



Article original

**Etude des effets du chlorure d'aluminium sur la structure histologique du foie et de la rate des rates gestantes et leurs fòtus.**

*Study of effects of aluminium chloride on histological structure of liver and spleen in pregnant rats and their offspring*

**Houriya MESTAGHANMI<sup>1\*</sup>, Souad EL AMRANI<sup>2</sup>, Imane MòTOUGUY<sup>1</sup> et Rachid SAILE<sup>3</sup>.**

1. Laboratoire de Physiopathologie et Génétique moléculaire. Faculté des Sciences Ben M'sik, Département de Biologie. Casablanca. E-mail : mestaghanmihouriya@hotmail.com
2. Laboratoire d'Écologie et d'Environnement. Faculté des Sciences Ben M'Sik. Casablanca
3. Laboratoire de Recherche sur les Lipoprotéines et l'Athérosclérose, unité de recherche associée au CNRST-URAC 34. Faculté des Sciences Ben M'Sik. Université Hassan II. Casablanca

**Résumé**

L'étude histologique des organes reflète l'état général des animaux, notamment, si ceux-ci, sont sujets à un traitement. Le but de notre étude est d'élucider l'effet de l'administration de différentes doses (50, 100 et 200 mg d'AlCl<sub>3</sub>/Kg/j de chlorure d'aluminium durant les jours 9-13 de gestation sur la structure histologique du foie et de la rate des rates gestantes et de leur progéniture.

Chez les rates gestantes, l'AlCl<sub>3</sub> entraîne, au niveau du foie, un développement très important du tissu conjonctif de la veine centrolobulaire, avec apparition de foyers inflammatoires et lésion d'hépatocytes. Alors qu'au niveau de la rate, on note un développement de la pulpe blanche aux dépens de la pulpe rouge avec une abondance de fibres conjonctives et une dilatation de la paroi des artérioles, ce qui témoigne d'une défaillance du système circulatoire.

Les fòtus des rates traitées par l'AlCl<sub>3</sub>, ne montrent aucune modification de la structure histologique de la rate.

L'action d'AlCl<sub>3</sub> est plus marquée chez les mères que chez leurs fòtus. Ceci atteste que le placenta forme une barrière plus ou moins sélective envers certains constituants, et que la rate des fòtus contrebalance momentanément les effets d'AlCl<sub>3</sub>.

**Mots clés :** Chlorure d'aluminium, fòtus, foie, rate, rates gestantes.

**Abstract**

Histological study of organs reflects the General State of animals, including, if they are subject to treatment. The purpose of our study is to elucidate the effect of the administration of different doses (50, 100 and 200 mg/Kg/day) of aluminum chloride during the days 9-13 of gestation on the histological structure of the liver and the spleen of pregnant rats and their offspring. In pregnant rats, AlCl<sub>3</sub> leads, at the level of the liver, to a very important development of the connective tissue of the centrilobular vein, with inflammatory foci and hepatocyte injury. While at the level of the spleen, there is a development of the white pulp against the red pulp with an abundance of conjunctive fibres and dilation of the lining of arterioles, which reflects a failure of the circulatory system. The fetuses of rats treated by AlCl<sub>3</sub>, show no change in the histological structure of the spleen. The AlCl<sub>3</sub> action is more marked than mothers in their fetuses. This certifies that the placenta forms a more or less selective barrier to some constituents, and that spleen in fetuses temporarily offset the effects of AlCl<sub>3</sub>.

**Key words:** Aluminium chloride, fetuses, liver, spleen, pregnant rats



## Introduction

Il a été démontré que l'exposition à l'aluminium pendant la gestation entraîne des anomalies squelettiques, un retard de la croissance et une mortalité dans la progéniture ([1]; [2]; [3]). Il s'agit d'une toxicité embryofœtale ([4]; [5]).

L'administration orale du chlorure d'aluminium à la dose de 345mg/kg/j les jours 0-16 de la gestation et 0-16 après la mise bas a entraîné une toxicité maternelle avec un retard de la croissance du fœtus et du nouveau né. La toxicité maternelle a été démontrée par une réduction de la prise de poids corporel. Le stress oxydant a été enregistré au niveau du cerveau de la mère, les fœtus et les nouveaux nés [6]. Le chlorure d'aluminium est aussi capable d'induire un stress oxydatif au niveau du cerveau de rats Wistar traités par 172mg/kg/j par voie orale et pendant 10 semaines [7]. Ces mêmes auteurs ont aussi observé une augmentation de la concentration d'aluminium dans le cerveau et le sang des animaux traités.

Nous avons montré que le traitement des rates par le chlorure d'aluminium du 9<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour de gestation diminue de façon significative la prise alimentaire et le poids corporel des animaux traités notamment pour la dose de 200 mg/kg/j [8]. Nous avons également mis en évidence que les valeurs de l'hématocrite ainsi que celles des concentrations en protéines hépatiques, rénales et intestinales des mères et des fœtus diminuent par rapport aux témoins. Le chlorure d'aluminium affecte les paramètres hématologiques et tissulaires durant la gestation du rat [8]. Des variations plasmatiques et tissulaires des teneurs en calcium, magnésium, cuivre, zinc, phosphore et fer chez les rates gestantes et leurs fœtus ont aussi été observées [9]. Une augmentation de la concentration en aluminium dans le foie, l'intestin et les reins des mères traitées, ainsi que chez leurs fœtus, notamment pour les doses les plus élevées (200mg/kg/j) a été observée [10], avec une diminution de la concentration en protéines [8].

