

Effets du chlorure d'aluminium sur la villine intestinale chez la rate gestante et ses fœtus

H. MESTAGHANMI¹, S. EL AMRANI² & R. SAILE³

(Reçu le 09/07/2012; Accepté le 15/09/2012)

Résumé

La villine est une protéine du cytosquelette localisée dans les cellules qui présentent des expansions de la membrane plasmique (plateau strié, bordure en brosse...). Le but de cette étude est d'élucider par immunocytochimie l'effet de l'administration de différentes doses de chlorure d'aluminium durant les jours 9-13 de gestation, sur la villine intestinale des rates gestantes et leur progéniture. Chez les rates témoins, l'anticorps anti-villine marque le plateau strié. Alors que chez les animaux traités par l' $AlCl_3$, nous avons mis en évidence une diminution du marquage avec les fortes doses utilisées pour le traitement. Pour les fœtus provenant de mères témoins, l'anticorps anti-villine marque le plateau strié intestinal de façon intensive, alors que pour ceux émanant des rates traitées par $AlCl_3$, une diminution de ce marquage est notée surtout avec les fortes doses.

La villine intestinale semble être un bon marqueur de la différenciation des entérocytes au cours du développement normal, et elle est sensiblement affectée par le traitement par l' $AlCl_3$, aussi bien pour les rates gestantes que pour leurs fœtus, notamment à la dose 200mg/kg-j.

Mots-clés: Chlorure d'aluminium, rates gestantes, fœtus, intestin, entérocytes, villine.

INTRODUCTION

L'administration de l'aluminium durant la gestation peut entraîner une toxicité embryo/fœtale (Domingo, 1989; Golub & Domingo, 1996). Le degré d'absorption de l'aluminium chez les animaux dépend d'un certain nombre de paramètres qui comprennent le pH, la spéciation de l'aluminium et des facteurs alimentaires (Foundation of Waters Research, 1990; Partridge et al., 1989; Walton et al., 1994). La quantité d'aluminium absorbée est plus grande à un pH acide qu'à un pH neutre ou basique (Rodger et al., 1991). L'absorption de l'aluminium ne semble pas se produire dans l'estomac (Froment et al., 1989) où la plus grande partie de l'aluminium est convertie en une espèce monomérique soluble à un pH acide. Cependant, dans l'intestin, à un pH presque neutre, la plus grande partie de l'aluminium prend une forme insoluble et n'est pas disponible pour être absorbée. La petite portion qui reste disponible pour le transport est la fraction complexée avec les molécules organiques dans l'estomac, ce qui lui permet de rester soluble aux pH plus élevés de l'intestin grêle (Reiber et al., 1995).

L'absorption intestinale de l'aluminium a été étudiée par Arnich et al. (2004) chez le rat avec utilisation de techniques de perfusion intestinales *in situ*. Ces auteurs ont remarqué que 60% de l'aluminium perfusé sont retenus par l'intestin alors que 36% le sont par les tissus cibles. Cette absorption intestinale d'aluminium entraîne une altération de l'absorption du calcium au niveau de l'intestin grêle en exerçant un effet sur la membrane des entérocytes

(Orihuela et al., 2005 a), mais cette capacité d'absorption d'aluminium est limitée et toute augmentation excessive de la prise d'aluminium quotidienne peut agir sur cet organe.

Par ailleurs, le chlorure d'aluminium peut affecter à court terme le métabolisme du glutathion au niveau de l'intestin grêle chez les rats mâles adultes, en agissant sur les activités des enzymes impliquées dans son métabolisme (Orihuela et al., 2005 b). L'exposition chronique à l'aluminium chez le rat peut aussi influencer la régulation de l'absorption intestinale du fer au niveau de l'intestin avec une réduction de la concentration sérique en fer et qui pourrait entraîner un affaiblissement de l'homéostasie du fer (Contini Mdel et al., 2007).

La muqueuse intestinale se caractérise par un renouvellement rapide et perpétuel de l'épithélium le long de l'axe crypto-villositaire. Ce processus dynamique de renouvellement requiert la production de quatre types cellulaires différenciés de l'épithélium intestinal à partir des cellules souches pluripotentes présentes dans la profondeur des cryptes. Il se produit par la migration des cellules différenciées le long des villosités et s'achève par leur élimination dans la lumière intestinale lorsqu'elles atteignent le sommet des villosités. Ce processus implique une régulation stricte entre plusieurs mécanismes cellulaires (signalisation, prolifération, différenciation, adhérence, migration, apoptose) contrôlés par des gènes particuliers (Robine & Louvard, 2000).

Le cytosquelette des microvillosités est constitué de

¹ Université Hassan II-Mohammedia, Laboratoire de Physiopathologie et Génétique moléculaire. Faculté des Sciences Ben M'sik, Département de Biologie. B.P.7955 Sidi Othmane, Casablanca, Maroc. E-mail : mestaghanmihouriya4@hotmail.com

² Laboratoire d'Ecologie et d'Environnement. Faculté des Sciences Ben M'sik.

³ Laboratoire de Recherche sur les Lipoprotéines. Faculté des Sciences Ben M'sik.

micro-filaments d'actine (Tilney & Mooseker, 1971) qui supportent la membrane plasmique et s'étendent jusque dans la barre terminale. Parmi les protéines qui constituent l'architecture du cytosquelette des microvillosités figure outre l'actine, la villine. C'est donc une protéine localisée dans les microvillosités du plateau strié des entérocytes entre autres. Des études *in vitro* ont montré le rôle important de la villine dans la formation du plateau strié (Robine & Louvard, 2000).

Lors d'un travail antérieur, nous avons noté une accumulation d'aluminium dans l'intestin du rat, une diminution de la concentration en protéines intestinales avec une variation de la concentration du fer et du magnésium, suite au traitement de femelles gestantes par $AlCl_3$ notamment à la dose 200 mg/kg-j (Mestaghanmi et al., 2001, 2003). Quelques travaux ont aussi démontré l'effet de l'aluminium sur la synthèse protéique. Ainsi, la diminution de la concentration en protéines tissulaire a été observée également par Berlyne et al. (1972), qui ont montré que l'intoxication par l'aluminium est associée à un abaissement des capacités respiratoires et de la synthèse en protéines au niveau du foie.

