2.1. Résultats

2.1.1. Influence du traitement sur le poids corporel des rats

Pendant la période de traitement, l'évaluation du poids corporel des rats montrent une diminution du poids corporel chez le lot traité par les nanoparticules de l'oxyde de fer comparativement au lot témoin . Nous avons remarqué une diminition du poids corporel chez les lots témoin et traité par diféruloyl-méthane. Nous enregistrons une nette amélioration du poids corporel par l'administration du diféruloyl-méthane au groupe traité par les nanoparticules de l'oxyde de fer comparant au groupe traité par les nanoparticules de l'oxyde de fer. Ces variation sont significatives (Figure36).

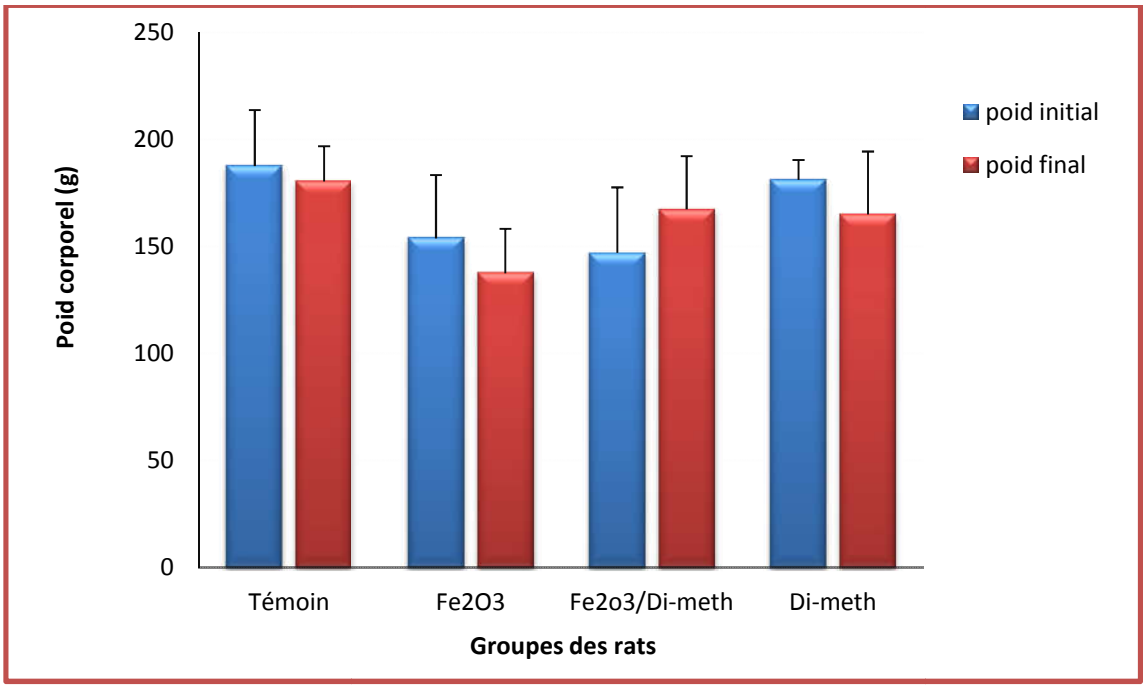


Figure36 : Evaluation du poids corporel (g) des rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.2. Influence du traitement sur poids relatif du foie des rats

Nos résultats qui montrent qu'il n'ya aucune différence significative du poids relatif du foie chez les rats traités par les nanoparticules de l'oxyde de fer et les autres différents groupes (Tableau 4 ; Figure 37).

Tableau4. Variations des rapports de Poids relatif du foie (%) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± l'ecart type).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
Poids relatif du foie%	(3,197± 0,157)	(3,286±0,2152)	(3,201±0,103)	(2,910±0,136)

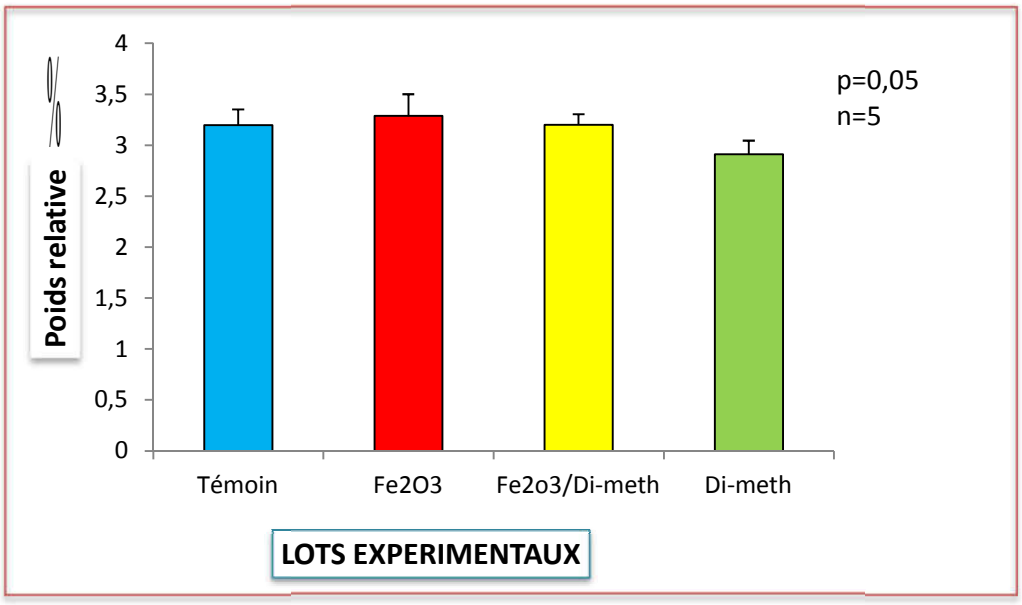


Figure 37 . Evolution du poids relatif du foie chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.3. Influence du traitement sur les paramètres biochimiques

2.1.3.1. Influence du traitement sur la fonction hépatique

2.1.3.1.1. Influence du traitement sur les paramètres TGO

Le traitement des rats par les nanoparticules d'oxyde de Fer à (10mg/kg /jour) du poids corporel **(Farid et al .,2015)** entraine une augmentation très hautement significative des TGO ($P<0,001$) par comparaison aux rats témoins. Cependant, nous n'enregistrons aucune variation significative de ces paramètres chez les rats traités avec la combinaison (Fe_2O_3 * Di-meth) par rapport aux rats témoins. De meme , nous observons aucune différence statistiquement significative chez les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane par rapport aux rats témoin (Tableau 4 et Figures 38).