L'aluminium n'a aucun effet bénéfique connu chez les humains ou chez les animaux. Aux fortes doses d'aluminium, des signes de neurotoxicité ont été observés chez les animaux. Dans les tissus de mammifères, les niveaux d'aluminium les plus

élevés sont dans le squelette, les poumons, les reins, la rate et la glande thyroïde [11].

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'ultrastructure des lysosomes, ainsi que des vésicules de pinocytose des macrophages du foie ont été aussi observés [12]. Par ailleurs, un effet immunosuppresseur très marqué a été aussi observé chez la souris à la suite du traitement par le chlorure d'aluminium [13].

Le chlorure d'aluminium administré par voie orale est capable de modifier l'activité de plusieurs enzymes hépatiques chez le rat [14]. Il est aussi capable de diminuer l'adénosine triphosphate cytosolique des érythrocytes, de modifier le flux calcique, de réduire le taux de l'hémoglobine cellulaire et par conséquent de développer une anémie [15].

Il peut aussi causer des dommages oxydants sur des processus biologiques cellulaires en empêchant la régénération de glutathion par inhibition de l'approvisionnement de NADPH dans les mitochondries [16].

L'accumulation d'aluminium dans les tissus varie avec le sel d'aluminium administré, avec l'espèce étudiée et avec la voie d'administration [17], ainsi qu'avec l'âge, la fonction rénale, les facteurs alimentaires et l'état de santé [15]. Cet aluminium qui s'accumule dans les tissus, peut se lier aux constituants cellulaires, et entraîner une toxicité. Crapper McLachlan [18] a résumé les effets génotoxiques et intracellulaires de l'aluminium sur l'ADN dans les neurones et autres cellules, qui comprennent des effets dans le noyau, comme la liaison aux phosphates et aux bases d'ADN, l'augmentation de la liaison histone-ADN, l'échange modifié de chromatides sœurs et une diminution de la division cellulaire. Des aberrations chromosomiques ont été provoquées par l'aluminium dans des cultures de leucocytes humains [19].

Dans les cellules, l'aluminium peut induire une modification de la structure histologique de ces cellules. Ainsi, Gomez et al. [20] ont observé des changements histologiques de la rate et du foie à la suite de traitement de souris femelles par



$Al(NO_3)_3$  dans l'eau de boisson notamment pour la dose de 108 g/kg/j pendant 30 jours. Par contre, Domingo et al. [21] 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. Par ailleurs, des changements dans la structure histologique du foie, des reins et des testicules des mâles ont été observés chez le chien par Pettersen et al. [22] pour les fortes doses suite à une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et du sodium basique aux doses de 0, 3000, 10000 ou 30000 ppm pendant 26 semaines. Les changements dans le foie et les testicules des mâles ont été attribués à une diminution du poids corporel causée par une baisse de la consommation alimentaire, alors que les changements dans les reins peuvent avoir été la conséquence des effets sur le poids corporel [22]. **Stacchiotti et ses collaborateurs (2008) [23]** ont comparé les changements sublétaux hépatotoxiques et le dépôt d'aluminium chez la souris adulte après ingestion par voie orale du sulfate d'aluminium (2.5%) pendant 10 mois. Ils ont utilisé la microscopie électronique et la morphométrie pour évaluer les fibroses tissulaires et vasculaires. Ils ont observé au niveau du foie une modification des dépôts de fer et de l'expression du récepteur de la transferrine suite à cette exposition, une augmentation de l'épaisseur endothéliale. En outre, l'aluminium stimule le dépôt de collagène et de la laminine, principalement dans les zones acineuses. D'après ces auteurs, l'administration prolongée du sulfate d'aluminium accélère de façon caractéristique la sénescence du foie de la souris adulte.

Türkez et ses collaborateurs [24] ont étudié les effets de l'administration orale de 34 mg d' $AlCl_3$ /kg de poids corporel pendant 30 jours chez le rat. Ils ont observé des altérations histologiques du foie causées par des augmentations significatives de phosphatase alcaline, transaminases et de lactate déshydrogénase, avec de graves dommages pathologiques tels qu'une dilatation sinusoidale, une congestion de la veine centrale, l'accumulation de lipides et l'infiltration lymphocytaire. Alors que les traitements

simultanés avec de la propolis ont considérablement modulé les effets toxiques de  $AlCl_3$ . Ils ont conclu que la propolis a des effets bénéfiques et pourraient être capables de contrebalancer la toxicité d' $AlCl_3$ .

Des modifications de la structure histologique de la rate et du foie ont été aussi observées par Favaratto et Zatta [25] suite à l'administration du lactate d'aluminium ( $Al(lact)_3$ ) aux lapins, à la dose de 6,2 mg pendant 21 jours.

La toxicité aiguë de l'aluminium est faible. En raison de leur meilleure biodisponibilité, les formes solubles de l'aluminium ( $AlCl_3$ ,  $AlF_3$ , sulfate d'aluminium  $Al_2(SO_4)_3$  et citrate d'aluminium) présentent un potentiel toxique plus important que les formes insolubles, telles que l'hydroxyde d'aluminium [26, 27].

L'accumulation de l'aluminium au niveau des tissus observée par plusieurs auteurs pourrait être à l'origine de plusieurs changements morphologiques et histologiques.