Notre intérêt pour cette molécule s'explique d'une part par le fait qu'elle n'est rencontrée que dans les cellules qui disposent de microvillosités: entérocytes et cellules des tubules proximaux du rein (Robine et al. 1985). D'autres parts, à la différence des enzymes digestives de la membrane des microvillosités, la villine est un marqueur précoce de la différenciation de l'entérocyte. Elle est en effet, rencontrée *in vivo* dans les cellules de la crypte de l'intestin de mammifères, alors que ces cellules n'ont pas de bordure en brosse différenciée. *In vitro*, la présence de la villine peut être détectée dans les cellules indifférenciées HT29 (Robine et al., 1985).

Nous nous sommes alors proposé d'étudier par immunocytochimie l'influence du chlorure d'aluminium sur le comportement de cette protéine du cytosquelette des microvillosités intestinale (la villine).

MATERIELS ET METHODES

Les animaux

Des rates de souche Wistar pesant entre 230 et 260g 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 ($22 \pm 2^\circ C$), l'hygrométrie est aux environs de 50%.

Les animaux sont nourris avec une alimentation standard (N° GPF81 de la société INAAM, Casablanca, Maroc), composée de 160g de matière protéique brute; 20g de

matières grasses; 70g de matières minérales; 3,5g de phosphore ; 9g de calcium par Kg de nourriture. Elle contient aussi les vitamines A, D₃ 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 0,013 mg/l.

Les animaux sont divisés en deux groupes. Le 1^{er} groupe est subdivisé en 3 sous-groupes de 6 rats recevant une injection intra-péritonéale d' $AlCl_3$ avec les doses respectives de 50, 100, ou 200 mg/kg-j, entre le 9^{ème} et le 13^{ème} jour de gestation. Les animaux sont traités par une solution de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$, Fisher, France), à 20%, pH 2,4. Le 2^{ème} groupe qui constitue le groupe témoin, il est également subdivisé en trois sous-groupes de 6 animaux. Les rates sont traitées par injection intrapéritonéale d'une solution de NaCl stérile (0,9%) avec un volume identique à celui des animaux traités du 9^{ème} jour au 13^{ème} jour de gestation.

Etude immunocytochimique

L'intestin est fixé pendant 24h dans la solution de Bouin sublimé (3,2 % d'acide picrique, 2% d'acétate de cuivre, 10% de formol neutre, et 10 % d'eau saturée en chlorure de mercure) (Zamboni et al., 1967). Les échantillons ont été ensuite rincés à l'eau courante, afin d'éliminer l'excès d'acide picrique. On procède ensuite à la déshydratation des pièces par passage dans des bains d'alcool de degrés croissants : 70°, 95° et 100° à raison de 24 h par bain.

Les échantillons sont ensuite traités par l'alcool butylique avant d'être inclus dans la paraffine. Pour chaque animal, les coupes de 3 à 4 μm d'épaisseur ont été montées par trois sur des lames en verre préalablement recouvertes d'une couche de gélatine à 1%, puis stockées pour l'immunodétection de la villine. Elles ont ensuite été déparaffinées, réhydratées, traitées pendant 8 mn par l'alcool iodé afin d'éliminer d'éventuels cristaux de $HgCl_2$.

Après ce traitement, la décoloration de l'iode a été assurée par passage des lames histologiques dans une solution d'hyposulfite de sodium à 1%. Les coupes ont ensuite été rincées à l'eau bidistillée, puis incubées dans deux bains successifs de tampon phosphate monodisodique (pH = 7,4). La durée de chaque bain est de 10 mn. Les sections ont ensuite été traitées durant 30 mn par du sérum d'agneau à 2%, afin de saturer les sites secondaires de fixation du 2^{ème} anticorps. Chaque section a alors été encerclée de graisse de silicone (Rhodorsil).

Sur les trois coupes disposées sur la lame, celle centrale, a servi de témoin et de ce fait a été exposée au seul tampon phosphate de sodium (pH 7,4) tandis que celles qui l'encadrent ont été incubées avec les anticorps polyclonaux (ref 1. 135 – 03, 1992) anti-villine de Porc (Don du Professeur Mr. M. Dauça, Université de Nancy I), dilué de façon adéquate avec le tampon phosphate. Il convient de noter que ces anticorps ont été préalablement incubés pendant une heure avec la sérumalbumine humaine à 1mg/ml, du tampon phosphate 0,1M, pH 7,4 et du Triton 100 2% et centrifugés. Le surnageant obtenu a alors été déposé sur les coupes.

Cet anticorps anti-villine est utilisé à la dilution 1/400. L'incubation avec ces anticorps a été effectuée en chambre humide durant 12 h. Après lavage avec le tampon phosphate de sodium (pH: 7), les sections ont été traitées pendant une heure à température ambiante avec le second anticorps anti-IgG de lapin, produit chez la chèvre, et couplé à la peroxydase. (Ref : GibcoBRL, 13859-012, France). Les coupes sont rincées avec du tampon phosphate, NaCl, EDTA et du Triton 100. Afin d'éliminer l'excédent du second anticorps. La révélation a été réalisée par immersion des lames histologiques pendant 7 mn à température ambiante dans une solution Tris à 0,05M, pH 7,6 ; additionnée de tétrachlorohydrate de diaminobenzidine ($1,25 \times 10^{-3}$ mg/ml) et de peroxyde d'hydrogène à la concentration finale de 5×10^{-5} %. Le contraste des coupes a été augmenté par un passage pendant 30 secondes dans le tétraoxyde d'osmium à 1%. Les coupes sont déshydratées et montées. L'observation a été réalisée à l'aide d'un microscope photonique (Nikon, France).