Tableau5 : Variation de l'activité enzymatique de TGO (µl/ml) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± l'ecart type).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
TGO (µl/ml)	(67±5,701)	***(86.4± 2,881)	(70±4,183)	(66±6,519)

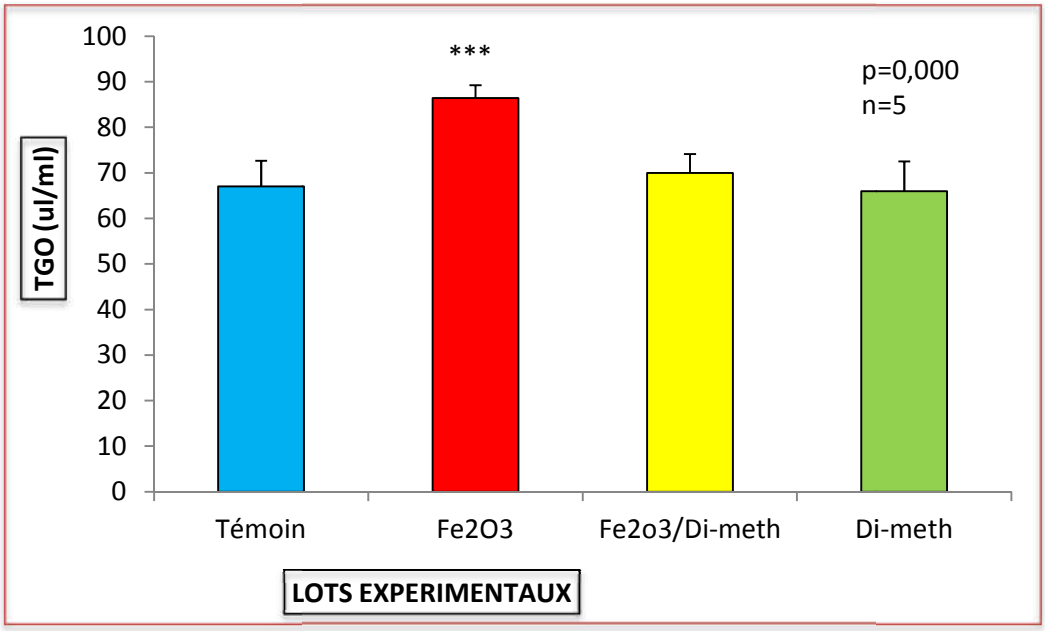


Figure 38 . Variation de l'activité enzymatique de TGO (Ul/mL) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.3.1.2. Influence du traitement sur les paramètres TGP

Le traitement des rats par les nanoparticules d'oxyde de Fer à 10 mg/kg/jour du poids corporel **(Farid et al .,2015)** entraine une augmentation très hautement significative des TGP (0,01> P > 0,001) par comparaison aux rats témoins . cependant , nous n'enregistrons aucune différence statistiquement significative de ces paramètre TGP chez les rats traités avec la combinaison (Fe_2O_3 * Di-meth) par rapport aux rats témoins.De meme , nous n'observons aucune différence statistiquement significative chez les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane (Tableau 6 et Figure 39).

Tableau6 : Variation de l'activité enzymatique de TGP(µl/ml) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± l'ecart type).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
TGP (µl/ml)	(28.4± 3,464)	***(34.4±2,701)	(29.4±0,836)	(26.4± 2,073)

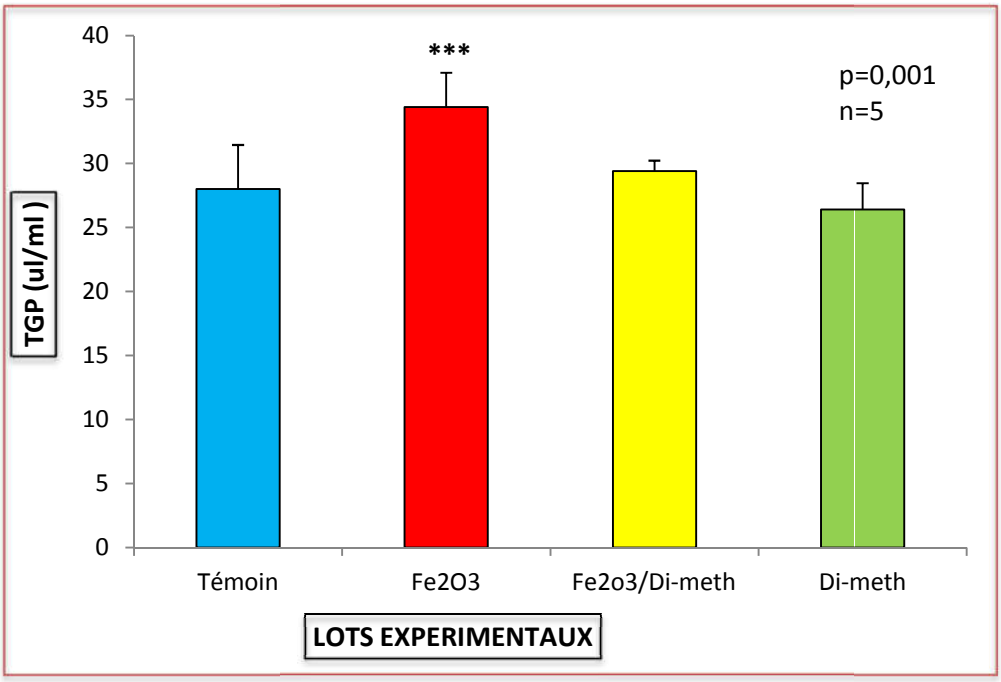


Figure39 : Variation de l'activité enzymatique de TGP (Ul/mL) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.3.2. Influence du traitement sur les paramètres métaboliques

2.1.3.2.1. Influence du traitement sur les protéines tissulaires

D'après les résultats illustrés dans le tableau 7 et les figures 40 , nous observons une diminition très hautement significative du taux des protéines tissulaire hépatiques (P<0,001), chez les rats traités par les nanoparticules d'oxde de fer par rapport aux rats témoins, tandis que les rats traités par la combinaison (Fe_2O_3 *Di-meth) ne montrent aucune variation significatives ,de ce paramèmtre par comparaison aux rats témoins. Chez les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane ne montrent pas de variation significative du taux des protéines tissulaires hépatiques par rapport aux rats témoins.

Tableau7. Taux du Protéine (mg/mg) chez les rats témoins et traités dans le foie après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± ecart type de 05rats).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
Protéine Tisulaires hépatiques (mg/g)	(0,484± 0,005)	***(0,254± 0,0132)	(0.424024 ± 0,0217681)	(0,446024± 0,00893813)