Nous proposons d'étudier l'influence de l'administration intra péritonéale du chlorure d'aluminium sur la structure histologique du foie et de la rate des rates gestantes et de leurs fœtus par le biais d'observations de coupes histologiques traitées et témoins pour évaluer qualitativement la nature des effets étudiés et observés de la toxicité de l'aluminium.

## Matériel et Méthodes

### 1- Les animaux

Des rates de souche Wistar pesant entre 230 et 260 g en fin de phase de pro-œstrus sont mises dans des cages avec un mâle fertile pendant une nuit. Le lendemain, la preuve de la copulation est donnée par la présence d'un bouchon muqueux formé par la coagulation du liquide séminal dans le vagin. A défaut de ce bouchon qui disparaît rapidement, un frottis vaginal est effectué pour l'observation éventuelle de spermatozoïdes, ce qui permet de situer le premier jour de gestation. Tous les animaux vivent dans un environnement contrôlé (12h de lumière et 12h d'obscurité). La température de l'animalerie est maintenue



constante ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), l'hygrométrie est aux environs de 50%.

Les animaux sont soumis à une alimentation standard (N° GPF81 de la société INAAM, Casablanca, Maroc), composée de 160 g de matière protéique brute ; 20 g de matières grasses; 70 g de matières minérales ; 3,5 g de phosphore ; 9 g de calcium par Kg de nourriture. Elle contient aussi les vitamines A, D<sub>3</sub> et E aux doses respectives de 10000 UI, 1500 UI et 10 UI. La nourriture est distribuée quotidiennement à la même heure. La concentration de l'aluminium dans l'eau de boisson est de 0,013 mg/l.

Les animaux sont divisés en deux groupes. Le 1<sup>er</sup> groupe est subdivisé en 3 sous-groupes de 6 rats recevant une injection intra-péritonéale d'AlCl<sub>3</sub> avec les doses respectives de 50, 100, ou 200 mg/kg/j, du 9<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour de gestation. Les animaux sont injectés à partir d'une solution de chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>, Fisher, France), à 20%, pH 2,4. Le 2<sup>ème</sup> groupe constitue le groupe témoin, il est également subdivisé en trois sous-groupes de 6 animaux. Ces animaux sont traités par injection intrapéritonéale d'une solution de NaCl stérile (0,9%) avec un volume identique à celui des animaux traités du 9<sup>ème</sup> jour au 13<sup>ème</sup> jour de gestation.

## 2- Etude histochimique:

Immédiatement après le sacrifice des animaux, les organes des mères et des fœtus sont prélevés et fixés pendant 24 heures dans le Bouin de Hollande (2,5g % d'acétate de cuivre, formol 10 %, acide acétique 1 % et acide picrique 4 %). La fixation permet de conserver le tissu dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. Le fixateur empêche l'altération des organes par les bactéries et favorise les différentes étapes conduisant à la réalisation des coupes et leurs colorations.

On procède ensuite à la déshydratation des pièces par passages successifs dans des bains d'alcool de degré croissant 70°, 95°, 100° à raison de 24 h par bain. L'éclaircissement des pièces se fait dans le toluène à raison de 2 bains de 24h chacun. L'inclusion se fait par passages successifs dans trois bains de paraffine liquide (56°C avant le moulage final de l'échantillon dans la paraffine.

Les blocs de paraffine contenant l'organe étudié sont débités ensuite en coupes minces de 3-4µm d'épaisseur. Les coupes sont étalées sur des lames préalablement lavées et contenant une goutte de gélatine à 1%. Elles seront séchées dans l'étuve pendant 24 h à 38°C. Le déparaffinage des coupes se fait par passage des lames dans le toluène

Les lames sont ensuite hydratées par 3 bains successifs d'alcool de degré décroissant 100°, 95° et 70° et enfin par passage dans l'eau distillée.

On procède ensuite à une coloration des coupes à l'Hématéine-éosine (H.E).

### • Coloration à l'hématéine-éosine:

Les coupes sont colorées dans l'hématéine [Hématoxyline (0,5%), alun de potassium (10 %), oxyde de mercure jaune (0,25%), alcool absolu (5%) et eau distillée (Quantité suffisante pour 100 ml) pendant 10 mn, lavées à l'eau courante, différenciées brièvement dans l'alcool acide (200 ml d'éthanol 70°, 1 ml d'HCl) et l'eau ammoniacale (0,2 ml d'ammoniac pur, 100ml d'eau distillée), séchées, rincées, colorées à l'éosine pendant 3 mn, rincées à l'eau courante, et séchées délicatement avec du papier Joseph.

Les coupes sont ensuite déshydratées et montées entre lame et lamelle en utilisant un baume synthétique: l'Entellan (Sigma). Les lames sont alors prêtes à l'observation au microscope optique (Nikon, France).