RESULTATS ET DISCUSSION

Intestin des mères (figures 1 & 2)

Chez les mères témoins, l'anticorps anti-villine permet de montrer la présence de la villine intestinale, notamment au niveau du plateau strié, ainsi qu'au niveau des cellules de l'épithélium. Chez les animaux traités par l' $AlCl_3$, le marquage par l'anticorps diminue avec les fortes doses utilisées pour le traitement. Néanmoins, le plateau strié conserve toujours un marquage pour la dose de 200 mg/kg-j quoique plus faible par rapport à celui observé chez les rates traitées par les doses faibles d' $AlCl_3$ (50 et 100 mg/kg-j).

Intestin des fœtus (figures 3 & 4)

Pour les fœtus provenant des mères témoins, l'anticorps anti-villine marque le plateau strié de façon intensive. La présence de la villine peut être également mise en évidence au niveau du cytoplasme, car la villine est synthétisée au niveau du cytoplasme, et migre ensuite vers le plateau strié. Le traitement des mères par la dose de 50 mg d' $AlCl_3$ /kg-j ne semble pas modifier ce marquage. Par contre les doses de 100 et 200 mg/kg-j d' $AlCl_3$, laissent voir une diminution de ce marquage. Il est à noter également que la structure cellulaire n'est pas affectée par ce traitement chez les fœtus.

Donc la villine intestinale semble être un bon marqueur de la différenciation des entérocytes au cours du développement normal, elle est sensiblement affectée par le traitement par $AlCl_3$, aussi bien pour les rates gestantes que pour leurs fœtus, et notamment pour les doses élevées.

DISCUSSION

L'épithélium intestinal représente un modèle biologique intéressant des cellules épithéliales hautement différenciées, non seulement durant un événement particulier du développement d'une espèce particulière de vertébrés, mais aussi durant toute la vie des adultes (Dauça, 1990). La maturation ontologique de l'épithélium

intestinal résulte de toute une expression programmée de gènes spécifiques et d'influences génétiques de l'épithélium, des interactions mésenchymateuses, et de la participation hormonale. La structure et la fonction de l'intestin changent, aussi bien chez les Amphibiens que chez les mammifères (Dauça, 1990). Des études *in vitro*, ont montré le rôle important de la villine dans la formation de la villosité (Robine et Louvard, 2000).

Dans ce travail, nous avons observé un marquage assez important de la villine intestinale des fœtus témoins. En effet, la villine est un marqueur précoce des cellules épithéliales intestinales et du tractus urogénital. Elle est exprimée dans les cellules souches et dans la prolifération cellulaire de la crypte intestinale (Pinto et al., 1999). Duh et al. (2000) ont élucidé la fonction du signal EGFR (Facteur de croissance du récepteur de l'épiderme intestinal du nouveau-né). Ce facteur joue un rôle important dans le développement de l'intestin de souris. La formation précoce de la villosité intestinale est accompagnée d'une augmentation de l'expression de la villine et des ARNm binding-protein intestinale. La diminution du facteur EGF altère significativement l'allongement de l'intestin grêle, Pinto et al. (1983) ont observé que dans les conditions standards de culture et une fois la confluence atteinte, les cellules CaCO se différencient spontanément en entérocytes. Elles miment aussi le processus de différenciation crypto villositaire observé *in vivo* (Zweibaum et al., 1991). Les protéines liant l'actine, qui dans les entérocytes sont associées aux microfilaments constituant le core des microvillosités, sont également présentes au niveau de la bordure en brosse des cellules CaCO différenciées. C'est notamment le cas de la villine (Robine et al., 1985).

L'expression du gène de la villine a été étudiée par Maunoury et al. en 1992. La villine est composant structural majeur du plateau strié. Durant le développement de l'intestin primitif, la villine est exprimée de façon discontinue dans les invaginations intestinales antérieures, mais elle est exprimée dans toutes les cellules bordantes des parties postérieures de la poche intestinale. Plus tard, l'expression de la villine augmente durant le développement de l'intestin, et elle est concentrée dans le plateau strié de l'épithélium intestinal bordant les villosités.

Chez nos animaux, nous avons observé une diminution du marquage de la villine à la suite du traitement des rates gestantes par les fortes doses d' $AlCl_3$. Cette différence de marquage observée pourrait être en rapport avec l'action de l'aluminium sur la structure histologique et/ou sur les protéines de la villosité intestinale, dont la villine. Cette protéine pourrait avoir un rôle dans la dynamique du cytosquelette d'actine, sollicité dans les événements de réparation et de la mobilité cellulaire (Friederich et al., 1999). En effet, nous avons aussi observé une diminution de la concentration des protéines intestinales des mères et des fœtus notamment à la dose 200 mg d' $AlCl_3$ /kg-j (Mestaghanmi et al. 2001).

Dans un travail antérieur, nous avons observé une diminution du poids corporel des animaux traités par $AlCl_3$ en rapport avec la diminution de la prise alimentaire (Mestaghanmi et al., 2001). Cette diminution de la prise alimentaire pourrait