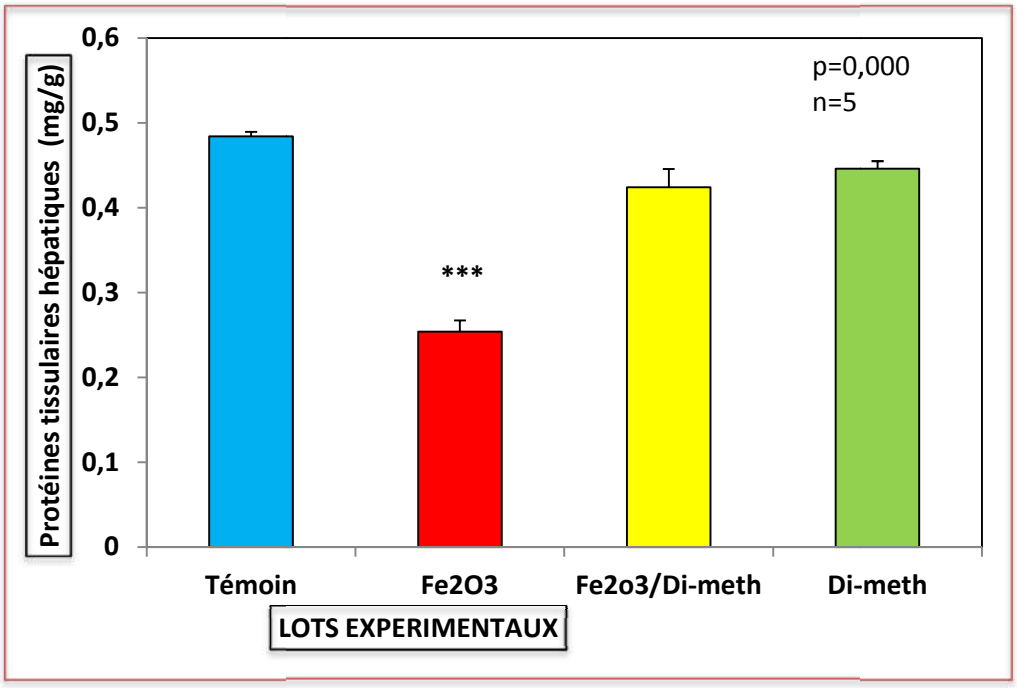


Figure40. Variation de la teneur en protéines (mg/g) du tissu hépatique chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.3.2.2. Influence du traitement sur les glucides tissulaires

D'après les résultats illustrés dans le tableau 8 et la figures 41 , nous observons une augmentation trés hautement significative du taux des glucides tissullaires hépatiques ($P<0,001$), chez les rats traités par nanoparticule d'oxde de fer par rapport aux rats témoins, tandis que les rats traités par la combinaison (Fe_2O_3 * Di-meth) montrent une augmentation significative de ce paramétre par comparaison aux rats témoins. Les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane montrent une augmentation significative

du taux des glucides tissullaires hépatiques par rapport aux rats témoins.

Tableau8. Taux des glucides tissulaires hépatiques (µg/g) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± ecart type de 05rats).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
Glucides tissulaires hépatiques (µg/g)	(20,316 ±1,501)	***(33,653± 0,579)	*(34,325±1,1838)	(24,553±0,912)

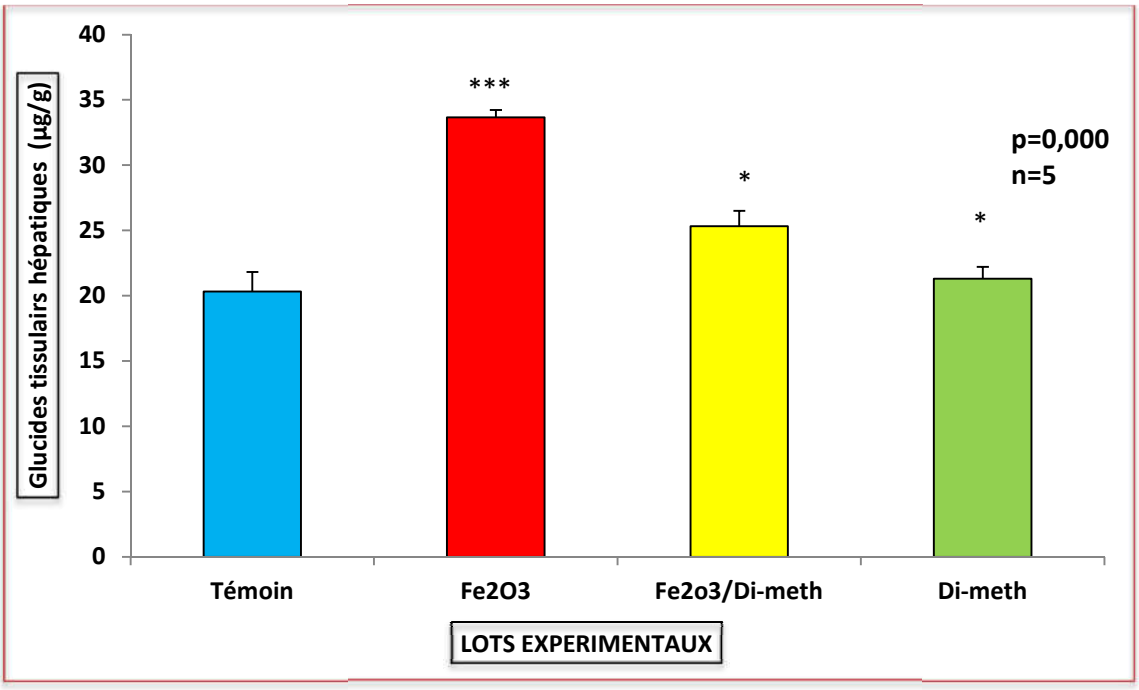


Figure 41. Variation de la teneur tissulaire en Glucides (µg/g) du tissu hépatique chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.3.2.3. Influence du traitement sur lipides tisulaires

D'après les résultats illustrés dans le tableau 9 et la figure 42 , nous observons une augmentation très hautement significative du taux des lipides tisulaires hépatiques (P<0,000), chez les rats traités par les nanoparticule d'oxde de fer par rapport aux rats témoins, tandis que les rats traités par la combinaison (Fe_2O_3 * Di-meth) montrent une augumentation

significative de ce paramètre par comparaison aux rats témoins. Les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane ne montrent aucune variation significative du taux des lipides tisulaires hépatiques par rapport aux rats témoins.

Tableau9. Taux des lipides tisulaires hépatiques (µg/g) chez les rats témoins et traités dans le foie après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± ecart type de 05 rats).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
Lipide (µg/g)	(0,719362± 0,032528)	***(0,484212± 0,028452)	*(0,63916± 0,033627)	(0,699261± 0,02021)

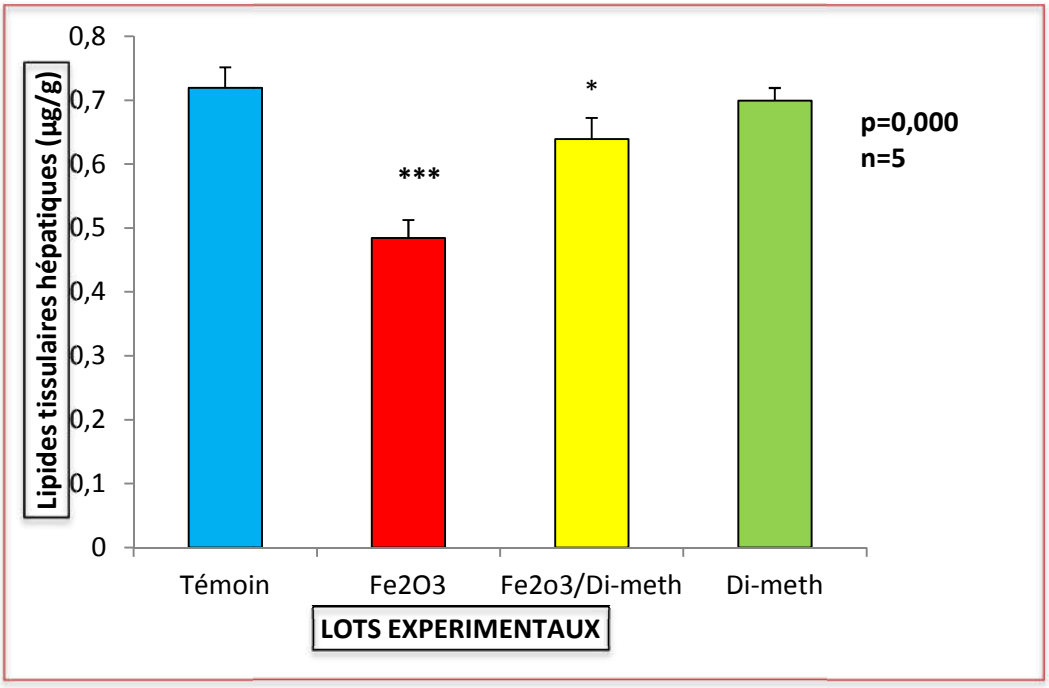


Figure42 : Variation de la teneur en lipides (µg/g) du tissu hépatique chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.4. Influence du traitement sur les paramètres du stress oxydant

