



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

S/M3 97/57

THESE

**Etude des Effets d'une Intoxication au Chlorure d'Aluminium
sur la Consommation d'Oxygène et les Capacités d'Apprentissage
du Rat Wistar.**

Présentée devant l'Université de METZ
Pour obtenir le Diplôme de Doctorat d'Université

Spécialité : **Toxicologie de l'environnement**

Par

Pierre-Henri JUNG

Soutenue le 24 novembre 1997

Membres du Jury :

Président :

P^r P. VASSEUR, Université de Metz.

Rapporteurs :

P^r J. P. ANGER, Université de Rennes.

P^r B. KRAFFT, Université Henri Poincaré, Nancy 1.

Examineurs :

P^r D. BURNEL, Université Henri Poincaré, Nancy 1.

D^r B. CAPOLAGHI, Chef de Service au CHR de Metz-Thionville.

P^r P. MAHLER, Université Henri Poincaré, Nancy 1.

D^r D. DESOR Université Henri Poincaré, Nancy 1 (Directeur de Thèse)

A Magali,

A mes parents,

A mon grand père,

A jean-Yves

AVANT - PROPOS

Les travaux dont les résultats sont exposés dans ce mémoire ont été effectués au laboratoire de Biologie et Physiologie du Comportement de l'Université Henri Poincaré, NANCY I.

Les dosages d'aluminium ont été effectués au Laboratoire de Chimie Générale appliquée à la Médecine de la Faculté de Médecine de Nancy.

Les dosages des différents paramètres sanguins ont été effectués au Laboratoire de Biologie du CHR de Metz-Thionville.

Je voudrais remercier :

Monsieur le Docteur P. R. LEHR, Directeur de recherche C.N.R.S pour m'avoir accueilli avec bienveillance et permis de développer ce thème de recherche tout en me faisant part de ses conseils avisés.

Monsieur le Professeur B. KRAFFT, pour m'avoir enseigné et initié à la biologie du comportement et qui a accepté de faire partie de ce jury et d'être rapporteur de cette thèse.

Monsieur le Professeur J.-P. ANGER qui a accepté de participer de ce jury et d'être rapporteur de cette thèse.

Monsieur le Docteur D. DESOR, qui a su me faire profiter de sa grande expérience dans le domaine des études comportementales, merci pour sa sympathie et ses précieux conseils.

Madame le Professeur P. VASSEUR pour avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail.

Monsieur le professeur D. BURNEL, Directeur du Laboratoire de Chimie Générale Appliquée à la Médecine de la Faculté de Médecine de Nancy, pour tous les dosages qu'il a gracieusement effectués au sein de son laboratoire.

Monsieur le Docteur B. CAPOLAGHI, Chef de service au CHR de Metz-Thionville, pour avoir effectué les différents dosages des protéines sanguines et avoir accepté de faire partie de ce jury.

Monsieur le Professeur P. MAHLER pour m'avoir initié à la technique d'oxygraphie et avoir accepté de faire partie de ce jury.

J'aimerais aussi remercier toutes les personnes sympathiques du Laboratoire de Biologie et Physiologie du Comportement qui m'ont permis de mener à bien cet ouvrage.

Abréviations

• A.S.	alternance spontanée
• ADN	acide désoxyribonucléique
• ANOVA	analyse de la variance
• ATP	adénosine tri-phosphate
• β AP	protéine bêta amyloïde
• β APP	précurseur de la protéine bêta amyloïde
• CAE	choline acétyl estérase
• CAT	choline acétyl transférase
• coll.	collaborateurs
• CRP	C. reactive proteine
• ddl	degrés de liberté
• DDP	démence dégénérative primaire
• DTA	démence de type Alzheimer
• GABA	acide gamma - amino - butyrique
• h.	heure
• i.p.	intra-péritonéal
• i.v.	intra-veineux
• IgE	Immunoglobuline de type E
• K-W	Kruskal-Wallis
• M	molaire
• m	moyenne
• M-W	Mann - Whitney
• μ g	microgramme
• mg	milligramme
• mg.j^{-1}	milligrammes par jour
• min.	minute
• mM	millimolaire
• N.S.	non significatif
• ppb	partie par billion
• ppm	partie par million
• PTH	parathormone
• s.e.m.	erreur standard de la moyenne
• SLA	sclérose latérale amyotrophique
• SOD	super oxyde dismutase