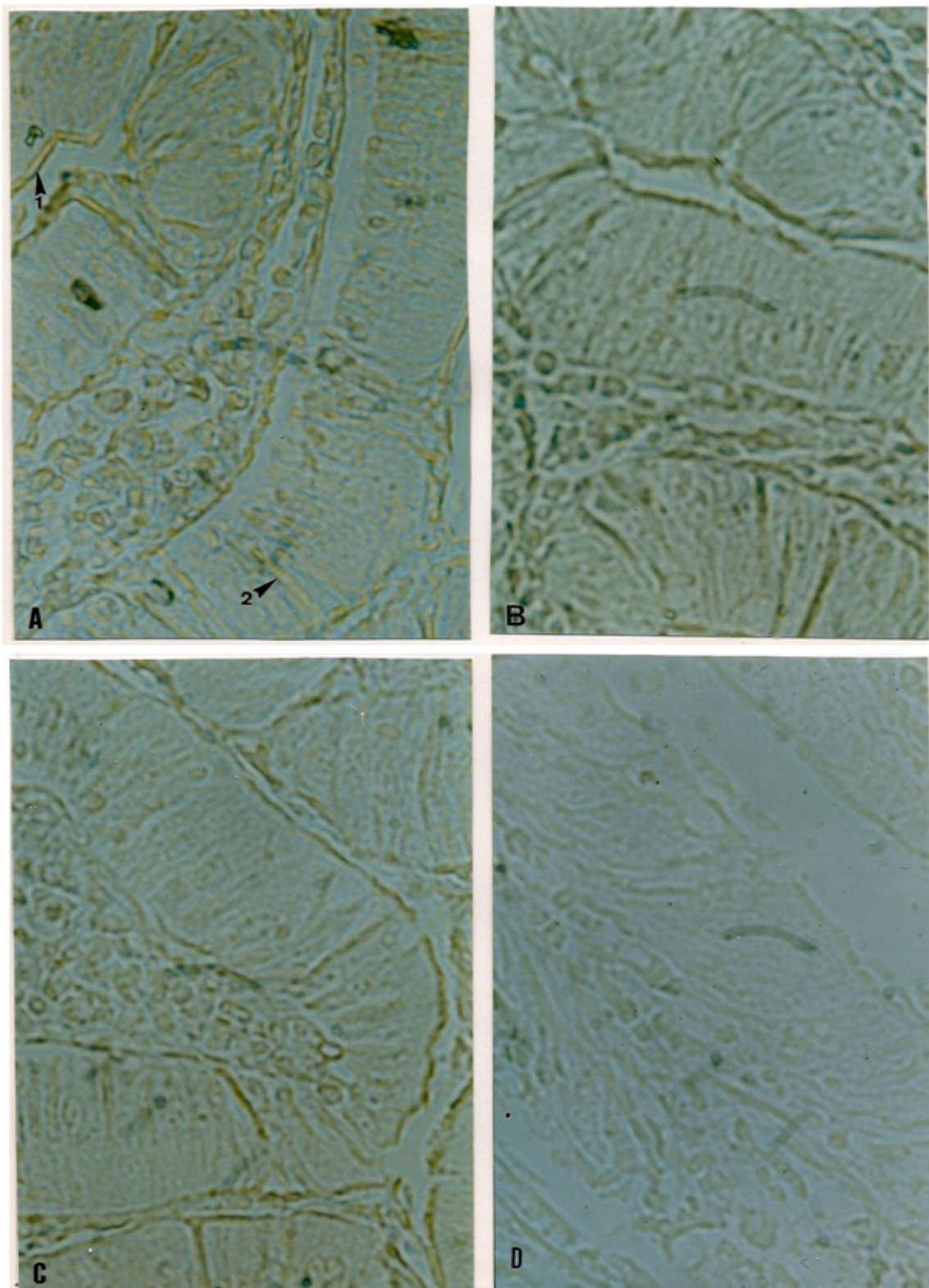


Figure 1 : Marquage *in situ* par l'anticorps anti-villine de porc marqué à la peroxydase, de l'intestin des rates gestantes traitées par différentes doses d' AlCl_3 du 9^{ème} au 13^{ème} jour de gestation. (Grossissement x400)

- A:** Intestin d'une rate gestante témoin positif (marquage à l'anticorps anti-villine) 1: Plateau strié. 2: Cellule épithéliale.
B: Intestin d'une rate gestante témoin négatif (sans anticorps anti-villine).
C: Intestin d'une rate gestante traitée par 50 mg d' $\text{AlCl}_3/\text{kg-j}$ (avec réaction à l'anticorps anti-villine).
D: Intestin d'une rate gestante témoin négatif de 50 mg d' $\text{AlCl}_3/\text{kg-j}$ (sans anticorps anti-villine).