2.1.4.1. Influence du traitement sur les paramètres des biomarqueurs non enzymatiques

2.1.4.1.1. Influence du traitement sur le malondialdéhyde (MDA)

D'après les résultats illustrés dans le tableau 10 et la figure 43 , nous observons une augmentation très hautement significative du taux du MDA hépatique (P<0,000), chez les

rats traités par les nanoparticules d'oxyde de fer par rapport aux rats témoins, tandis que les rats traités par la combinaison (Fe_2O_3 * Di-meth) ne montrent aucune variation significative de ce paramètre par comparaison aux rats témoins. Chez les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane , ne montrent pas de variations significatives du taux du MDA par rapport aux rats témoins.

Tableau10. Taux du malondialdéhyde hépatique (nmol/mg de protéine) chez les rats témoins et traités dans le foie après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± ecart type des 05 rats).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
MDA hépatique (µmol/mg de protéine)	(3,985± 0,017)	***(10,055± 0,161)	(5,294±0,029)	(4,254±0,171)

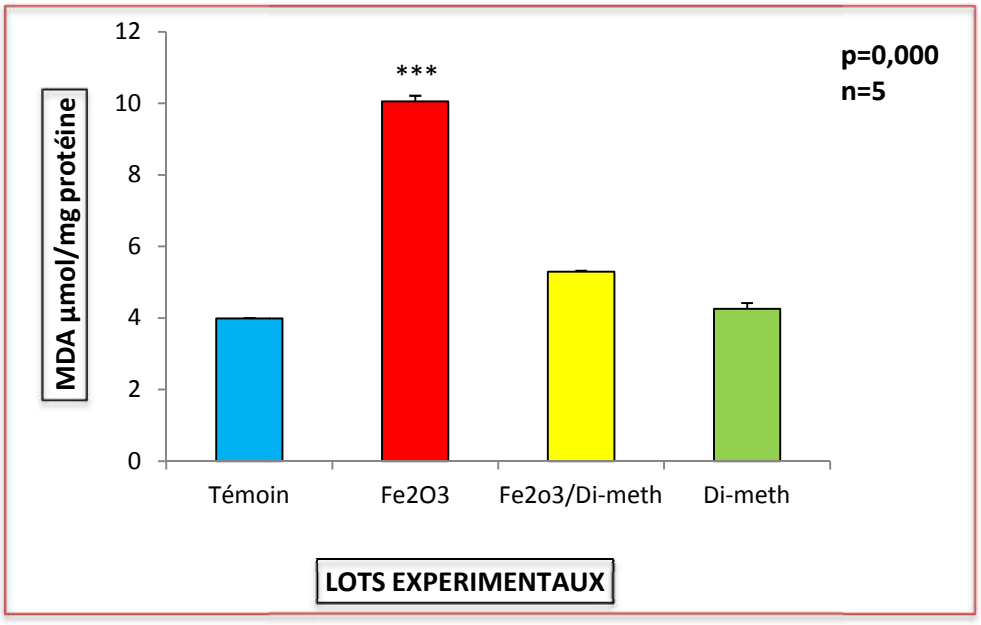


Figure43. Variation du taux de MDA tissulaire hépatique (µmol/mg de protéine) dans le foie des rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.4.1.2. Influence du traitement sur le glutathion tissulaire

D'après les résultats obtenus Tableau 11 et la Figure 44 , nous observons une diminition très hautement significative du taux du GSH hépatique (P<0,000), chez les rats traités par les

nanoparticules d'oxde de fer par rapport aux rats témoins, tandis que les rats traités par la combinaison (Fe_2O_3 * Di-meth) ne montrent aucune variation significative de ce paramètre par comparaison aux rats témoins. Chez les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane ne montrent aucune variation significative du taux du GSH par rapport aux rats témoins.

Tableau11. Taux du glutathion hépatique (µmol/mg prot) chez les rats témoins et traités après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± ecart type de 05 rats).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
GSH hépatique (µmol/mg prot)	(0,0005± 1,7091E-05)	***(0,00040± 1,6881E-05)	(0,00053± 3,6397E-05)	(0,00042± 9,8738E-06)

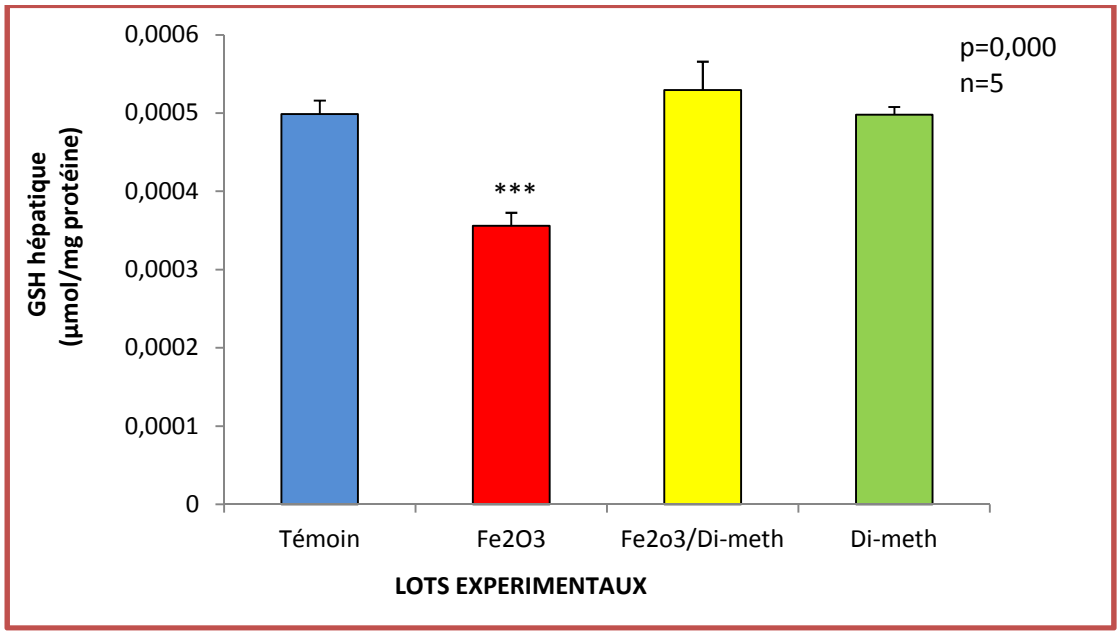


Figure44.Variation de taux du glutathion tissulaire (µmol/mg protéine) dans le foie des rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

2.1.4.2. Influence du traitement sur les paramètres des biomarqueurs enzymatiques

2.1.4.2.1. Influence du traitement sur l'activité d'enzyme antioxydante (GPx)

Le dosage de l'activité enzymatique de l'enzyme antioxydante GPx a fourni les résultats présentés dans le tableau 12 et la figure 45 . Nous observons une diminition très hautement significative du taux du GPx hépatique (P<0,000), chez les rats traités par les nanoparticules d'oxde de fer par rapport aux rats témoins, tandis que les rats traités par la combinaison (Fe_2O_3 * Di-meth) ne montrent aucune variation de ce paramètre par comparaison aux rats témoins. Les rats nourris avec le régime alimentaire contenant le diféruloyl-méthane ,ne montrent aucune variation significative du taux du GPX par rapport aux rats témoins.

