DISCUSSION

Récemment, des études de biodistribution ont indiqué que les nanoparticules de TiO_2 s'accumulent principalement dans le foie et les reins et sont excrétés lentement **(Fabian et *al*., 2008 ; Sugibayashi et *al*., 2008).** Dans cette présente étude nous avons évalué l'effet opposé de la curcumine sur la néphrotoxicité d'oxyde de titane chez les rats *Wistar* comme un modèle biologique.

1. Effets d'oxyde de titane sur les paramètres de la croissance globale

La diminution de poids corporelle des rats traités par NPs-TiO_2 peut être traduite par la perte d'appétit, diminution d'apport alimentaire, perturbation du métabolisme cellulaire sous l'effet du stress oxydatif engendré par les ROS. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **(Fashui et *al*., 2015),** qui signalé une perte de poids associée à la perte d'appétit. une diminution de l'apport alimentaire est due à une ROS, et l'exposition aux nanoparticules de TiO_2 a favorisé la surproduction de ROS dans le rein de souris survenue à une toxicité chronique.

Cependant, les résultats n'ont montré aucune différence significative dans le poids relative entre les témoins et les groupe traité par l'oxyde de titane, Ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Rong et *al*., 2010)** qui il n'y avait pas de changements significatifs de poids du foie, des reins et du cerveau chez des groupes des souris adultes après l'exposition au TiO_2.

Par ailleurs, la curcumine améliorer le poids de ces animaux peut être à l'effet de leur composés polyphénoliques bénéfiques pour le corps (**Rakhi, 2010)** .

2. Effet des nanoparticules d'oxyde de titane sur les paramètres biochimiques au niveau des reins

D'après les résultats de cette étude, l'exposition aux nanoparticules de TiO_2 a induit une perturbation du métabolisme général des cellules rénales.

Les résultats obtenus dans notre travail montrent une diminution du taux de glucide rénal chez les rats traités par les nanoparticules d'oxyde de titane en comparaison avec les témoins, ces résultats vont dans le sens opposés que ceux de les travaux de **(Guangyan et *al*., 2012)** qui montre une augmentation du glucose rénale d'une manière significative pendant la période expérimentale chez les rats traités avec des NP- ZnO.

Cette diminution peut être due à l'utilisation du glycogène pour générer l'énergie nécessaire pour faire face à l'hypoxie provoquée par ces nanoparticules. La déplétion en glycogène peut être également interprétée comme une réponse non spécifique au stress chimique **(Schwaiger et *al.*, 1997) .**

Ce qui concerne le taux des protéines on a trouvé dans notre étude qu'il y a une augmentation dans les lots traités par rapport aux témoins, Cette augmentation s'accorde avec **(Igor, 2011)** qui révélé que la translocation nucléaire de Nrf2 est associée à une augmentation de la quantité cytoplasmique de protéines Nrf2. Ce résultat étant en faveur d'une induction de la synthèse de Nrf2 en réponse à l'augmentation de l'état oxydatif de la cellule.

Lors d'un stress oxydant, les radicaux libres vont oxyder les macromolécules, telles les lipides. Ils sont désorganisant leurs structures chimiques et altérant leurs fonctions biologiques. L'attaque des lipides membranaires par ces radicaux produit des réactions de peroxydation lipidique en cascade. Les membranes cellulaires qui altérées entraînant une perte de l'intégrité de la cellule **(Kulbacka et *al*., 2009) .**

D'après les résultats obtenus montre une diminution des lipides en concorde avec les résultats de **(Igor, 2011)**, qui a expliqué que la diminution des lipides est provoqué par les radicaux oxygénés libres qui mènent à la peroxydation lipidique confirmé par le taux élevé du MDA.