SOMMAIRE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>HISTOIRE</u>	2
<u>PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES</u>	3
<u>TECHNIQUES DE DOSAGE</u>	4
<i>1. Techniques de Localisation Tissulaire de l'Aluminium</i>	4
<i>2. Techniques de Dosage de l'aluminium dans l'eau et les Tissus Biologiques</i> .	6
<u>ORIGINE</u>	8
<i>1. Dans la Nature</i>	8
<i>2. Dans l'industrie</i>	10
<i>3. Sources d'exposition pour l'organisme humain.</i>	11
3.1. Alimentation	12
3.2. Eaux de boisson	13
3.3. Préparations pharmaceutiques	15
<u>METABOLISME</u>	18
<i>1. Contenu corporel et absorption</i>	18
1.1. Pénétration pulmonaire	19
1.2. Pénétration cutanée	21
1.3. Absorption gastro-intestinale	21
1.3.1. Mécanismes.....	21

1.3.2. Facteurs influençant l'absorption.....	23
1.3.2.1. l'acide citrique	23
1.3.2.2. Les anions inorganiques	24
1.4. Absorption parentérale.....	25
2. Biodisponibilité de l'aluminium dans l'organisme	27
3. Distribution tissulaire	29
4. Métabolisme intracellulaire.....	31
5. Biochimie de l'aluminium et effets sur le métabolisme cellulaire.....	32
5.1. Effet sur les enzymes.....	32
5.2. Effet sur l'ADN et la division cellulaire	35
5.3. Effet sur les microtubules et microfilaments	35
6. Excrétion de l'aluminium.....	36
 <u>PATHOLOGIES COMMUNEMENT ASSOCIEES A UNE ACCUMULATION D'ALUMINIUM</u>37	
1. Encéphalopathie chronique des dialysés	37
2. L'ostéomalacie	38
3. L'Anémie	39
4. Pathologies associées à l'inhalation d'aluminium.....	39
5. Maladie d'Alzheimer	40
5.1. Son Histoire.....	40
5.2. Classification des démences.....	42
5.3. Hypothèses pathogéniques de maladie d'Alzheimer.....	45
5.3.1. Hypothèse Neurochimique.....	45
5.3.2. Hypothèse génétique.....	45

5.3.3. Hypothèse immunologique	46
5.3.4. Hypothèse virale	47
5.3.5. Hypothèse vasculaire et métabolique.....	47
5.3.6. Hypothèse des radicaux libres	48
5.3.7. Hypothèse du rôle toxique de l'aluminium.....	48

6. <i>La sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Parkinson</i>	51
--	-----------

7. <i>Traitement des complications cliniques et évaluation de la contamination de l'organisme</i>	53
--	-----------

PREMIERE PARTIE

Etude des effets d'une intoxication au chlorure d'aluminium sur la consommation d'oxygène et l'activité du rat wistar femelle.

<u>INTRODUCTION</u>	54
<u>INTOXICATION DE 10 mg Al.kg⁻¹.J⁻¹ SUR DES RATES WISTAR NULLIPARES</u>	56
<i>1. Matériel et méthode</i>	56
1.1. Animaux	56
1.2. Traitements toxicologiques	57
1.3. Procédures	58
1.3.1. Poids des animaux et quantité de nourriture consommée.....	58
1.3.2. Consommation d'oxygène	58
1.3.2.1. Adaptation de la méthode a l'espèce animale	59
1.3.2.2. Taille de l'enceinte	60
1.3.2.3. Limitation du stress	60
1.3.2.4. Détermination de la période optimale des mesures.....	61
1.3.3. Test du double compartiment.	61
1.3.3.1. Dispositif expérimental	61
1.3.3.2. Protocole expérimental	62
1.3.4. Bilan sanguin.....	63
1.3.4.1. Méthode.....	63
1.3.5. Analyse statistique.....	64
<i>2. Résultats</i>	64
2.1. Consommation de nourriture	64
2.2. Evolution du poids des animaux	65
2.3. Evolution de la consommation d'oxygène	67

2.4. Effet du jeûne sur la consommation d'oxygène et le poids des animaux.....	68
2.5. Résultats du test du double compartiment.....	71
2.6. Analyses sanguines.....	74