## Résultats

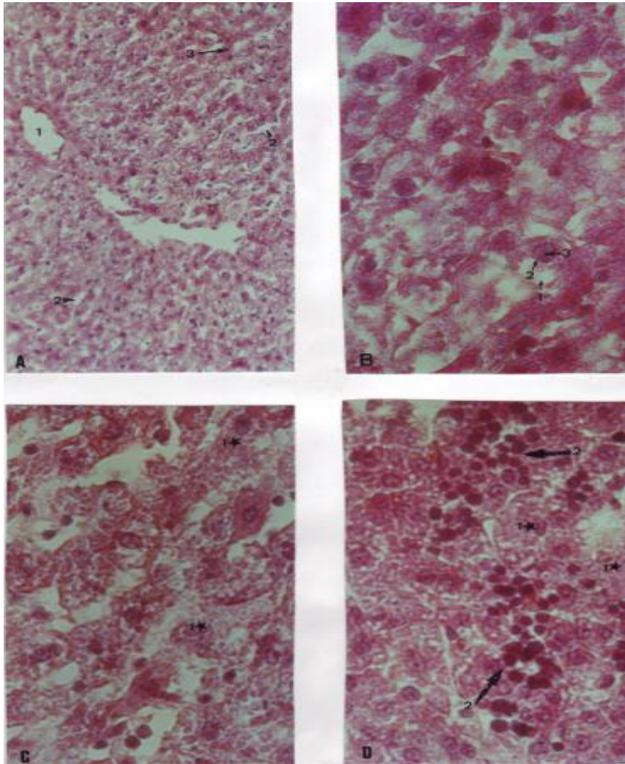
### 1- Le foie :

#### a- Le foie des mères (cf. Planche 1):

La structure histologique du foie d'une mère témoin présente la structure classique du foie avec la veine centrolobulaire, des travées d'hépatocytes et des capillaires sanguins sinusoides. Cette veine paraît vide (voir planche). Le traitement par AlCl<sub>3</sub> entraîne probablement un afflux de sang à l'intérieur de cette veine très notable pour la dose de 200 mg d'AlCl<sub>3</sub>/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 (voir planche 2).



**Planche 1 :**



**Structure histologique du foie de rates gestantes traitées par différentes doses d'AlCl<sub>3</sub> du 9<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour de gestation.**

**Coloration Hématéine éosine (grossissement ×400).**

**A :** Foie d'une rate gestante témoin.

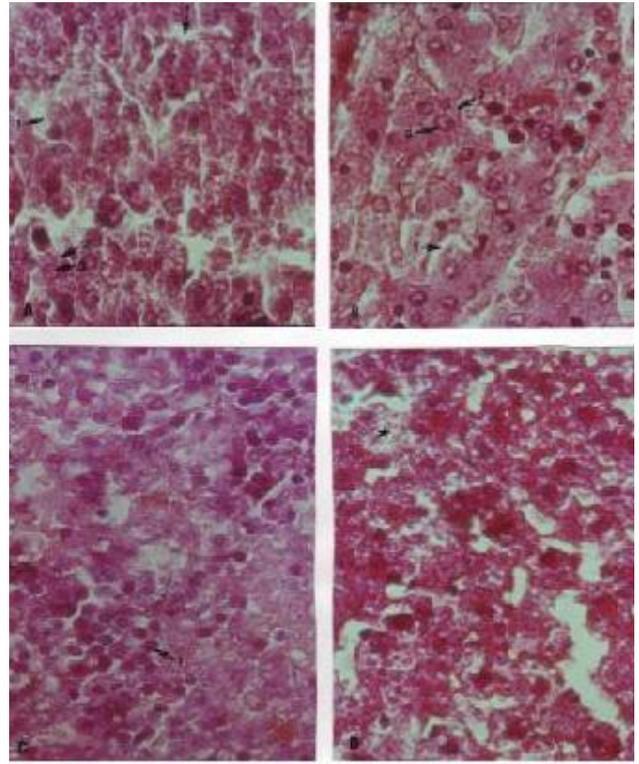
- 1 : Veine centrolobulaire.
- 2 : Capillaire sanguin sinusoïde.
- 3 : Travées d'hépatocyte.

**B :** Foie d'une rate gestante traitée par 50mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j, montrant la structure d'un hépatocyte (1), d'un noyau (2), avec nucléole (3). (×400).

**C :** Foie d'une rate gestante traitée par 100 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j, montrant des lésions d'hépatocytes (1). (×400).

**D :** Foie d'une rate gestante traitée par 200 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j, montrant des lésions d'hépatocytes (1), avec un foyer inflammatoire. (×400).

**Planche2 :**



**Structure histologique du foie de fœtus issus de rates gestantes traitées par différentes doses d'AlCl<sub>3</sub> du 9<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour de gestation.**

**Coloration Hématéine-éosine (grossissement ×400).**

**A :** Foie d'un fœtus issu d'une rate gestante témoin.

- 1 : Capillaire sanguin sinusoïde.
- 2 : Hépatocyte.
- 3 : Noyau avec nucléole.

**B :** Foie d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 50 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j.

- 1 : Capillaire sanguin sinusoïde.
- 2 : Hépatocyte.
- 3 : Noyau avec nucléole.

**C :** Foie d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 100 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j,

1 : Noyau à chromatine condensée d'un hépatocyte.

**D :** Foie d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 200 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j. L'astérisque indique la lésion d'hépatocytes.



Par ailleurs, certains hépatocytes sont lésés. Ce traitement entraîne aussi l'apparition de foyers inflammatoires pour la dose la plus élevée. Ces cellules inflammatoires pourraient être constituées par des lymphocytes, des cellules épithéliales, des macrophages, des polynucléaires ou des noyaux hépatiques en dégénérescence. En comparant les vaisseaux hépatiques des témoins et des traitées, nous remarquons une légère dilatation des vaisseaux notamment pour la dose de 200 mg d' $\text{AlCl}_3$ /kg/j. Cette dilatation sanguine pourrait être le signe d'une défaillance circulatoire (voir planche).

