1.Effet des nanoparticules d'oxyde de fer sur le taux métabolites au niveau du foie

1.1.1.Effet sur le teneur des glucides

Les glucides sont présents dans l'organisme sous différentes formees.la forme la plus courante est le glucose, obtenu à partir des sucres simples ou complexes apportés par l'alimentation, ils servent de carburant rapidement utilisable par les organes, le cerveau et les muscle.la régulation des glucides dans l'organisme, se fait en grande partie par l'action d'une hormone : l'insuline, sécrétée par le pancréas [28].

Les résultats obtenus montrent une augmentation de la teneur hépatique en glucide avec une différence hautement significative ($p \leq 0.01$) chez les rats traités par (Fe_3O_4), cette augmentation est neutralisée de façon très hautement significative après l'addition du curcumine par rapport au témoin, qui est en concorde avec les travaux de [6] qui ont trouvé une augmentation très hautement significative de taux des glucides hépatiques chez les lapins traités expliqué par l'effet inhibiteur de cadmium sur l'activité enzymatique.

Cette augmentation est probablement justifiée aussi par l'effet direct sur l'Hexokinase, enzyme responsable de la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate et le déclenchement du métabolisme du glucose, est une enzyme principale chez mammifères. Les iso enzymes de l' hexokinase existent chez tous les groupes de règne animal ; chez la moule marine du genre *Mytilus*, l'activité de l'hexokinase et son rôle clé dans le métabolisme du glucose ont été identifiés dans différents tissus [18].

1.2. Effet sur le teneur des protéines

Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire [38].

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que le teneure des protéines diminuées de façon non significative chez le groupe traité par l'oxyde de fer, cette diminution est neutralisée après l'addition de curcumine par rapport aux témoins**,** ces résultats vont dans le sens opposés que ceux de [65-51] qui ont mis en évidence une augmentation très hautement significative du taux de protéines totales sous l'effet d'un stress chimique chez des modèles biologiques différents (têtards, protistes ciliés, lapins).

1.3. Effet sur le teneur des lipides

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxyle (ROO), suffisamment réactif pour arracher un H+à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction [8].

Nos résultats montrent une augmentation de la teneure de lipide hépatique avec une différence hautement significative chez les rats traité par [Fe_3O_4],cette augmentation est neutralisé de façon hautement significative après l'addition du curcumine par rapport au témoin, Ces résultats vont dans le sens oposées que ceux de [6] qui ont trouvé une diminution significative ($P < 0,05$) chez les lapins traités par le cadmium par rapport aux traités par Sélénium et témoins.

2. Effet des nanoparticules d'oxyde de fer sur les biomarqueures de stress au niveau du foie

2.1. Effet sur le MDA

Le malondialdéhyde (MDA), produit lors de la peroxydation des lipides polyinsaturés [80].

D'après les résultats nous avons observé une diminution du taux de MDA hépatique avec une différence très hautement significative ($p=0.005$) chez les rats traité par Fe_3O_4 ,cette diminution est régulée après l'addition du curcumine par rapport aux témoins , en accord avec l'étude de [9] qui ce résultats pourrait être la cause de la désintégration de la membrane cellulaire suit au phénomène peroxydation lipidique déjà constaté au niveau histologique, l'augmentation et la diminution de la MDA dépende de la dose serait lié a l'interaction du fer avec les membranes.

Alors hyperperoxydation pourrait être le résultat d'une modification importante du statut redox cellulaire dans le foie en faveur des prooxydants, car l'alloxane s'est avéré générateur de radicaux libres qui, par leur pouvoir oxydant, sont à l'origine de l'oxydation de l'ADN, de lipides aboutissant ainsi à la mort des cellules β et l'installation du diabète [69-42].

2.2. Effet sur la GSH

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intra-cellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer. Les autres propriétés antioxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire. L'apport recommandé journalier est d'environ 300 mg **(**agrumes) [41].