Effets D'une Intoxication Aluminique De 15 mg Al.kg⁻¹.J⁻¹ Sur Des Rates Nullipares

1. <i>Matériel et méthode</i>	76
1.1. Traitements Toxicologiques.....	76
2. <i>Résultats</i>	77
2.1. Consommation de nourriture.....	77
2.2. Evolution du poids des animaux	78
2.3. Évolution de la consommation d'oxygène.....	79
2.4. Résultats du test du double compartiment.....	79
2.5. Analyses sanguines.....	81
3. <i>Conclusion</i>	82

EVALUATION DES EFFETS D'UNE INTOXICATION ALUMINIQUE DE 10 mg Al.kg⁻¹.J⁻¹ SUR DES RATES EN LACTATION

1. <i>Matériel et méthode</i>	84
1.1. Reproduction des rates.....	84
1.2. Traitements Toxicologiques.....	85
2. <i>Résultats</i>	86
2.1. Consommation de nourriture.....	86

2.2. Evolution du poids des animaux	87
2.2.1. Evolution du poids des mères.....	87
2.2.2. Evolution du poids des Portées.....	88
2.3. Evolution de la consommation d'oxygène.....	89
2.4. Résultats du test du double compartiment.....	90
<u>DISCUSSION - CONCLUSION.....</u>	94

DEUXIEME PARTIE

Etude des effets d'une intoxication au chlorure d'aluminium sur les capacités d'apprentissage chez le rat Wistar femelle.

<u>INTRODUCTION</u>	96
<u>MATERIEL ET METHODE</u>	98
<i>1. Animaux</i>	98
<i>2. Traitements toxicologiques</i>	98
<i>3. Procédures</i>	99
3.1. Poids des animaux et quantité de nourriture consommée	99
3.2. Analyses sanguines	99
3.3. Tests Comportementaux	100
3.3.1. Test d'alternance spontanée	100
3.3.1.1. Procédure.....	100
3.3.2. Test d'évitement lumineux	102
3.3.2.1. Procédure.....	103
3.3.3. Test du labyrinthe aquatique de Morris.....	105
3.3.3.1. Procédure.....	105
3.3.4. Test de la boîte de Skinner.....	107
3.3.4.1. Procédure.....	108
3.3.5. Test du labyrinthe radial de Olton.....	111
3.3.5.1. Procédure.....	112
<i>4. Statistiques</i>	114
<u>RESULTATS</u>	115
<i>1. Consommation de nourriture</i>	115

<i>2. Evolution de poids.</i>	115
<i>3. Tests comportementaux.</i>	118
3.1. Alternance spontanée.....	118
3.2. Test Evitement Lumineux.....	125
3.3. Labyrinthe aquatique de Morris.....	127
3.4. Boite de Skinner.....	130
3.5. Labyrinthe Radial de Olton	134
<u>ANALYSE MULTIVARIEE</u>	138
1. <i>Méthode</i>	138
2. <i>Application à la batterie de tests</i>	139
2.1. Analyse discriminante des résultats du test de la boite de Skinner ..	140
2.2. Analyse discriminante des résultats du test du labyrinthe aquatique de Morris.....	143
2.3. Analyse discriminante des résultats du test de l'évitement lumineux	147
2.4. Analyse discriminante des résultats du test du labyrinthe radial de Olton.....	151
3. <i>Conclusion</i>	154
4. <i>Analyse discriminante Générale</i>	155
4.1. <i>Conclusion</i>	158
5. <i>Dosages aluminiques</i>	159
6. <i>Dosages Sanguins</i>	162
7. <i>Conclusion</i>	163
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	165

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

L'Aluminium : Origine, Métabolisme et Toxicité.

INTRODUCTION

Les pathologies consécutives à des intoxications aluminiques ont été révélées en secteur hospitalier depuis une vingtaine d'années, avec l'apparition d'encéphalopathie chez les patients dialysés. Comme de nombreux composés métalliques, l'aluminium a été utilisé pour ses propriétés thérapeutiques (gels d'alumine, antiacides gastriques...), mais s'est également révélé être un contaminant de solutés (bains de dialyse, solutions parentérales...).

Il a longtemps été considéré comme inerte biochimiquement, mais son rôle dans de nombreux processus pathologiques est aujourd'hui reconnu. C'est pourquoi l'aluminium a fait l'objet de nombreux articles médicaux, complétés depuis 1980 par des études expérimentales basées sur le métabolisme et la toxicité du métal.