#### **b- Foie des fœtus.** (cf. planche 2).

Le foie des fœtus témoins présente une structure identique à celle de l'adulte. Le traitement des mères par la dose de 200 mg d' $\text{AlCl}_3$ , entraîne une inflammation avec une lésion de quelques cellules hépatiques, prouvant ainsi que la barrière placentaire n'est pas parfaitement étanche pour  $\text{AlCl}_3$ .

## **2- La rate:**

#### **a- Rate des mères** (cf. planche 3):

Pour les mères témoins, la coloration Hématéine-éosine permet de mettre en évidence les différents constituants de la rate : la pulpe rouge, la pulpe blanche ainsi que les vaisseaux sanguins.

Il est à noter que les cellules de la pulpe rouge se distinguent de celles de la pulpe blanche par l'aspect de leurs noyaux qui est petit et rond présentant une affinité tinctoriale vis-à-vis du colorant très marqué, alors que les noyaux des cellules de la pulpe blanche sont ovalaires avec une chromatine punctiforme et donc parfaitement colorées.

Le traitement des rates gestantes par 50 mg d' $\text{AlCl}_3$ /kg/j semble développer la pulpe blanche aux dépens de la pulpe rouge. Signalons, également, la présence de fibres conjonctives qui sont mises en évidence de façon notable.

La dose de 100 mg d' $\text{AlCl}_3$ /kg/j modifie davantage la structure de la rate, en laissant l'avantage aux fibres conjonctives et à la pulpe blanche. Nous avons également noté, un épaissement au niveau de la paroi des artérioles qui semblent être plus dilatées suite au traitement, notamment avec la dose de 200 mg d' $\text{AlCl}_3$ /kg/j.

Signalons, aussi, l'envahissement des sinusoides par les cellules sanguines. La dilatation des vaisseaux peut être le signe d'une défaillance du système circulatoire de l'animal après traitement par  $\text{AlCl}_3$ .

Donc le traitement par  $\text{AlCl}_3$  semble agir sur la structure conjonctive de la rate et également sur l'importance de la pulpe blanche aux dépens de la pulpe rouge.

#### **b- Rate des fœtus** (cf. planche 4)

Le traitement des mères par le chlorure d'aluminium ne semble pas modifier la structure histologique de la rate.

Pour les fœtus témoins, la rate présente 2 types majeurs de cellules différentes par l'aspect de leurs noyaux. Une catégorie à cytoplasme granuleux et à noyau ovalaire punctiforme faiblement coloré. La taille de ces cellules est importante par rapport à l'autre catégorie. Cette dernière présente des petits noyaux ronds et fortement colorés (cf. planche 4).

Le traitement des mères par 50mg d' $\text{AlCl}_3$ /kg/j ne semble pas modifier la structure de la rate de façon notable. Néanmoins, la distinction entre la pulpe rouge et la pulpe blanche est plus nette.

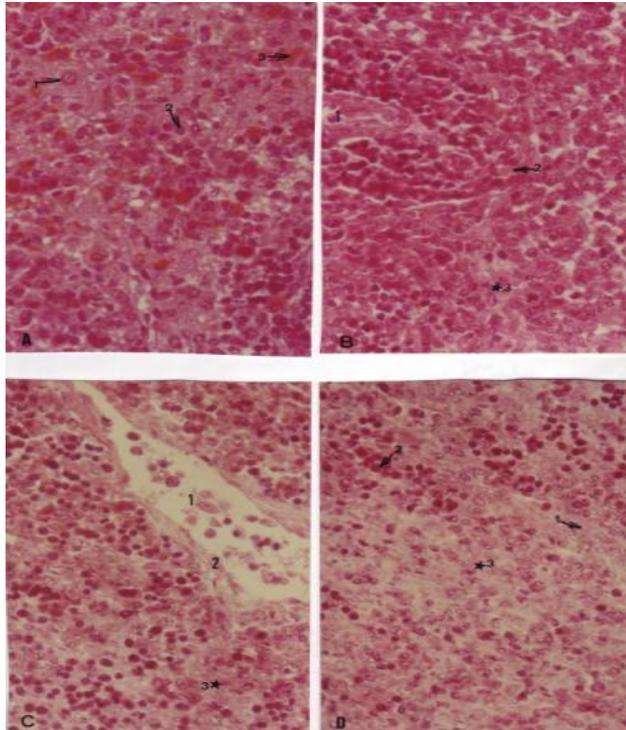
Le traitement des mères par les doses de 100 mg et 200 mg d' $\text{AlCl}_3$ /kg/j ne semble pas modifier la structure histologique de la rate des fœtus. Ceci atteste d'une part que le placenta forme une barrière plus ou moins sélective vis à vis de certains constituants ( $\text{AlCl}_3$  entre autres) vers les fœtus, et d'autre part, que la rate des fœtus contrebalance momentanément les effets d' $\text{AlCl}_3$ .

## **Discussion**

Nous avons observé que le traitement de rates gestantes par le chlorure d'aluminium affecte la structure histologique du foie et de la rate, avec l'apparition de lésions cellulaires et/ou des foyers inflammatoires. En effet, Gomez et al. [20] 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.