Tableau12. Taux du GPx hépatique (µmol /min /mg prot) chez les rats témoins et dans le foie après 28 jours de traitement (chaque valeur représente la moyenne ± ecart type de 05 rats).

Paramètres	Groupes			
	Témoins	Fe_2O_3	Fe_2O_3/Di-meth	Di-meth
GPx hépatique (µmol/min /mg prot)	(0,89±0.05)	***(0.38± 0.04)	(0.84±0.05)	(0.88± 0.05)

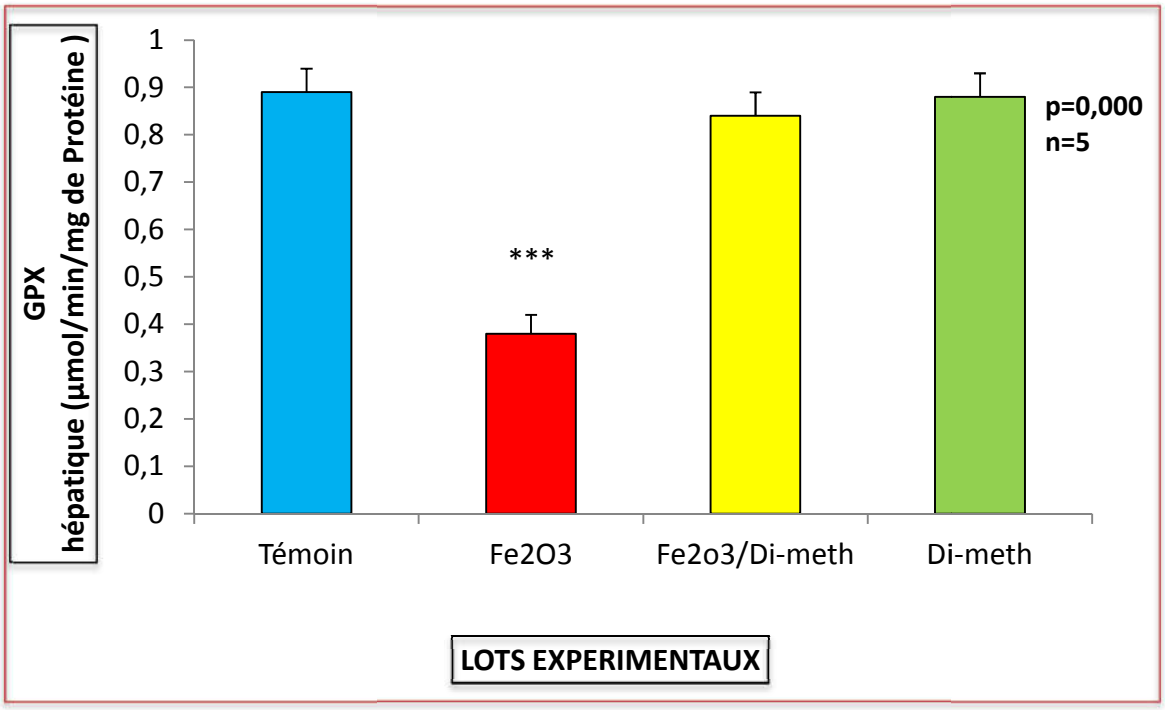


Figure 45. Variation de l'activité enzymatique de la GPx (umol/min/mg de protéine) dans le foie des rats témoins et traités après 28 jours de traitement.

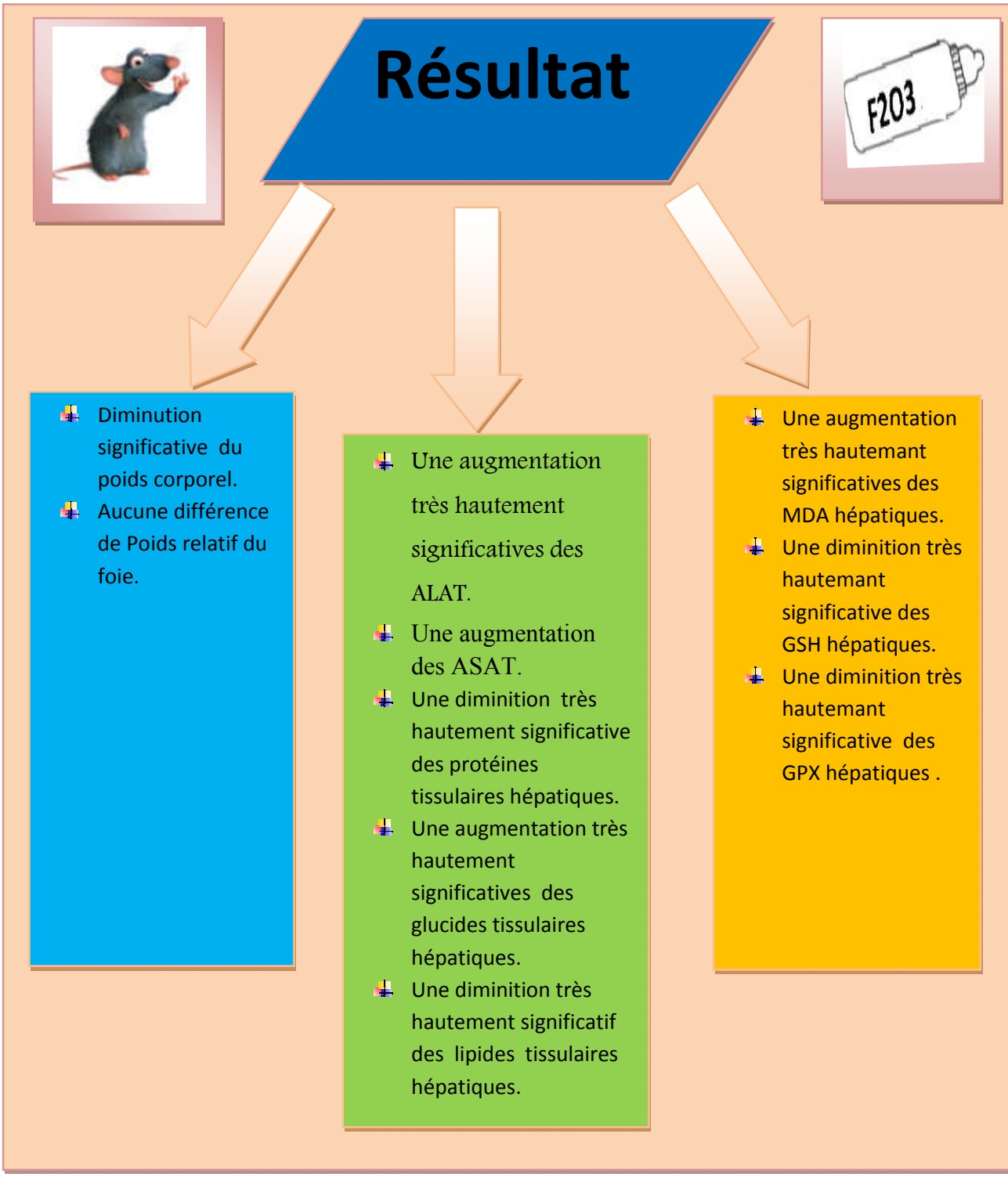


Figure 46 .Résumé des résultats obtenus après contamination à l'oxyde de fer apré 28 jours chez le rat.