Les principaux articles consacrés à l'aluminium avant 1985 ont fait l'objet d'articles de synthèse par Campbell et coll. (1957), Sorenson et coll. (1974), Alfrey et Ganrot (1986).

HISTOIRE

Le nom “ aluminium ” vient d’alumine qui vient lui-même d’alun. L’alun est signalé dès la plus haute antiquité, où en Chine il était employé comme médicament au XXXVI^e siècle avant J.-C. Plus tard, il est également utilisé dans le Proche - Orient pour ses qualités astringente et ignifuge.

Il faut attendre la Renaissance pour que le Gênois Juan de la Costa l’importe de Constantinople, principal centre de fabrication.

L’analyse des aluns mit en évidence la présence d’une base, et il semble que ce soit Guyton de Morveau qui, à la fin de XVIII^e siècle, l’appela “ alumine ”.

Au début du XIX^e siècle, Humphrey Davy avait réussi en 1808 à isoler le potassium et le sodium par électrolyse des bases fondues grâce à l’emploi de la pile volta récemment inventée. Il pensa pouvoir utiliser la même méthode pour isoler le métal qu’il présentait dans l’alumine; mais comme il employait une cathode de fer pour électrolyser des sels d’aluminium fondus, il n’obtint que des alliages. Néanmoins, il persista à croire en l’existence d’un métal dans l’alumine qu’il baptisa “ alium ”, puis “ aluminum ” et enfin “ aluminium ”, terme aujourd’hui consacré par l’usage, sauf aux Etats-Unis où l’on continue à employer le terme “ aluminum ”.

C’est Oersted en 1821 qui le premier prépare de la poudre d’aluminium. Mais c’est l’allemand Wöhler qui, en 1827 obtint le premier de l’aluminium à l’état métallique massif. Dès lors, les recherches sur la préparation de cet élément se développèrent selon deux voies distinctes : l’une chimique, l’autre électrolytique. Mais étant donné le prix de l’extraction et de la production, l’aluminium ne prit vraiment son importance industrielle qu’avec l’invention de la dynamo qui mettait au service de l’électrochimie une énergie facile à produire et bon marché.

C’est ainsi que naissait en 1886 la fabrication électrolytique de l’aluminium, découverte qui devait faire chuter son cours de 200%.

PROPRIETES PHYSICOCHEMIIQUES

Troisième constituant de l'écorce terrestre (8,13%) après l'oxygène (46.6%) et le silicium (27.7%) (Sorenson et coll., 1974), l'aluminium s'y trouve sous forme d'aluminium anhydre ou hydraté et de silicates (kaolin, argile...) mais jamais à l'état natif en raison de son affinité pour l'oxygène. L'aluminium appartient au groupe IIIB de la classification périodique ; sa pléiade (masses atomiques de 24 à 29) ne comporte qu'un seul isotope stable ^{27}Al ; les isotopes radioactifs ne sont pratiquement pas utilisables pour les études biologiques car leur demi-vie est, soit trop brève (23 minutes pour ^{28}Al), soit trop longue (740 000 ans pour ^{26}Al) ; Toutefois, Bjornstad et coll. d'une part et Oughton et coll., d'autre part ont montré en 1992 que l'aluminium - 26 pouvait être utilisé comme traceur dans les tissus biologiques.

Le rayon ionique court (0.54Å) (Martin, 1986b) de l'atome d'aluminium et son potentiel d'électrode du système rédox (Al^{3+}/Al : -1.66V) lui confèrent une forte attirance pour les anions, formant ainsi des sels très peu solubles dans l'eau. L'Aluminium est un amphotère formant des sels stables à pH < 3 et des aluminates en milieu fortement alcalin à pH > 11. Entre ces deux extrêmes l'aluminium forme des sels très peu stables, notamment avec PO_4^{3-} et entre dans la composition de nombreux complexes solubles en acceptant des doublets de O_2 et de N_2 de même qu'avec les acides aminés, les acides alcools (tartriques, citriques, etc.) et avec les OH phénoliques (Tam et McColl., 90).

