lesions in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Lett* 2006;161(1):27-36.
- Lansdown A.B. Production of epidermal damage in mammalian skins by some simple,aluminium compounds. *Br. J. Dermatol.* 1973. 89, 67–76.
- Lauwerys R.R, Hoet P. Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring.Lewis publishers. 3rd Ed 2001; 638p)
- Lauwerys R.R, Hoet P. Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring.Lewis publishers. 3rd Ed 2001; 638p)
- Lauwerys R.R, Hoet P. Industrial chemical exposure : Guidelines for biological monitoring.Lewis publishers. 3rd Ed 2001; 638p.
- Le maréchalP,Foucault G, HullenCh,Venard R, Vesin M.F. Biochimie exercices et problemescommentés Ed Masson paris 1884 130 p.
- Malarkey, D. E., K. Johnson, et al. (2005). "New insights into functional aspects of liver morphology." *ToxicolPathol* **33**(1): 27-34.
- Morris , S. 2013.**Les maladies du foie au Canada. 7.
- Manna, G, Das R. Chromosome Aberrations in Mice Induced by Aluminum-Chloride.*Nucleus* 1972. 15, 180–186.
- Mc Lean A, Cogger V, Chong G, Ewarren A, Markus A, Dahlstrom J, Le Couter D, Age-related pseudocapillarization of the human liver. *J. Pathol.*, 200; 2003, pp. 112–117.

■ ■ ■ Références bibliographiques

Marieb en. Structure d'un ovaire.@1 [<http://entete.uqtr.ca>] (consultée le 07juin2018)

Muller g., bernutz v., desor d., hutinm.f., burnel d. and lehrP.R.(1990).D evelopmentaalltérationsinoffspringof female rats orally intoxicated byaluminumlaztzt at different gestation periods *Teratology*4, 2, 253-261

Muller g., hlruin m-f., burnel d. and lehr p.r. (1992). Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chlorideB. iol. Tr. Elem.R es.34:79-87.

Muller g. (1993). Contribution sels aluminiques chez le Rat en Université de MeTz. àl'étude expérimentale des effets de développement. Thèse de Doctorat.

McDermott JR, Smith AI, Ward MK, Parkinson IS, Kerr DN. Brain-aluminium concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet* 1978; 1(8070):901-4.

Metwally FM, Mazhar MS. Effect of aluminium on the levels of some essential elements in occupationally exposed workers. *ArhHig Rada Toksikol.* 2007;58:305–11.

Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, Vats D, Morel CR, Goforth MH, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* juin 2008;7(6):496-507

Per M. Roos; Olof Vesterberg; Monica Nordberg. Metals in Motor Neuron Diseases.*Exp Biol Med* 2006; 231 (9): 1481-1487)

Perl D.P, Good P.F. Laser Microprobe Mass (LAMMA) Analysis evidence that aluminium(Al) selectiveley accumulates in the neurofibrillary tangle (NFT). *J. Neuropath. Exp. Neurol.*1988; 47:318.

Philip w, kuchelgregory B, Ralston .*Biochimie.* Ed original ISBN USA 1988 225p .

■ ■ ■ Références bibliographiques

Pragya Sharma, Kaushala Prasad Mishra. Aluminum-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: Response to combined administration of Tiron and glutathione. *Reproductive Toxicology* 21. 2006. 313–321.

Pr. Gérard ABADJIAN, Université St Joseph, Beyrouth, LIBAN. *Epathologie*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/foipanc.pdf.

Physiologie générale. PCEM 1 2e édition - Jean-Louis Ader, François Carré, Anh-Tuan Dinh-Xuan, Martine Duclos [Internet]. [cité 26 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.decitre.fr/livres/physiologie-generale-9782294020520.html>

Quarles LD, Gitelman HJ, Drezner MK. Induction of de novo bone formation in the beagle. A novel effect of aluminum. *J Clin Invest* 1988;81(4):1056-66.

Rappaport AM, "Physioanatomic considerations", *Diseases of the liver*, ed. S.E.R.e. Schiff L. 1987, Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 1-46.

Rosenbaum, J. 1991, février. Intéractions cellulaires dans le foie. 7, 117.

Schmucker D, Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp. Gerontology*, 40 ;2005, pp. 650–659.

Schmucker D, Hepatocyte fine-structure during maturation and senescence. *J. Electron Microsc. Tech.*, 14; 1990, pp. 106–125.

Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 13 déc 2001;414(6865):799-806.

Société Canadienne du Cancer. Anatomie et physiologie du foie. *cancer.ca*. [En ligne] [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/liver/anatomy-and-physiology/?region=qc#ixzz3Z51cV02a>.

Références bibliographiques

Stacchiotti A, Rodella LF, Ricci F, Rezzani R, Lavazza A, Bianchi R, Stress proteins expression in rat kidney and liver chronically exposed to aluminium sulphate. *Histol. Histopathol.*, 21; 2006, pp. 131–140.

Sedman AB, Alfrey AC, Miller NL, Goodman WG. Tissue and cellular basis for impaired bone formation in aluminum-related osteomalacia in the pig. *J Clin Invest* 1987;79(1):86-92.

Sharma P, Mishra K.P. Aluminum-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: response to combined administration of Tiron and glutathione.

Reprod. Toxicol. 2006. Elmsford N 21, 313–321. doi:10.1016/j.reprotox. 2005.06.004.

Somova LI, Missankov A, Khan MS. Chronic aluminum intoxication in rats: dose- dependent morphological changes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19(9):599-604.

Stauber JL, Davies CM, Adams MS, Buchanan SJ. Bioavailability of aluminium in Aluntrated drinking water and food. Research Report. 1998. 203 Water Services Association of Australia.

Toutain, PL. Le foie et la bile. [En ligne] 6 Octobre 2009. [Citation : 1 Septembre 2015.] <http://slideplayer.fr/slide/504010/>

Vollmar B, Pradarutti S, Richter S, Menger M, In vivo quantification of ageing changes in the rat liver from early juvenile to senescent life. *Liver*, 22; 2002, pp. 330–341.

Valkonen S, Aitio A. Analysis of aluminium in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. *Science of the Total Environment* 1997; 199(1-2):103-10.

Van Oostdam JC, Zwanenburg H, Harrison JR. Canadian perspectives on aluminium. *Environ Geochem Health.* 1990. 12:7174.

Warren A, Bertolino P, Cogger V, Mc Lean A, Fraser R, Le Couter D, Hepatic pseudocapillarization in aged mice *Exp. Gerontol.*, 40 ;2005, pp. 807–812.

■ ■ ■ Références bibliographiques

Waynforth HB, Flecknell PA. Experimental and surgical technique in the rat. Second Wedrychowski A, Schmidt W.N, Hnilica L.S. The in vivo cross-linking of proteins and DNA by heavy metals. J. Biol. Chem. 1986. 261, 3370–3376.

Webmaster 1: [<https://www.amvf.asso.fr/nos-maladies/les-traitements-qui-existent/le-tips.html>]. [page consultée le 15/04/2020]).

Webmaster 2: [<http://www.amfe.fr/maladies/description-du-foie/>]. [page consultée le 18/04/2020]).

Webmaster 3: [http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_16.pdf]. [page consultée le 20/04/2020]).

WHO – World Health Organisation. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. IPCS. Aluminium. First draft prepared by H. Habs, B. Simon, K.U. Thiedemann and P. Geneva;1997.

Wheater's Functional Histology. 1995, Churchill Livingstone. p. 271-281.

Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. Pharmacol Toxicol. 2001. 88:159–167.

Yousef MI. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. Toxicology 2004;199(1):4757.

Yumoto S, Nagai H, Matsuzaki H, Kobayashi T, Tada W, Ohki Y. Transplacental passage of Al from pregnant rats to fetuses and Al transfer through maternal milk to suckling rats. Nucl Instrum Methods Phys Res B. 2000. 172:925–9.

Références bibliographiques

Yumoto s, nagai h, matsuzaki h, kobayashi t, tada w, ohki y. Transplacental passage of Al from pregnant rats to fetuses and Al transfer through maternal milk to suckling rats. *NuclInstrum Methods Phys Res B*. 2000. 172:925–9.

Zaman, K ., Zaman, W., Siddique, H., 1993. Hematological and enzymatic results of aluminium intoxication in rats. *Comp. Biochem. Physiol.* 150C, 73_76.

Zatta P, Kiss T, Suwalsky M, Berthon G. Aluminium(III) as a promoter of cellular oxidation. *Coord. Chem. Rev.* 228, 271-84.