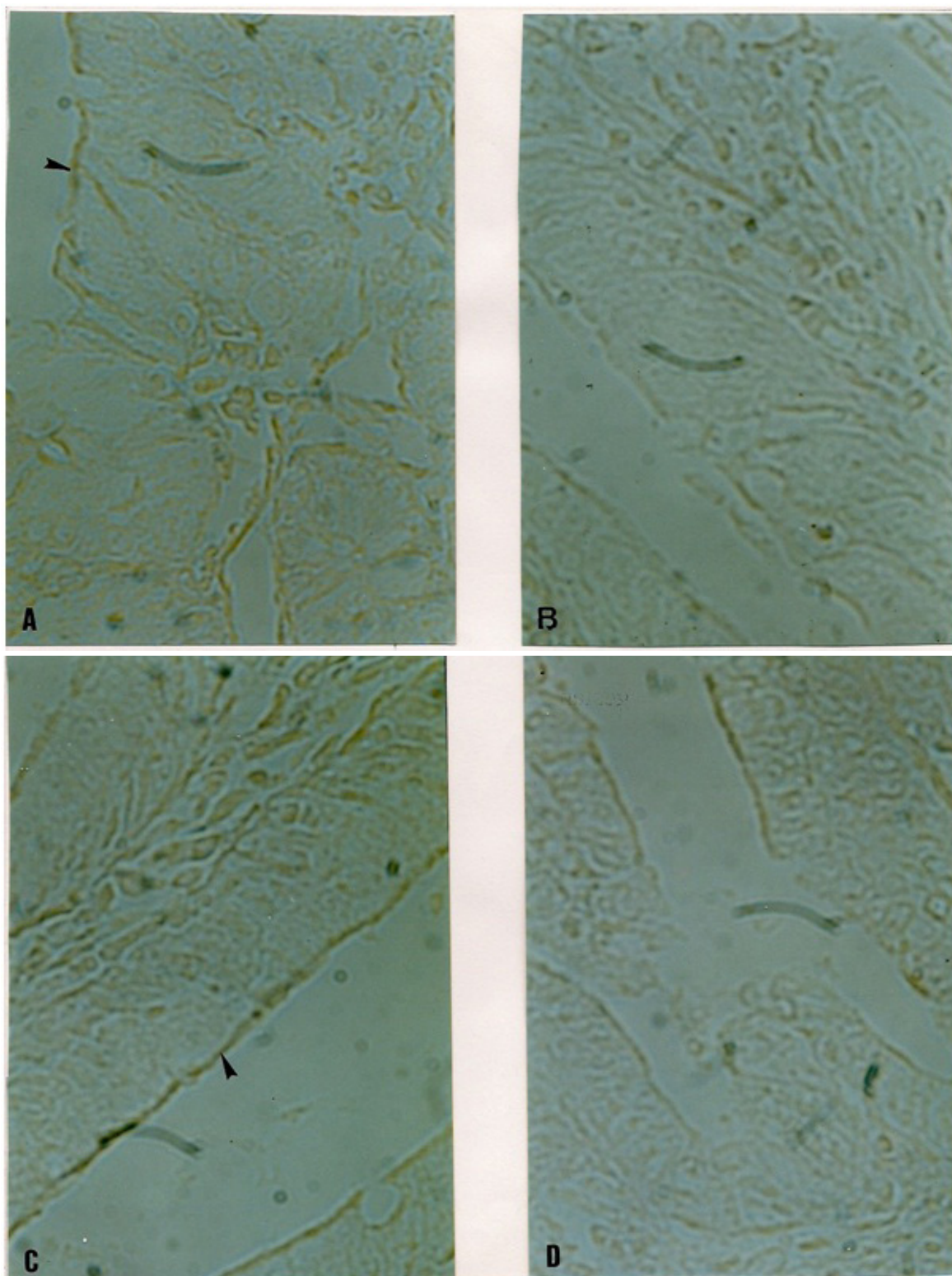


Figure 2 : Marquage *in situ* par l'anticorps anti-villine de porc marqué à la peroxydase de l'intestin des rates gestantes traitées par différentes doses d' AlCl_3 du 9^{ème} au 13^{ème} jour de gestation. (Grossissement x 400)

A: Intestin d'une rate gestante traitée par 100 mg d' $\text{AlCl}_3/\text{kg-j}$ (avec réaction à l'anticorps anti-villine).

B: Intestin d'une rate gestante témoin négatif de A (sans anticorps anti-villine).

C: Intestin d'une rate gestante traitée par 200 mg d' $\text{AlCl}_3/\text{kg-j}$ (avec réaction à l'anticorps anti-villine).

D: Intestin d'une rate gestante témoin négatif de C (sans anticorps anti-villine).

Les têtes de flèches indiquent le marquage positif quoique plus faible par rapport à la rate témoin, n'ayant pas subi le traitement par AlCl_3 .