2.2. Discussion

Le fer est essentiel dans l'organisme, mais sa surcharge est toxique et potentiellement mortelle. Le foie est un site majeur de stockage du fer, il est particulièrement sensible aux dommages dus à la surcharge en fer, qui s'accumule dans les hépatocytes. Les nanoparticules d'oxyde de fer sont d'excellents exemples de l'intérêt de diminuer la taille pour accéder à des propriétés d'usages nouvelles ou améliorées **(Haw et *al*., 2010),** ils sont utilisés dans diverses applications médicales . Par ailleurs, ces nanoparticules présentent actuellement un grand débat quant à leurs risques toxicologiques. En effet, elles peuvent avoir des effets néfastes sur l'environnement et la santé **(Nel et *al*., 2006 ; Wang, 2015)**.

De nombreuses recherches expérimentales et épidémiologiques, menées au cours des dernières décennies, ont mis en évidence les effets bénéfiques des antioxydants sur la santé humaine et animale **(Agrawal et Sharma ., 2010).**L'identification de nouveaux principes actifs et la découverte de nouvelles propriétés pharmacologiques, en balance avec les effets néfastes de certains médicaments de synthèse, ont contribué à faire de la phytothérapie une médecine à part entière et à faire comprendre que les plantes pouvaient être d'authentiques médicaments. Parmi ces plantes, se trouve le Curcuma longa L (curcum) qui renferme différentes substances actives utilisées en phytothérapie comme le diféruloyl méthane **(Frei et Higdon., 2003)**. Actuellement, le diféruloyl-méthane, est largement étudié pour ses effets biologiques, activités antioxydantes et anti-inflammatoires **(Hollman, 2005)**, et la curcumine est le prétraitement qui réduit les dommages au foie **(Shahid ,2016).**

Le foie, principal organe de détoxification, est capable de neutraliser toutes les substances toxiques. Vu son rôle dans la transformation des xénobiotiques environnementaux à savoir les nanoparticules de l'oxyde de fer, le foie présente un grand risque de dommages **(Karami M et Abdollahi, 2011).**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de diféruloyl-méthane contre la totoxicité et les dommages induit par les nanoparticules d'oxyde de fer chez les rattes Wistar.

Nos résultats montrent la réduction de poids corporel qui est utilisée comme indicateur de la détérioration de l'état de santé générale du rat. En effet, l'administration des nanoparticules de l'oxyde de fer chez les rats, a provoqué une diminution du poids corporel. Ceci pourrait être expliqué par la diminution des prises quotidiennes en aliments . En effet, dans notre étude expérimentale, les nanoparticules de l'oxyde de fer a induit une diminution de la consommation quotidienne en aliments et en eau par les rats. Ces résultats permettent de

suggérer que cette nanoparticule présente des effets néfastes sur la croissance corporelle des rats (**Djemli et Kechrid ,2013)** montrent que , le poids corporel du groupe de rats nickel était significativement déprimé. Cette action du nickel peut être médiée par l'altération du métabolisme du zinc, comme d'autres métaux lourds **.**En fait, les métaux lourds ont été reconnus comme antimétabolites du zinc. Perturbations dans la fonction du zinc et le métabolisme , peuvent avoir de graves conséquences pour la santé. Cet élément joue un important role dans la croissance, le développement et le fonctionnement de toutes les cellules vivantes, Comme résultat, l'approvisionnement en zinc a considérablement empêché diminution de poids corporel induite par le nickel .

Dans nos conditions expérimentales, l'addition de diféruloyl-méthane aux rats traités par les nanoparticules d'oxyde de fer , a engendré une élévation de poids corporel. Ceci pourrait être dû à la réduction de l'accumulation des radicaux libres induite par les antioxydants qui est confirmée par l'augmentation de la consommation quotidienne de nourriture. Concernant le poids relatif des organes, nous ne remarquons aucune variation significative de poids relatif de foie par rapport aux témoins .De meme , l'étude de (**Szalay et *al* ., 2012)** n'indique aucune variation significative de poids relatif de foie.

En outre, l'exposition aux nanoparticules de l'oxyde de fer a provoqué une diminution de la concentration de protéines totales. Cette perturbation a été prouvée par l'augmentation de la concentration hépatique en protéines carbonylées dans l'étude **(Abhijit et Parames , 2014) ,** suite à l'exposition des rats au nanoparticules de l'oxyde de fer. Parmi les diverses modifications oxydantes des acides aminés dans les protéines, la formation des protéines carbonylées peut être un biomarqueur tôt de l'oxydation des protéines par les ERO. Ces derniers sont connus pour modifier ou inactiver les protéines dans plusieur variétés de voie. Généralement, les ERO peuvent causer des modifications réversibles et/ou irréversibles sur les protéines sensibles **(Fatima et al, 2017)**.L'étude de **(Yu-Mi et al ., 2012)** montr que suite à l'exposition des rats au nanoparticules de l'oxyde de titane ,les protéines sont été régulées à baissées les altérations du profil protéique semblent être dues à un effet indirect des nanoparticules de TiO_2 dans le cerveau de la souris.

Nos résultats montrent aussi une augmentatuion très autement significative de taux du glucides tissulaires hépatiques .Le fer est un ion métallique réactif ; il est présent dans l'organisme sous différentes formes. La forme la plus courante est le glucose . L'hexokinase est une enzyme responsable de la phosphorylation du glucose en G-6P, et le déclenchement du métabolisme du glucose. Elle est inactivée par les réactifs SH et oxyradicaux, et son

inhibition a été impliquée dans la toxicité des métaux lourds dans les systèmes mammifères. Ces résultats démontrent que les métaux lourds inhibent l'hexokinase des glandes digestives, L'activité de l'hexokinase a également été réduite par l'addition de fer/ascorbate, indiquant une susceptibilité de l'enzyme à la production oxyradicale médiée par les métaux (**Canesi et al ., 1998).** Et aussi en accord avec l'étude de **(Guangyan et al .,2012)** , les augmentations persistantes de glucose urinaire acides peuvent refléter une baisse de réabsorption à faible poids moléculaire, qui est considéré comme une typique manifestation de lésions tubulaires proximales non spécifiques .Et aussi en accord avec l'étude de **(Taib , 2018) ;** l'augmentation significative de taux des glucides encéphaliques chez les lapins traités par les deux doses est expliqué par l'effet inhibiteur des nanoparticules d'oxyde de fer sur l'activité enzymatique, lactate déshydrogénase iso enzyme succinate déshydrogénase et NA + -K+ ATP-ase et l'interférence avec la chaine de transport énergétique résultant une accumulation endocellulaire des glucides . Le glucose est quasi le seul substrat capable d'être utilisé par le cerveau comme source énergétique.