2.3. Effet sur la GST

Le glutathion S-transférase (GST), joue un rôle important dans la désintoxication des xénobiotiques et/ou dans la protection contre des métabolites nocifs (enzyme de la phase 2 du conjugaison) générés après la dégradation des macromolécules comme la peroxydation lipidique suite à leur exposition au stress oxydant [49].

*Nos résultats montre une Une augmentation de l'activité enzymatique de la glutathion-S-transférase (GST) hépatique chez le groupe traité par l'oxyde de fer avec une différence très hautement significative ($p \leq 0.001$) par apport au témoin Au contraire, après l'utilisation de Curcumine on observe une neutralisation par rapport aux témoins, ce résultat est opposé aux travaux de [56-80].

2.4. Effet sur la GPx

Les glutathion peroxydases (GPxs) est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolyse hépatique peuvent modifier sa concentration [15].

D'après nos résultats on observe une augmentation non significative de l'activité enzymatique de GPx hépatique des rats traités, cette augmentation est neutralisée après l'addition du curcumine par rapport aux témoins, cette augmentation s'accord avec
[75] qui étude la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer(Fe_3O_4) chez le rat analyse motochondriale et du stre oxydant, à montré une augmentation de la GPx, cet effets explerait par la forte présence du peroxyde d'hydrogène ,en effet l'augmentation de la GPx est associer a leur interaction avec (H_2O_2) puisque elle est responsable de son élimination

2.5. Effet sur la catalase

La catalase est une enzyme antioxydant impliquée dans la défense de la cellule contre les effets toxiques du peroxyde d'hydrogène en catalysant sa décomposition en eau et oxygène, c'est un biomarqueur de stress oxydatif et il est sensible à certains contaminants inducteurs de stress oxydatif comme les métaux toxiques [41].

La recherche de [9] sur la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer chez le rat analyse mitochondriale et du stresse oxydant, ces études ont indiquées que l'oxyde de fer (Fe_3O_4) à augmenté le taux de catalase hépatique à cause de leurs interaction avec le peroxyde d'hydrogène puisque elle est responsable de son élimination, cette étude contre nos résultats

montrons une diminution de l'activité enzymatique de la catalase chez le groupe traité par Fe_3O_4 et groupe combiné par rapport aux témoins cette diminution très hautement significative (p=0.000).

La curcumine, le composé actif principal du curcuma, a été rapporté pour inhiber la libération d'histamine (La principale fonction de l'histamine est de détruire les substances étrangères. L'histamine est aussi libérée lors de réactions allergiques) à partir de mastocytes. le curcuma est un aliment idéal pour les personnes qui en souffrent. L'histamine est également connue pour augmenter l'inflammation et provoquer une constriction des muscles lisses chez certaines personnes souffrant d'asthme. La curcumine est un anti-inflammatoire majeur, elle est aussi un puissant antioxydant.

3. Effet de diférulyol méthane (curcumine) sur les métabolites et les biomarqueures de stress au niveau du foie

Dans notre étude nous avons traités des rats par l'oxyde de fer et remarquons des perturbations des différents paramètres enzymatiques et non enzymatiques, cependant le prétraitement par Di- méthane (composé de la curcumine), a régulé et neutralisé ces changements.

Nos résultats montrent que la diférulyol de méthane (curcumine) a amélioré l'équilibre de détoxification et a diminué les effets néfastes de l'oxyde de fer. Il augmente le taux de protéine, MDA et l'activité enzymatique de GST et de CAT dans le foie, d'une part, et d'autre part, nous avons observés une diminution de l'activité enzymatique de la GST et du taux de GSH, lipides et glucides.

Les activités hépatiques de la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT) et du taux de glutathion réduit (GSH) ont été notablement réduites, tandis que la peroxydation lipidique, exprimée en taux d'hygiène maldique (MDA), a été significativement augmentée [5].

Ces résultats ont montré que l'administration de curcumine diminue les dommages causés dans le foie par MTX probablement par la régulation de l'équilibre oxydant / anti-oxydant. Tandi que les résultats de [39] montrent une diminution de l'activité de CAT.