En solution aqueuse, l'aluminium existe ainsi sous forme de nombreuses combinaisons hydroxylées pouvant prendre des formes colloïdales telles que $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$, $\text{Al}(\text{OH})^{2+}$, $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Al}(\text{OH})_4^-$, $\text{Al}_2(\text{OH})_2^{4+}$.

TECHNIQUES DE DOSAGE

Ce n'est que depuis la révélation de la toxicité de l'aluminium par Alfrey et coll. en 1972, qui mettent en relation l'apparition d'encéphalopathies chez des patients dialysés et la présence de ce métal dans de nombreuses préparations pharmaceutiques, que l'aluminium fut dosé dans les milieux biologiques.

Depuis, de nombreuses techniques de dosage ont été décrites dans la littérature (Savory et coll., 1988).

Les principales techniques de localisation et de dosage sont résumées dans le tableau I.

1. Techniques de Localisation Tissulaire de l'Aluminium

Technique à l'aluminon

Cette technique est basée sur la réaction entre l'aluminium et l'aluminon (acide aurine-tricarboxylique) qui forme un complexe colloïdal rouge en milieu peu acide. (Irwin, 1955).

Les limites de sensibilité de cette technique sont de l'ordre de 3 p.p.m.

Laser Microprobe Mass Analysis : L.A.M.M.A.

La microsonde à impact laser permet l'analyse semi-quantitative des ions minéraux : un rayon laser provoque l'ionisation des molécules de l'échantillon et les ions sont analysés par spectrométrie de masse.

Cette technique peut être utilisée pour la localisation et la détermination des métaux sur des coupes histologiques de tissus (Vandeputte et coll., 1989).

Tableau I
Méthodes de Localisation et de Dosage de l'aluminium (d'après Muller , 1993)
Localisation Tissulaire de l'Aluminium

Microanalyse Ionique	Truchet	1976
	Galle	1981
	Bonhomme et coll.	1989
Technique de Coloration Histochimique	Irwin	1955
	Ohtsuki et coll.	1989
L.A.M.M.A.	Muller et coll.	1982
	Vandeputte et coll.	1989
	Schmidt et coll.	1990

Dosage de l'Aluminium dans l'eau et les Tissus Biologiques

S.A.A.	Krishman et coll.	1972
	Fuchs et coll.	1974
	Legendre et Alfrey	1976
	Pegon	1978
	Clavel et coll.	1978
	Parkinson et coll.	1982
	Petiot et coll.	1983
	Leung et Henderson	1983
	Van der Voet et coll.	1985
	Andersen	1988
Koch et coll.	1989	
Wang et coll.	1991	
S.A.A.E	Aldermann et Gitelman	1980
	Bertholf et coll.	1983
	Gitelman et coll.	1989
S.E.A.- I.C.P.	Allain et Mauras	1979
	Roberts et Williams	1988
	Koch et coll.	1989
A.A.N.	Blotcky et coll.	1976
Polarographie	Burnel et coll.	1982
R.M.N.	Koch	1990
	Nagata et coll.	1992
Fluorescence X	Sorenson et coll.	1974
G.F.A.A.S	Valkoner et coll.	1997

S.A.A. : Spectrophotométrie d'absorption atomique
S.A.A.E. : Spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique
S.E.A. : Spectrophotométrie d'émission atomique
A.A.N. : Activation neutronique
R.M.N. : Résonance magnétique nucléaire
L.A.M.M.A. : Mirosonde à impact laser (Laser microprobe mass analysis)

2. *Techniques de Dosage de l'aluminium dans l'eau et les Tissus Biologiques*

Spectrophotométrie d'Absorption Atomique (S.A.A.) ou Spectrophotométrie d'Absorption Atomique Electrothermique (S.A.A.E.)

Spectrophotométrie d'Emission Atomique en Plasma à Couplage Inductif (S.E.A. à I.C.P ou D.C.P : Direct Current Plasma).

Ces techniques de Spectrophotométrie sont actuellement les plus utilisées dans le domaine biologique. Ce sont des techniques sensibles et rapides.

Leurs limites de détection sont :

- Pour la S.E.A., dans les solutions aqueuses, approximativement de $0.6\mu\text{g.l}^{-1}$ (Taylor et Walker, 1992).
- Pour la S.A.A.E., dans les échantillons biologiques de l'ordre du $\mu\text{g.l}^{-1}$
- Pour la S.A.A. de flammes (S.A.A.F.) la sensibilité de détection n'est que de l'ordre de $30\mu\text{g.l}^{-1}$ (Taylor et Walker, 1992).