En revanche, selon les résultats obtenus lors de l'utilisation de la curcumine comme étant molécule cytoprotectrice il s'avère que ce composé phénolique a bien amélioré l'homéostasie des paramètres biochimiques étudiés dans ce présent travail. Ce pouvoir préventif pourrait être attribué aux caractéres moléculaires antioxydant de ces composés phénoliques qui se manifeste a différentes niveaux , par leurs action réductrice, leurs capacité a piéger et neutraliser les formes toxiques de l'oxygéne , et les forme radicalaires des lipides par la chélation possible des ions métalliques. Par ailleurs, certains d'entre eux peuvent également inhiber la lipooxygénase (une enzyme qui catalyse l'oxydation des acides gras) **(Williams et *al*., 2004 ; Benahmed., 2010).**

3. Effet des nanoparticules d'oxyde de titane sur les biomarqueures de stress au niveau du rein.

3.1. Effet sur le MDA

Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des indicateurs les plus fréquemment utilisés de la peroxydation lipidique où il est produit lors de la peroxydation des lipides polyinsaturés **(Geyu et *al*., 2014)**.

Notre étude montre une augmentation très hautement significative NPs-TiO_2 du taux du MDA, est causée après a une peroxydation lipidique qui mène a une désintégration de la membrane cellulaire favorisant la mort cellulaire ce qui explique le phénomène de la nephrotoxicité **(Ma et *al*., 2012)**. Cette élévation est en accord avec les travaux de **(Geyu et *al*., 2014)**, qui ont trouvé des niveaux élevés de MDA dans le foie et les reins indiqués que la présence de stress oxydatif et de peroxydation lipidique réponse ont été générées par l'exposition aux nanoparticules TiO_2.

La formation de résidus de la peroxydation lipidique (MDA) résultant d'une augmentation intracellulaire d'ERO, a été observée lors de l'exposition in vitro à différentes NPs **(Wu et *al*., 2009 ; Ghosh et *al*., 2010 ; Li et *al*., 2010).**

Après l'addition du curcumine cette augmentation est significativement neutralisée par rapport au témoin **(Xinyan, 2018)**.

3.2. Effet sur la GSH

En présence d'ERO, le glutathion réduit (GSH) s'oxyde pour former du glutathion oxydé (GSSG). La mesure de l'homéostasie redox du glutathion est un bon indicateur de l'état oxydatif cellulaire. Afin d'obtenir une représentation plus précise de l'importance du stress oxydant dans la toxicité des NPs, il importe de mesurer le rapport GSH/GSSG.

D'après les résultats nous avons observé une diminution du taux de GSH chez les rats traité par NPs-TiO_2 ce qui concorde avec les résultats de **(Fen, 2009)** qui ont mis en évidence une réduction de la teneur en GSH des cellules de rein embryonnaire humain en culture après exposition aux nanoparticules de silice 20 et 50 nm .

L'addition du curcumine atténuée cette déplétion en glutathion (GSH) dans les reins par rapport au témoin **(Rakhi, 2010).**

3.3. Effet sur la GPx

La glutathion peroxydase (GPx) est une scléroprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes (transformé H_2O_2 a H_2O non toxique) 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 **(Geyu et *al.*, 2014 ; Byung et *al.*, 2008).**

D'après nos résultats on observe une augmentation de l'activité GPx chez les rats traités par l'oxyde de titane. Cette augmentation s'accorde avec **(Igor, 2011)** qui montrent que les NPs-TiO_2 induisent une augmentation du niveau de transcription des gènes codant pour des enzymes antioxydantes (Glutathion peroxydase).

Cette augmentation peut confirmée par l'augmentation de protéine Nrf-2 qui a pour fonction de coordonner l'augmentation de la transcription des gènes codant pour des enzymes détoxifiantes de phase II et des protéines antioxydantes **(Lee and Johnson, 2004)**. Nrf-2 se lie à des séquences promotrices des ERO et active la transcription des gènes antioxydants notamment la glutathion peroxydase (GPx) **(Igor, 2011)**.

Au niveau cellulaire et moléculaire, des études récentes ont démontré que la curcumine atténue la génération de ROS et active les voies de signalisation impliquant la libération de Nrf2, favorisant la transcription des gènes induisant l'expression du système antioxydant (GPx, GST, CAT et SOD) **(Trujillo, 2013)**.