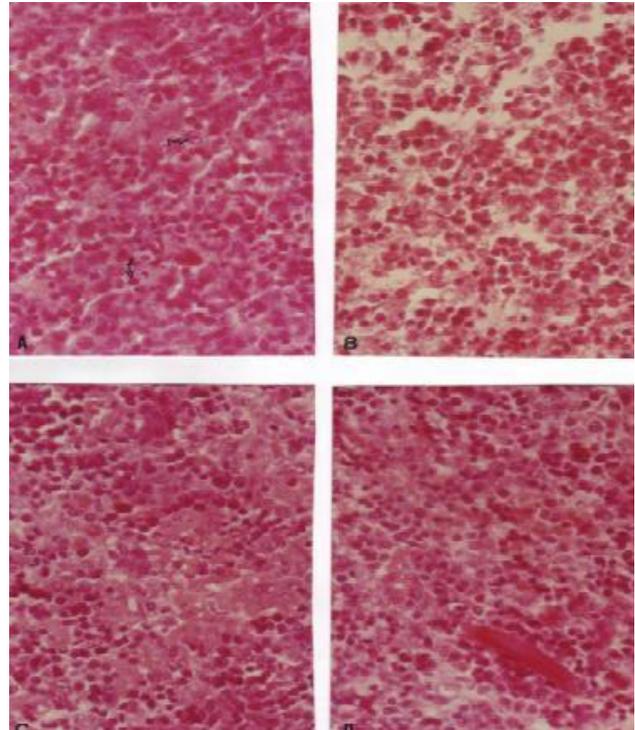
**Planche 3**



**Structure histologique de la rate des rates gestantes traitées par différentes doses d'AlCl<sub>3</sub> du 9<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour de gestation. Coloration Hématéine-éosine (grossissement ×400).**

- A :** Rate d'une rate gestante témoin.  
 1 : Noyau d'une cellule de la pulpe blanche.  
 2 : Noyau d'une cellule de la pulpe rouge.  
 3 : Capillaire sinusoïde.
- B :** Rate d'une rate gestante traitée par 50 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j.  
 1 : Vaisseau sanguin.  
 2 : Fibres conjonctives.  
 3 : Pulpe blanche.
- C :** Rate d'une rate gestante traitée par 100 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j.  
 1 : Vaisseau sanguin.  
 2 : Paroi conjonctive du vaisseau sanguin.  
 3 : Pulpe blanche
- D :** Rate d'une rate gestante traitée par 200 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j.  
 1 : Fibres conjonctives.  
 2 : Envahissement par les cellules sanguines.  
 3 : Pulpe blanche.

**Planche 4 :**



**Structure histologique de la rate de fœtus issus de rates gestantes traitées par différentes doses d'AlCl<sub>3</sub> du 9<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour de gestation. Coloration Hématéine-éosine (grossissement ×400).**

- A :** Rate d'un fœtus issu d'une rate gestante témoin.  
 1 : Noyau d'une cellule de la pulpe blanche.  
 2 : Noyau d'une cellule de la pulpe rouge.
- B :** Rate d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 50 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j.
- C :** Rate d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 100 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j.
- D :** Rate d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 200 mg d'AlCl<sub>3</sub>/kg/j



Par ailleurs, Greger et Radzanowski [28] ont étudié l'effet de l'hydroxyde d'aluminium dans l'alimentation pendant 67 jours sur des rats mâles Sprague-Dawley (approximativement 13 et 54 mg d'aluminium/kg du p.c/j) et ont observé une augmentation de la concentration d'aluminium dans le foie. Par contre, Domingo et al. [21] 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. Par ailleurs, de légers changements dans l'histologie du foie ont été observés chez le chien par Pettersen et al. [22] pour les fortes doses à la suite d'administration d'aliments contenant le phosphate d'aluminium et du sodium basique aux doses de 0, 3000, 10000 ou 30000 ppm pendant 26 semaines. Les doses quotidiennes moyennes d'aluminium étaient de 4, 10, 27 et 75 mg/kg du p.c pour les mâles et de 3, 10, 22 et 80 mg/kg du p.c pour les femelles. Ces changements ont été attribués à une diminution du poids corporel causée par une perte d'appétit. Par contre, aucun effet du traitement n'a été observé chez les femelles.

Favarato et Zatta [25] 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)<sup>3</sup>) 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'ultrastructure des lysosomes, ainsi que des vésicules de pinocytose des macrophages du foie ont été aussi observés [12].

Stacchiotti et al. [24] ont fait une étude histochimique qui consistait à analyser la distribution de 3 protéines de stress (HSP 25, HSP 72 et GRP 75 chez le rat au niveau du foie et du rein après administration orale du sulfate d'aluminium tous les jours pendant 3 à 6 mois. L'aluminium induisait des altérations histopathologiques et ultrastructurales. Au niveau du foie, après 3 mois de traitement, l'aluminium a

entraîné une fibrose, la fréquence de HSP 25 est faible, HSP72 focaux dans les hépatocytes péricentral. Alors qu'après 6 mois de traitement, il y a apparition de ces protéines dans les cellules de Kupffer. GRP75 est diffuse dans les hépatocytes périportaux ont été observé après 3 mois de traitement, et non à 6 mois. Donc, d'après ces auteurs [29], un traitement prolongé par l'aluminium a stimulé les protéines du stress, dont la fréquence dépend de l'organe. La répartition de ces protéines chez le rat, semble être liée à un effet cumulatif sublétaux induit par le métal et qui pourrait être un indice de sensibilité et de susceptibilité de ces organes à l'aluminium [29]. Ces changements histopathologiques et ces altérations de la structure du foie induit par l'aluminium peuvent être atténués à la suite d'un traitement de rats par le sulfate d'aluminium et la vitamine E par voie intrapéritonéale [30]. Donc, selon ces auteurs, la vitamine E a un effet protecteur contre la toxicité de l'aluminium.