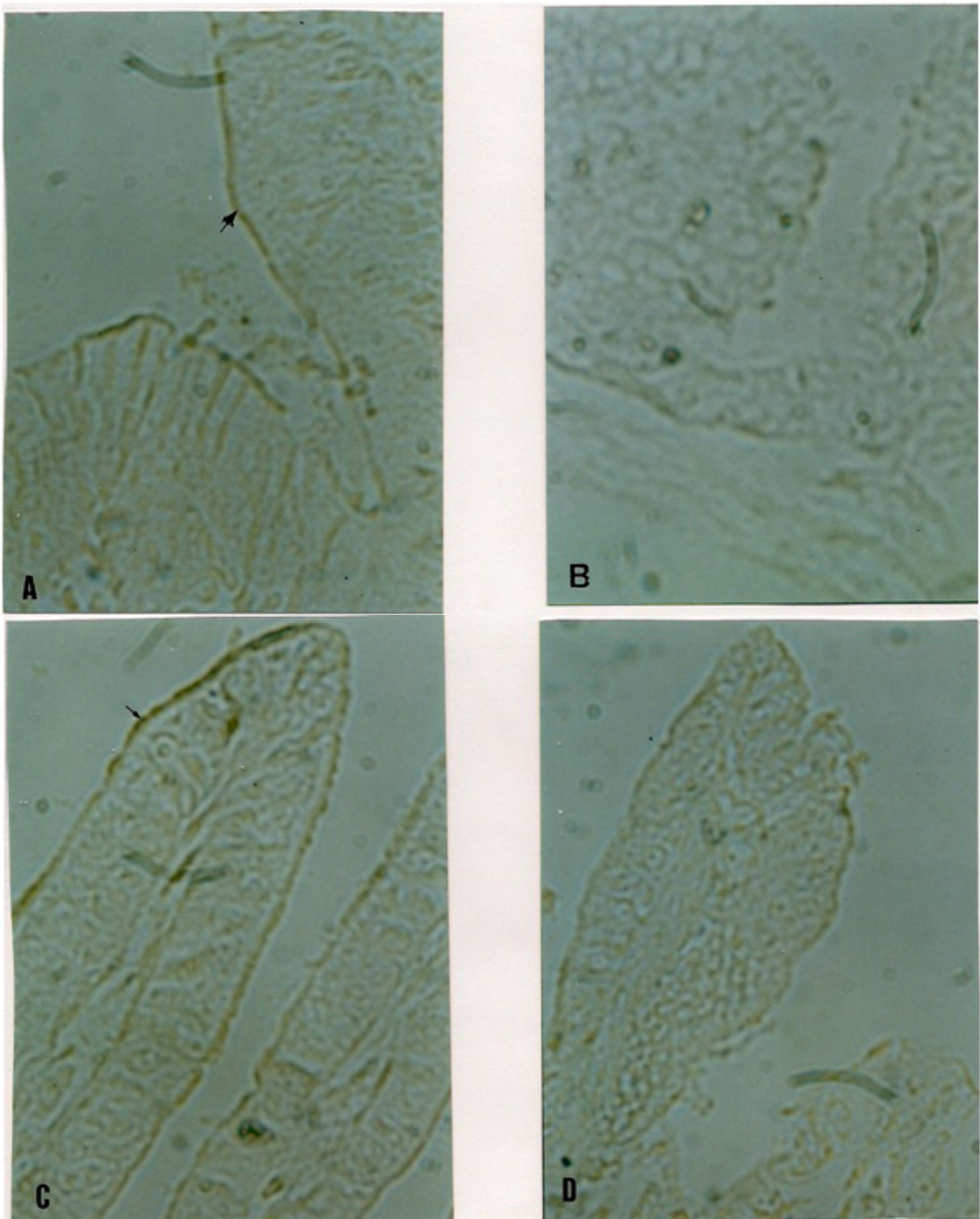


Figure 3 : Marquage *in situ* par l'anticorps anti-villine de porc marqué à la peroxydase de l'intestin des foetus provenant de rates gestantes traitées par différentes doses d' AlCl_3 du 9^{ème} au 13^{ème} jour de gestation. (Grossissement x 400).

A: Intestin d'un foetus issu d'une rate gestante témoin positif (marquage à l'anticorps anti-villine). 1: Plateau strié.

B: Intestin d'un foetus issu d'une rate gestante témoin négatif de A (sans anticorps anti-villine).

C: Intestin d'un foetus issu d'une rate gestante traitée par 50 mg d' AlCl_3 /kg-j (marquage à l'anticorps anti-villine).

D: Intestin d'un foetus issu d'une rate gestante témoin négatif de C (sans anticorps anti-villine).

Les têtes des flèches indiquent le marquage du plateau strié.

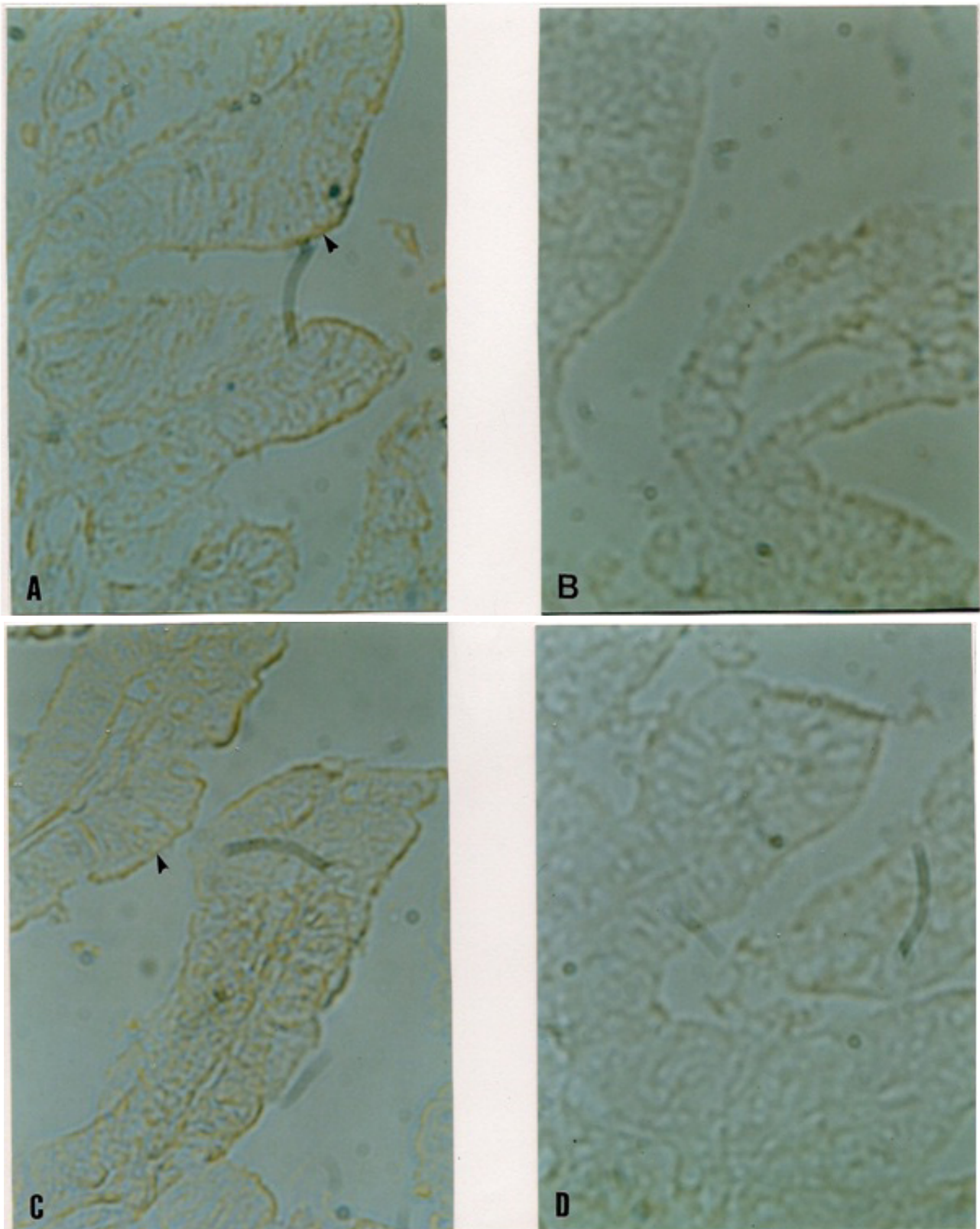


Figure 4 : Marquage *in situ* par l'anticorps anti-villine de porc marqué à la peroxydase de l'intestin des fœtus provenant de rates gestantes traitées par différentes doses d'AlCl₃ du 9^{ème} au 13^{ème} jour de gestation. (Grossissement x 400)

A: Intestin d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 100 mg d'AlCl₃/kg-j (avec réaction à l'anticorps anti-villine).

B: Intestin d'un fœtus issu d'une rate gestante témoin négatif de A (sans anticorps anti-villine).

C: Intestin d'un fœtus issu d'une rate gestante traitée par 200 mg d'AlCl₃/kg-j (avec réaction à l'anticorps anti-villine).