Activation Neutronique (A.A.N.)

Alfassi et Rietz (1994) ont suggéré une méthode qui, bien que complexe, permet la détermination de l'aluminium dans les échantillons biologiques par *Analyse par Activation Neutronique Instrumentale (A.A.N.I.)*.

Bien que de sensibilité équivalente à celle de la S.A.A.E., cette technique est peu utilisée en biologie pour la détermination de l'aluminium en raison du coût et d'une méthodologie complexe. Cette technique permet de quantifier un élément métallique, par comptage du radioisotope formé, après bombardement neutronique de l'échantillon.

Polarographie impulsionnelle

Parce qu'elle était longue et nécessitait des volumes importants, cette technique n'est plus utilisée aujourd'hui.

Les techniques de Résonance Magnétique Nucléaire et de Fluorescence X sont peu employées.

Bien qu'omniprésent dans l'environnement, l'aluminium ne se trouve qu'à de très faibles concentrations dans les organismes vivants.

La difficulté de quantification du métal est principalement due à cette ubiquité mais aussi à la contamination des réactifs et matériaux d'analyse (Clavel et coll., 1983). Les échantillons (eau, sérum, urine, liquide de dialyse, ...) doivent être prélevés et stockés dans des tubes inertes, les tubes en polystyrène, en polypropylène et en polyéthylène sont apparemment les moins polluants (Clavel et coll., 1983), enfin les acides utilisés (HCl, HF, HNO₃ ...) doivent être de qualité ultra pure (Cornelis et Schutyser, 1984).

La conservation des échantillons est réalisée à 4°C, mais s'ils doivent être stockés, une congélation à -20°C sera nécessaire.

ORIGINE

1. Dans la Nature

Troisième élément de l'écorce terrestre, l'aluminium est omniprésent, aussi bien dans l'atmosphère (0,1 à 10 mg.m³, Sorenson et coll., 1974), où la concentration va être directement en relation avec le développement industriel et urbain de la région, que dans les sols où l'aluminium se retrouve sous forme complexée au silicium, fluor, sulfates et acides humiques. Ainsi, certains sols sont très chargés en aluminium comme les sols de Virginie (265 mg.g⁻¹) ou de Hawaii (179 à 318 mg.g⁻¹) (Sorenson et coll., 1974) et si l'eau de surface contient généralement peu d'aluminium (< 1ppm), en raison de la faible solubilité de ses composés, une eau acide par contre peut en contenir beaucoup plus (jusqu'à 20 ppm; Campbell et coll., 1957) car en solubilisant l'aluminium contenu dans les sols, elle va entraîner cet élément, par des phénomènes de lessivage, dans les eaux superficielles des cours d'eau et dans les eaux souterraines (Driscoll, 1985).

Dans des eaux à pH neutre, les complexes aluminiques sont insolubles et les concentrations en aluminium dissout sont extrêmement faibles. Des effluents chargés en aluminium et rejetés dans des cours d'eau dont le pH est voisin de 7 favoriseront l'enrichissement des sédiments de ce métal. Cependant, un pH inférieur à 5 favorise l'augmentation de la teneur en aluminium dissout dans l'eau (Sorenson et coll., 1974). Dans certaines régions, une augmentation importante de la teneur en aluminium des eaux des lacs et des rivières peut être imputée aux pluies acides; ainsi, en fonction de la composition des sols et roches qui les composent, la concentration en aluminium dissout peut varier dans l'eau de 10 à 1000 µg.l⁻¹ (Platts et coll., 1977, Birchall et Chappell, 1987), et dans plusieurs régions de Suède, on peut observer des variations saisonnières non négligeables (Ganrot, 1986).

Il est plus que probable que les conditions soient similaires dans la plupart des pays industrialisés; mais contrairement aux eaux douces, l'eau de mer présente une concentration en aluminium libre inférieure à $1 \mu\text{g.l}^{-1}$, certainement due à la complexation des ions Al^{3+} par le silicium (Stoffyn, 1979).

Plusieurs études menées sur les lacs acides, rapportent que ce n'est pas le faible pH mais les concentrations élevées en Al^{3+} qui en résultent, qui seraient la principale cause de détérioration des branchies et de la mort de jeunes poissons (Stoffyn, 1979; Hydes, 1979).