Pour la rate, les faibles doses d'aluminium n'entraînent pas de modifications de la structure histologiques (50 mg/kg/j). Notre résultat est en accord avec celui d'Ondreika et al. [31]. Ils ont traité des souris par AlCl<sub>3</sub> dans l'eau de boisson. Ils n'ont observé aucun changement histologique de la rate, après traitement par la dose de 19,3 mg/kg/j. Pour les fortes doses d'aluminium, elles agissent sur la rate des animaux traités. Gomez et al. [20] ont observé des changements histologiques de la rate à la suite de traitement de souris femelles par Al(NO)<sub>3</sub> dans l'eau de boisson notamment pour la dose de 108 g/kg/j pendant 30 jours.

Par ailleurs, Golub et al. [32] ont observé une augmentation du poids de la rate accompagnée d'une réduction de la production de cytokines (diminution de la concentration d'interleukines 2 et d'interféron- $\gamma$ ) et d'une déficience des cellules CD4<sup>+</sup> et donc d'une immunosuppressif suite au traitement des souris par le lactate d'aluminium (2,4 mg/kg/j dans la nourriture pendant 6 mois) pendant la gestation et la lactation. Cette déficience des cellules CD4<sup>+</sup> a été aussi observée chez les petits. Par ailleurs, le gavage des souris



par l'aluminium entraîne un effet sur les cytokines [33].

Le gavage de souris par l'aluminium pendant 22 semaines entraîne une inhibition des cellules de la rate et par conséquent induit une altération de la réponse des cellules immunitaires. Notons enfin que cette action de l'aluminium sur la rate dépend de la dose administrée, de la voie d'administration et de la durée du traitement [34]. Par ailleurs, l'administration d'aluminium dans la boisson à des lapins (0,36 PPM) est capable d'induire la pathologie hépatique et non splénique [30]. Il est à noter aussi que l'administration du chlorure d'aluminium à des souris à la dose de 0,04M (dose génotoxique) a causé un effet immunosuppresseur profond, accompagné d'une diminution du nombre des cellules thymiques et spléniques. Donc l'aluminium est doué de propriétés immunotoxiques très marquées [35].

### Conclusion :

Le traitement des rates gestantes par le chlorure d'aluminium agit sur la structure histologique du

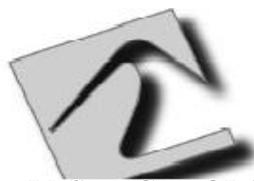
foie, un développement très important du tissu conjonctif de la veine centrolobulaire hépatique, l'apparition de foyers inflammatoires avec une lésion des hépatocytes notamment pour la dose la plus élevée d' $AlCl_3$ , une dilatation de la paroi des artérioles de la rate et une modification de la structure conjonctive, notamment pour les fortes doses d' $AlCl_3$ .

Par contre, chez les fœtus, ce traitement ne semble pas modifier énormément la structure histologique des cellules de la rate. Cette action du traitement est marquée au niveau du foie, où elle entraîne une nécrose notamment pour les fœtus émanant des rates traitées par 200 mg d' $AlCl_3$ /kg/j.

Donc l'action du chlorure d'aluminium est plus marquée chez les mères gestantes et moins marquée chez leurs fœtus. Ceci atteste que le placenta forme une barrière plus ou moins sélective et qui atténue l'effet de certains constituants vers les fœtus, le chlorure d'aluminium entre autres.

## REFERENCES

- [1]. Benett, R.W., Persaud, T.V.N., Moore, K.L, Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anat. Anz. Bd.*; 1975, 138: 365-378.
- [2]. Cranmer, J.M., Wilkins, J.D., Cannon, D.J., Smith, L. Fetal-placental-maternal uptake of aluminum in mice following gestational exposure: Effects of dose and route of administration. *Neurotoxicology*; 1986, 7: 601-608.
- [3]. Wide, M. Effects of short-term exposure to five industrial metals on the embryonic and fetal development of the mouse. *Environ. Res.*; 1984, 33: 47-53.
- [4]. Domingo, J.L., Gomez, M., Bosque, M.A., Corbella, J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci.*; 1989, 45: 243-247.
- [5]. Golub, M.S., Domingo, J.L. What we know and what we need to know about developmental aluminum toxicity. *Toxicol. Environ. Health*; 1996, 48: 585-597.
- [6]. 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., 21(3): 313-321
- [7]. Sharma P., Ahmad Shah Z., Kumar A., Ismam, F., Mishra K.P. Role of combined administration of Tiron and glutathione against aluminium-induced oxidative stress in rat brain. *J. Trace Elem. Med. Biol.*; 2007, 21(1): 63-70.
- [8]. Mestaghanmi, H., El Amrani, S. et Saile, R. Effet de l'administration du chlorure d'aluminium durant la gestation du rat. *Sc Tech. Anim. Lab.*; 2001, 27: 73-81.
- [9]. Mestaghanmi, H., El Amrani, S. et Saile, R. Effet de l'administration du chlorure d'aluminium sur les rates gestantes et leurs fœtus. *Sc Tech. Anim. Lab.* ; 2003, 28: 43-51.
- [10]. Mestaghanmi H., El Amrani S., Dauça M. et Saile R. (2002) Effect of aluminium chloride on some essential elements in pregnant rats and their offspring. *Actes de l'Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II (Maroc)*; 22(4): 227-234.
- [11]. Zumkley, H., Bertram, H.P., Brand, M., Roedig, M., Spieker, S., and Kisters K. Aluminum concentration in bone and brain tissue in human taking antacids. *Fortschr. Med.*; 1987, 105 (Suppl. 19): 15-18.
- [12]. Kametani K., and Nagata T., Quantitative elemental analysis on aluminium accumulation by HVTEM-EDX in liver tissues on mice orally administered with aluminium chloride. *Med. Mol. Morphol.*, 2006. 39(2): 97-105.
- [13]. Synzynys B.I., Sharetskii A.N., Kharlamova O.V. Immunotoxicity of aluminium chloride. *Gig. Sanit.* 2004, 4: 70-72.