D: Intestin d'un fœtus issu d'une rate gestante témoin négatif de C (sans anticorps anti-villine).

Les têtes de flèches indiquent le marquage du plateau strié

être à l'origine d'une atrophie des villosités intestinales. En effet Nichols et al. (2000) ont montré que chez les enfants mal nourris, une atrophie des villosités intestinales accompagnées d'une réduction de la maltase peuvent être notés. La perte de la maltase glucoamylase message est parallèle à une réduction de la villine message et le degré de l'atrophie des villosités. Cette réduction est aussi parallèle à la réduction de la sucrase-isomaltase.

L'action de l'aluminium sur la villine des fœtus, suggère une action de ce métal sur la différenciation des cellules intestinales du fœtus. Il existe, en effet, un signal intracellulaire responsable du cycle arrêt et différenciation des cellules le long de l'axe crypto-villositaire. La protéine p38 mitogen-activated protein kinase (Mapks) a récemment surgi comme étant la clé modulant les variations des processus de la différenciation des différents vertébrés (Houde et al., 2001). Il est bien connu que l'établissement de complexes de jonctions cellulaires *via* la cadhérine E est nécessaire pour le maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal et probablement pour la progression du signal de différenciation. Ces mêmes auteurs démontrent que l'établissement de contact cadhérine-cadhérine provoque une forte stimulation de la p38MA P-kinase ainsi que sa translocation dans le noyau. Cette stimulation est dépendante d'une protéine-kinase. Ils ont aussi mis en évidence l'association de la sous unité régulatrice p85 de la protéine-kinase avec la cadhérine-E dans les cellules intestinales. L'inhibition de l'activité p38 MAPK réduit très fortement l'expression de la sucrase isomaltase, de la lactase, et de la villine, marqueur de la différenciation intestinale. La p38 MAPK phosphoryle CDX2, un facteur de transcription crucial pour la différenciation entérocytaire, et module sa capacité de liaison et de trans-activation. Ce qui suggère que les jonctions de types cadhérine modulent la différenciation entérocytaire en mobilisant la protéine-kinase menant à la stimulation de la p38 MAPK. (Houde et al., 2001).

De même, Gassama-Diagne et al. (2001) ont observé que la différenciation de l'entérocyte terminal qui a lieu dans la jonction cryptovillositaire à travers l'activation transcriptionnelle des gènes spécifiques des cellules, dont beaucoup codent pour les protéines de la membrane du plateau strié, ainsi que les phosphatases alcalines intestinales, les sucrares isomaltases, ou la villine de la structure des microvillosités.

Plusieurs travaux ont montré la toxicité de l'aluminium sur l'intestin. En effet, cet organe retient fortement ce métal (environ 60%) à la suite d'une intoxication orale chez le rat (Arnich et al., 2004). Ceci entraîne une réduction de l'absorption du calcium au niveau des entérocytes de l'intestin grêle (Orihuela et al., 2005(a)). Ces auteurs suggèrent que l'aluminium pourrait interférer avec la prise du calcium par les entérocytes par un effet général sur la membrane des cellules, et qu'un état de stress oxydant induit par l'aluminium pourrait réduire le taux de GSH intestinale affectant ainsi, la fonction et/ou la synthèse de calbindin-D, et par conséquent, une réduction de l'absorption transcellulaire du calcium au niveau de l'intestin grêle (Orihuela et al., 2005(a)). De même, l'exposition orale de rats mâles à court terme au

chlorure d'aluminium aux doses de 30, 60, 120 et 200mg/Kg du poids corporel par jour entraîne une diminution des niveaux intestinaux de glutathion et change les activités des enzymes impliquées dans son métabolisme. Ce résultat montre que l'aluminium change le métabolisme de GSH dans l'intestin grêle entraînant un déséquilibre d'état redox dans les cellules épithéliales, et contribue de ce fait, à une détérioration des fonctions absorbantes GSH-dépendantes. (Orihuela et al., 2005(b)). Par ailleurs, une mauvaise régulation de l'absorption du fer a été aussi observée suite à une intoxication chronique par l'aluminium chez le rat (Contini Mdel et al., 2007).

CONCLUSION

Donc le traitement de femelles gestantes par AlCl₃ entraîne une diminution de la concentration en villine, aussi bien chez les rates gestantes que chez leur foetus. Ce qui se répercute sur la structure histologique de l'intestin et par conséquent sur son fonctionnement.

Ces conséquences du traitement par AlCl₃ sont très marquées chez les mères traitées par 200 mg d'AlCl₃/kg-j, mais moins importantes pour leur progéniture pour les mêmes doses d'AlCl₃ confirmant ainsi que le placenta est un filtre plus ou moins sélectif vis à vis de certaines substances toxiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Arnich N., Cunat L., Lanhers MC., Burnel D. (2004) Comparative *in situ* study of the intestinal absorption of aluminium, manganese, nickel, and lead in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 99(1-3): 157-171
- Berlyne G.M., Ben-An J., Knopf E., Yagil R., Weinburge, J. and Danovitch G.M. (1972) Aluminum toxicity in rats. *Lancet*, 1: 564-567.
- Contini Mdel C., Ferri A., Bernal C.A., Carnovale C.E. (2007) Study of iron homeostasis following partial hepatectomy in rats with chronic aluminium intoxication. *Biol. Trace Elem. Res.*, 115(1): 31-46.
- Dauça M., Bouziges F., Colin S., Keding M., Keller M. K., Schilt J., Simon-Assmann P., Haffen K. (1990) Development of the vertebrate small intestine and mechanisms of cell differentiation. *Int. J. Dev. Biol.*, 34(1): 205-218.
- Domingo J.L., Gomez M., Bosque M.A., Corbella J. (1989) Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci.*, 45: 243-247.
- Duh G., Mouri N., Warburton D. and Thomas D.W. (2000) EGF regulates early embryonic mouse gut development in chemically defined organ culture. *Pediatr. Res.*, 48(6): 794-802.
- Foundation for Water Research. Review of the Toxicology of aluminium with special reference to drinking water. (1990) Research Report N°. FR-0068, Marlow, Bucks, R-U.
- Friederich E., Vancompemolle K., Louvard D., Vandekerckhove J. (1999) Villin function in the organisation of the actin cytoskeleton: correlation of *in vivo* effects to its biochemical activities *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 146: 819-829.
- Froment D.P., Molitoris B.A., Buddington B., Miller