Nos résultats montrent que le traitement avec diféruloyl-méthane diminué la concentration de taux de glucide de manière importante dans le foie , Le curcuma appartient à la famille du gingembre **(Shahid Nasim , 2016).**Donc, Beaucoup d'investigations ont signalé que le phénol, les composés de polyphénols et les flavonoïdes du gingembre sont responsables de son activité hypoglycémiante et d'autres activités pharmacologiques et jouent ainsi un rôle important dans la neutralisation des radicaux libres **(Jiang et al., 2006).**

Nos résultats montrent aussi une diminution très hautement significative du taux des lipides tissulaires hepatiques ; cette résultat est en accord avec l'étude de **(Pouliqen et al .,1989).** La diminution peut s'expliquer par la dégradation des lipides hépatiques par l'activation de la peroxydation lipidique . Cette voie stimulée par des radicaux libres en cas de stress oxydatife , est générée par le Zinc et le résultat de MDA confirme cette information **.**

Dans notre étude, nos résultats montrent que le traitement avec la diféruloyl-méthane entraine l'augmentation du taux des lipides tissulaires hépatiques ,parce qu'il agit avec les enzymes du foie responsables de la détoxification, pour faciliter l'élimination de certains toxiques et empêcher la peroxydation lipidique **(Vlahovic et al .,2006).**

Nos résultats montrent une augmentation très hautement significative de l'activité de TGO, une augmentation hautement significative de l'activité de TGP chez le groupe dose de nanoparticules de l'oxyde de fer par rapport au témoins ; Le fer est un oligo-élément minéral

qui entre dans la composition de l'hémoglobine des globules rouges, de la myoglobine des muscles .Ces enzymes sont normalement contenues dans des cellules de foie. Si le foie est blessé, les cellules de foie renversent les enzymes dans le sang, le niveau est augmenté dans les cas de mort de cellule de foie, comme le choc ou la toxicité de médicament (drogue) **(Najafi et *al* 2012 ;Sacoti, 2012)**, et de nombreuses réactions enzymatiques sont nécessaires à la respiration des cellules . Les transaminases (ou aminotransférase) sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupement (-NH_2) d'un acide aminé (l'alanine pour l'ALAT, l'aspartate pour l'ASAT) sur un groupement α-cétonique de l'acide cétoglutarique, permettant ainsi la synthèse de nombreux acides aminés **(Astier et al., 2001)** . L'ASAT et l'ALAT sont deux enzymes hépatiques et leur rôle est de transférer un groupe amine lors de nombreux processus chimiques qui se déroulent au niveau hépatique **(Rye , 2009)**.**(Hutchison et *al.,* 2000 ; Sally et *al.,* 2001 ; Pratt et Kaplan , 1984)** montrent que les rats traités présentent une activité de l'ALAT différente à celle des rats témoins avec une augmentation très hautement significative (différence statistique tré hautement significative) et pour l'ASAT une augmentation hautement significative, on constate une augmentation significative de son activité des rats traités par comparaison à celle du rats témoins. Il y a eu donc à priori de toxicité hépatique ou bien qu'il y a un effet toxique élevé desnanoparticules d'oxyde de fer **(Sacoti, 2012)**.

Ainsi, les résultats obtenus montrent qu'après le traitement par le diféruloyl-méthane provoque une diminution significative de l'activité de TGO, TGP. Ce qui signifie que le diféruloyl-méthane inhibent les dommages hépatiques causés par le l'excès de fer. Ceci pourrait être dû à la réduction de l'accumulation des radicaux libres et la protection contre le stress oxydant **(Wiart., 2006)**. D'après les études de **(Shu-jun ,2002 et Kubo 1992)**, *Curcuma longa L* (curcum) en est une source très importante notamment de diféruloyl méthane dont le rôle est la neutralisation des radicaux libres. Les diféruloyl-méthanes sont capables d'inhiber le stress oxydant non seulement en piégeant les espèces oxygénées réactives (EOR) par transfert d'électron ou d'atomes d'hydrogène, mais aussi, en chélatant les ions des métaux de transition sous des complexes inertes **(Kazuo., 2005)**.

Le stress oxydatif du à l'augmentation de la production de ROS qui joue un rôle clé dans le déclenchement et la progression de nanoparticules d'oxyde de fer , a incité la mort cellulaire **(Buyukhatipoglu et Clyne , 2011)**. Les niveaux accrus de ROS provoquent une perturbation dans l'équilibre entre l'oxydation et les systèmes de défense antioxydante, qui mènent à l'apoptose via des dégâts oxydatifs aux protéines intracellulaires et l'ADN

(Naziroglu et *al*., 2009 ; Bartsch et Nair , 2000). Ainsi, les dégâts pourraient s'accumuler plus rapidement dans la mitochondrie que dans les restes des composants cellulaires **(Brooks et *al* ., 2007)**.

Dans notre étude expérimentale, les résultats montrent une augmentation très hautement significative des niveaux du MDA hépatique respectivement chez les rates contaminés par les nanoparticules de l'oxyde de fer par rapport aux témoins, mêmes résultats ont été obtenus par (**Alarifi et *al* .,2014 et El-Bahr ,2007)**. Ils suggèrent que le traitement des rats par les nanoparticules d'oxyde de fer, a induit une augmentation du taux du MDA tissulaire de foie parce que il ya un marqueur de la peroxydation lipidique **(Karen et al ., 2006*).***Ce résultat est expliqué par l'accumulation des radicaux libres. Ceci montre bien que les nanoparticules d'oxyde de fer sont capables d'inciter la génération des ROS, qui se traduit par la peroxydation lipidique dans les tissus hépatiques, suggérant leurs effets néfastes dans ces tissus. Les études de(**Bacon et *al* .,1983 ; Galleano et *al* .,1994),** ont montré une surcharge de fer des cellules de foie avec une augmentation de peroxydation des lipides hépatiques, Ces résultats sont aussi en accord avec l'étude de (**Goudable et Favier., 1997**) . La peroxidation lipidique étant l'effet le plus anciennement connu des radicaux libres et le plus simple à mesurer, les dérivés de l'oxydation lipidique sont les composés les plus souvent étudiés lorsque l'on recherche un stress oxydant . Le stress oxydant est caractérisé par les ROS qui induisent la peroxydation lipidique, le MDA est un produit secondaire généré au cours de l'oxydation des acides gras polyinsaturés **(Pallavi et al., 2009).** La peroxydation lipidique contient une série de processus de réaction en chaîne radicalaires libres et est également associée à plusieurs types de dommages biologiques. Le rôle des radicaux libres et des ROS est de plus en plus reconnu dans la pathogenèse de nombreuses maladies humaines, y compris le cancer, le vieillissement et l'athérosclérose **(Gülçin et al ., 2010).** La peroxydation lipidique est aujourd'hui reconnue comme une réaction extrêmement importante dans les processus physiologiques et toxicologiques. Les hydroperoxydes lipidiques formées par l'attaque des radicaux libres sur les résidus d'acides gras polyinsaturés des phospholipides peuvent encore réagir avec les métaux redox (comme Fe^{2+}, Fe^{3}+), produisant finalement un malondialdéhyde mutagène et cancérigène **(Scibior et al., 2006).**