- [14]. El-Demerdash F.M. Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. *J. Trace Elem. Med. Biol.*; 2004, 18(1): 113-121.
- [15]. Niemoeller O.M., Kiedaisch V., Dreischer P., Wieder T., Lang F. Stimulation of eryptosis by aluminium ions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*; 2006, 1; 217(2): 168-175.
- [16]. Murakami K., Yoshino M.. Aluminum decreases the glutathione regeneration by the inhibition of NADP isocitrate dehydrogenase in mitochondria. *J. Cell. Biochem.*; 2004, 15; 93(6): 1267-1271.
- [17]. Yokel, R.A. and McNamara, P.J. Influence of renal impairment, chemical from and serum protein binding on intravenous and oral aluminium kinetics in the rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* ; 1988, 95: 32-43.
- [18]. Crapper McLachlan, D.R. Aluminum neurotoxicity: criteria for assigning a role in Alzheimer's disease. Dans: *Environmental chemistry and toxicology of aluminum*. T.E. Lewis (dir de publ.) Lewis Publishers, Chelsea, MI. 1989.
- [19]. Roy, A.K., Talukder, and Sharma, A. Effects of aluminum sulphate on human leukocyte chromosomes in vitro. *Mutat. Res.*; 1990, 244: 179-184.
- [20]. 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.
- [21]. Domingo, J.L., Paternain, J.L., Llobet, J.M. and Corbella, J. Effects of oral aluminium administration on prenatal and postnatal development in rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*; 1987, 57: 129-132.
- [22]. Pettersen, J.C., Hackett, D.S., Zwicker, G.M. and Sprague, G.L. Twenty-six week toxicity study with KASAL (Basic sodium aluminium phosphate) in beagle dogs. *Environ. Geochem. Health.*; 1990, 12: 121-123.
- [23]. Stacchiotti A, Lavazza, A, Ferroni M., Sberveglieri G., Bianchi R., Rezzani R. and Fabrizio Rodella L. Effects of aluminium sulphate in the mouse liver: Similarities to the aging process. *Experimental Gerontology* 43 (4), 2008, 330-338
- [24]. Türkez H, I. Yousef M.I., and Geyikoglu F. Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver *Food and Chemical Toxicology* 48, (10), 2010, 2741-2746.
- [25]. 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.
- [26]. INVS Afssa Afssaps, Évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium. (novembre 2003) 191
- [27]. Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR), Toxicological profile for aluminium. , Department of Health and Human services, Public Health Service, Atlanta (1999).
- [28]. Greger, J.L., Radzanowski, G.M. 1995. Tissue aluminium distribution in growing, mature and ageing rats: relationship to changes in gut, kidney and bone metabolism. *Food Chem. Toxicol.* 33(10):867-875.
- [29]. Stacchiotti A., Rodella L.F., Ricci F., Rezzani R., Lavazza A., Bianchi R. Stress proteins expression in rat kidney and liver chronically exposed to aluminium sulphate. *Histol. Histopathol.*; 2006, 21(2): 131-140.
- [30]. Kutlubay R., Oguz E.O., Abban G., Turgut S. Amelioration of aluminium-induced liver damage by vitamin E. *Saudi Med. J.*; 2007, 28(2): 197-200.
- [31]. Ondreika, R., Gineter, E. and Kortus, J. Chronic toxicity of aluminum in rats and mice and its effects on phosphorus metabolism. *Br. J. Ind. Med.*; 1966, 23: 305-312.
- [32]. Golub, M.S., Takeuchi, P.T., Gershwin, M.E. and Yoshida, S.H. Influence of dietary aluminum on cytokine production by mitogen-stimulated spleen cells from Swiss Webster mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*; 1993, 15: 605-619.
- [33]. Vein, N.K., Hattel, T. and Justesen, O. et al. Aluminum allergy. *Contact Dermatitis*. 1986, 15: 295-297.
- [34]. Lauricella, A.M., Garbossa, G. and Nesse, A. Dissimilar behavior of lymphocytes in response to the action of aluminium. In vitro and in vivo studies. *Int. Immunopharmacol.*; 2001, 1(9-10): 1725-1732.
- [35]. Sparks D.L., Martin T., Stankovic G., Wagoner T. Van Andel R., Influence of water quality on cholesterol induced systemic pathology. *J. Nutr. Health Aging.*; 2007, 11(2): 189-193.