- N. and Alfrey A.C. (1989) Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminium by citrate. *Kidney Int.*, 36(6): 978-984.
- Gassama-Diagne A., Hullin-Matsuda F., Liry Nauze M., Ragab A., Pons V., Delagebeaudeuf C., Simon M.F., Fauvel J. and Chap H. (2001) Enterophilins, a new family of leucine zipper protein bearing ab30.2 domain and associated with enterocytes differentiation. *J. Biol. Chem.*, 276(21): 18352-18360.
- Golub M.S., Domingo J.L. (1996) What we know and what we need to know about developmental aluminum toxicity. *Toxicol. Environ. Health.*, 48: 585-597.
- Houde M., Laprise P., Jean D., Blais M., Asselin C. and Rivard N. (2001) Intestinal epithelial cell differentiation involves activation of p38 mitogen-activated protein kinase that regulates the homeobox transcription factor CDX2. *J. Biol. Chem.*, 276(24): 21885-21894.
- Maunoury R., Robine S., Pringault E., Leonard N., Gaillard J.A. and Louvard D. (1992) Developmental regulation of villin gene expression in the epithelial cell. Lineage's of mouse digestive and urogenital tracts. *Development*, 115(3) : 717-728.
- Mestaghanmi H., El Amrani S. et Saile R. (2001) Effet de l'administration du chlorure d'aluminium durant la gestation du rat. *Sc Tech. Anim. Lab.*, 27 : 73-81.
- Mestaghanmi H., El Amrani S., Dauça M. et Saile R. (2003) 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.
- Mestaghanmi H., El Amrani S., Dauça M. et Saile R. (2003) Effet du chlorure d'aluminium sur les rates gestantes et leurs fœtus. *Sc Tech. Anim. Lab.*, 28 : 43-51.
- Nichols B.L., Nichols V.N., Putman M., Avery S.E., Fraley J.K., Quaroni A., Shiner M., Sterchi E.E. and Carrazza F.R. (2000) Contribution of villous atrophy to reduced intestinal maltase in infants with malnutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 30(5): 494-502.
- Orihuela D., Meichtry V., Pizarro M. (2005a) Aluminum-induced impairment of transcellular calcium absorption in the small intestine: calcium uptake and glutathione influence. *J. Inorg. Biochem.*, 99(9): 1879-1886.
- Orihuela D., Meichtry V., Pregi N., Pizarro M. (2005b) Short-term oral exposure to aluminum decreases glutathione intestinal levels and changes enzyme activities involved in its metabolism. *J. Inorg. Biochem.*, 99(9): 1871-1880.
- Patridge N.A., Regnier F.E., White J.L., and Hem S.L. (1989) Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminium. *Kidney Int.*, 35: 1413-1417.
- Pinto M., Robine-Leon S., Appay M.D., Keding M., Triadou N., Dussaulse E., Lacroix B., Simon-Assman P., Affen K., Fogh J. and Zweibaum A. (1983) Enterocyte-like differentiation and polarisation of the human colon carcinoma. Cell. Line Caco-2 in culture. *Biol. Cell.*, 47: 323-330.
- Pinto D., Robine S., Jaissier F., El Marjou F.E. and Louvard D.J. (1999) Regulatory sequences of the mouse villin gene that efficiently drive transgenic expression in immature and differentiated epithelial cells of small and large intestines. *Biol. Chem.*, 274(10): 6476-6482.
- Robine S., Huet C., Moll R., Sahuquillo-Merino C., Coudrier E., Sweibaum A. and Louvard D. (1985) Can villin be used to identify malignant and undifferentiated normal digestive epithelial cells? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 82: 8488-8493.
- Reiber S., Kukull W. and Standish-Lee P. (1995) Drinking water aluminum and bioavailability. *J. Am. Water Works Assoc.*, 88: 86-100.
- Robine S. et Louvar D. (2000) Rôle de la villine dans la plasticité et la réparation de l'épithélium intestinal. *Medecine/Sciences*, 16: 268-269.
- Rodger R.S.C., Muralikrishna G.S., Halls D.J., Henderson J.B., Forrest J.A., Macdougall A.I. and Fell G.S. (1991) Ranitidine suppresses aluminum absorption in man. *Clin. Sci.*, 80: 505-508.
- Tilney L.G. and Mooseker M. (1971) Actin in the brush border of epithelial cells of the chicken intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68: 2611-2615.
- Walton J., Hams G. and Wilcox D. (1994) Bioavailability of aluminium from drinking water: co-exposure with foods and beverages. Research Report 83, *Urban Water Research Association of Australia, Melbourne*.
- Zamboni L. and De Martino C. (1967) Buffered picric acid formaldehyde: a new rapid fixative for electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, 35: 148A.
- Zweibaum A.H.P., Hauri E., Sterchi J., Chantret K., Haffen J., Bamat and Sordat B. (1984) Immunohistological evidence, obtained with monoclonal antibodies, of small intestinal brush border hydrolases in human colon cancers and foetal colons. *Int. J. Cancer*, 34: 591-598.
- Zweibaum A.H.P., Laburthe M., Grasset E. and Louvard D. (1991) Use of cultured cell lines in studies of intestinal cell differentiation and function. P. 223-255. In S.J. Schultz and Field M.F. and Frizzell R.A. (ed), *Handbook of Physiology. The gastrointestinal system, Volume IV, Intestinal Absorption and secretion, Vol. 4. American Physiological Society, Bethesda*.