Nos résultats montrent que le traitement avec le diféruloyl-méthane pourrait empêcher l'altération induite par les nanoparticules de l'oxyde de fer, et jouent ainsi un rôle important dans la prévention des maladies résultant de la peroxydation lipidique. Cela peut être dû à la forte activité antioxydante de le diféruloyl-méthane **(Mete T et *al* ., 2005 ; Kumar et *al.*,**

2003) et empêche la peroxydation lipidique **(Levin et *al*., 1990)**. Ces résultats sont en accord avec l'étude de **(Farid Aet al ., 2015 ; Subash et al ., 2011) ;** Le traitement des rats surchargés en fer avec de la curcumine a entraîné une diminution marquée de l'accumulation de fer dans le foie. Les rats surchargés de fer ont eu des augmentations significatives de malonyldialdéhyde (MDA), un marqueur de la peroxydation des lipides dans le foie par rapport au groupe témoin. Les effets de la surcharge en fer sur la peroxydation lipidique , ont été significativement réduits par le traitement d'intervention avec la curcumine ($P<0,05$). Notre étude suggère que la curcumine pourrait représenter un nouvel horizon dans la gestion la toxicité induit par la surcharge en fer ainsi que dans les maladies pathologiques caractérisées par l'accumulation de fer hépatique comme la thalassémie, l'anémie falciforme et les syndromes myélodysplasiques .

Nos résultats montrent aussi une diminution très hautement significative des niveaux de glutathion dans le foie. Le glutathion (GSH), un thiol antioxydant endogène est un agent réducteur physiologique responsable de maintenir le statut redox intracellulaire **(Kamboj et *al.*, 2008),** il favorise un stress oxydatif précoce et contribue par la suite au développement de diverses pathologies en raison de sa longue rétention dans certains tissus **(Donald et al., 2009) .**Le stress oxydant dans les cellules ou les tissus se réfère à renforcer la production d'espèces réactives de l'oxygène et/ou la déplétion dans le système de défense antioxydante. Les ROS générés dans les tissus sont efficacement piégés par le système non enzymatique comme le GSH **(Schlorff et al., 1999).** Le glutathion est le plus abondant thiol de basse masse moléculaire, il agit comme un antioxydant physiologique de protection dans des systèmes biologiques **(Fatima et Mahmood, 2007**). De même, le GSH est un élément du mécanisme de défense antioxydante, fonctionne comme un capteur derect de radicaux libres réactifs direct **(Romão et al ., 2006)**. La déplétion du taux de GSH est expliquée par la participation des organes étudiés (foie), avec différents degrés, à l'élimination des métabolites toxiques résultant au cours de la dégradation des xénobiotiques tels que les peroxydes lipidiques et les électrophiles responsables des dommages tissulaires (**Saka et al., 2002).**

Nos résultats montrent que le traitement avec le diféruloyl-méthane augmentent la concentration de GSH de manière importante dans les tissus étudiés. Donc, le diféruloyl méthane pourraient empêcher l'altération induite par les nanaoparticules de l'oxyde de fer, et jouent ainsi un rôle important dans la neutralisation des radicaux libres (**Abhijit et Parames., 2014**). L'augmentation des niveaux de glutathion tissulaire chez les rats traités par la combinaison (Fe2O3 * diféruloyl-méthane) peut être expliquée par l'activité antioxydante du

diféruloyl-méthane . le diféruloyl-méthane possède une activité antioxydante reposant sur l'élimination des radicaux libres et la restauration de la balance oxydants/antioxydants **(Yan et al .,2005)** durant la toxicité induite par les nanoparticules de l'oxyde de fer et a entraîné une amélioration significative des taux de glutathion réduit dans le foie par environ 65% et 90%, respectivement, chez des rats surchargés en fer **.** Beaucoup d'études ont été faites sur l'activité antioxydante du diféruloyl-méthane, qui agit en diminuant la peroxydation des lipides, augmentant les niveaux du glutathion et maintenant les taux normaux des enzymes antioxydantes et la supplémentation en curcumine a significativement rétabli les niveaux d'appauvrissement GSH **(Farid et al .,2015).**

D'après nos résultats, pour neutraliser les effets indésirables des molécules oxydantes dans les tissus, les cellules utilisent enzyme d'antioxydant est GPx pour enlever ROS superflu **(Ghosh et al., 2012 ; Ercal et al.,1996**). Dans la présente étude, les résultats montrent une diminution très hautement significative de GPx dans les tissus étudies (foie). Puisque les nanoparticules de l'oxyde de fer sont connus pour provoquer un stress oxydant dans les cellules, plusieurs paramètres indiquant le statut antioxydant ont également été examinés. Le stress oxydant dans la cellule peut être induit soit par une production accrue de ROS ou l'inhibition du système de défense antioxydant . L'enzyme antioxydante (GPx) limite les effets des molécules oxydantes dans les tissus et jouent un rôle dans la défense contre les dommages oxydatifs cellulaires étant des piégeurs de radicaux libres **(Abhijit et Parames ,2014**).La glutathion peroxydase constituent mutuellement de soutien de défense contre les ROS **(Hui et *al.,* 2012) .** cette diminution de l'activité de la GPx (hépatique) chez les rats traités par les nanoparticules de l'oxyde de fer (10 mg/g/jour) , étant donné que ces enzymes ont un rôle protecteur contre les dommages induits par les radicaux libres, leur induction pourrait être comprise comme une réponse adaptative au stress oxydant et peut être due à l'accumulation intracellulaire des ROS. Ce résultat est confirmé par l'étude **(d'Abhijit et Parames ,2014)** qui ont montrés que la surcharge de Fe_2O_3 intracellulaire a diminué l'activité de GPx.

En outre, nos résultats montrent que le traitement par diféruloyl-méthane a augmenté les activités d'enzymes antioxydants réduits (GPx), il joue un rôle majeur dans la protection et la détoxication contre les composés toxiques et les ERO en agissant comme cosubstrat d'enzymes antioxydantes Les mêmes résultats sont confirmés par l'étude de **(Hui et al .,2012)** qui ont été montré que le traitement par le diféruloyl-méthane a augmenté les activités d'enzyme antioxydant notamment GPx ,il possède un effet protecteur contre les dommages

oxydatifs induits par l'excès en fer. L'augmentation de l'activité de ces enzymes antioxydants peut servir de mécanisme de compensation supplémentaire pour maintenir l'intégrité de la cellule et la protection contre les dommages des radicaux libres (**Babadi et *al* .,2012).**

Dans notre travail, le traitement par le diféruloyl-méthane du groupe traité par les nanoparticules de l'oxyde de fer a amélioré les effets délétères de ces nanoparticules, notamment la variation des paramètres biochimiques , biomarqueurs enzymatique et non enzymatique de la fonction hépatique du foie chez les rats. En effet , ces antioxydants peuvent protéger les hépatocytes contre les effets toxiques des nanoparticules de l'oxyde de fer.