De plus il est fortement probable que certaines intoxications sérieuses, et même parfois mortelles, chez les oiseaux vivant à proximité de ces lacs soient imputables aux fortes concentrations en aluminium dissout (Nyholm, 1981). Des études ont montré que la concentration en aluminium peut parfois être augmentée dans les algues des lacs acidifiés (Canada) (Stokes et coll., 1985) et s'avérer toxique pour les populations aquatiques (les truites), (Brown, 1983); il faut noter toutefois que ces populations sont très sensibles aux variations de pH, indépendamment des teneurs en éléments minéraux ; en effet, l'ensemble des espèces cessent de se reproduire, et finissent par disparaître suite à la baisse du pH (< 5.5). Toutefois les formes ioniques peuvent s'avérer toxiques chez les alevins (Weatherley et coll., 1990).

Des études ont montré que des poissons exposés à des eaux acides, sont affectés par une fuite d'électrolytes à partir du plasma qui, corrélée à une réduction de l'osmolarité, altère les fonctions physiologiques de l'animal, amplifiant les potentialités toxiques des métaux présents. Le métal a pour origine les retombées atmosphériques, mais provient le plus souvent d'une mobilisation des métaux à partir des sédiments du sol.

L'aluminium est aussi toxique pour la plupart des espèces végétales et la forte prévalence en aluminium de certains sols est considéré comme le principal agent limitant leur croissance (Foy, 1974) en particulier la croissance racinaire (Sampson et coll., 1965; Morimura et coll., 1978, cités par Ganrot, 1986; Jensen et coll., 1989).

Plusieurs mécanismes ont été proposés : le plus important est probablement la potentialité de Al^{3+} à lier les phosphates inorganiques et empêcher sa recapture par les racines ou dans le cas de l'élongation racinaire de conifères (*Picea Abies*) par compétition avec l'absorption du Ca et du Mg (Godbold et coll., 1988). Ainsi, l'aluminium du sol en relation avec les pluies acides pourrait être une des causes du dépérissement des forêts (Forêt Noire ou Vosges par exemple).

2. Dans l'industrie

Entré dans sa phase d'exploitation industrielle vers 1900, l'aluminium est extrait par électrolyse de l'alumine Al_2O_3 , (elle même tirée des minerais de bauxite). L'aluminium est un métal blanc dont l'aspect, à l'état pur, se rapproche de celui de l'étain. Sa faible densité (2.7) est une des propriétés importantes qui sont à l'origine de son immense faveur et de celle de ses alliages. Il est avec le magnésium le métal le plus léger de la métallurgie. L'aluminium pur est utilisé comme métal conducteur, mais il présente le plus d'applications en tant qu'alliage réunissant des qualités de légèreté, de résistance mécanique et d'inaltérabilité à l'air, due à la formation d'une pellicule protectrice extrêmement fine d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3). On le trouve ainsi dans l'industrie automobile, électrique, dans la construction mécanique, le bâtiment, l'aéronautique, etc.

L'aluminium a remplacé le fer dans la fabrication d'ustensiles ménagers divers et d'emballages de produits alimentaires. Comme composés de l'aluminium on trouve entre autres, le chlorure AlCl_3 , très utilisé comme catalyseur; l'alumine (oxyde d'aluminium, Al_2O_3) que l'on trouve anhydre ou hydraté (bauxite) sous forme de corindon et d'émeri (abrasifs) mais aussi sous forme de pierres précieuses (rubis, saphir).

La production d'aluminium est passée de 602 000 tonnes en 1938 (Baudart 1975) à 1 900 660 tonnes en 1952 (Trambouze 1961) pour atteindre une quantité de 19 340 000 tonnes dans les années 1990 (Source: World Metal Statistics).

L'aluminate hydraté et le borate d'Al sont utilisés dans l'industrie du verre.

Les composés organo-aluminiques (alkyl d'aluminium) sont des catalyseurs de polymérisation dans la synthèse de certaines matières plastiques (polyoléfines).

Les silicates d'Al hydratées (kaolin) entrent dans la composition de certains élastomères.

L'Aluminium se retrouve aussi dans de nombreuses préparations pharmaceutiques telles que certains adsorbants de vaccins, des protecteurs gastro-intestinaux, des antiseptiques, des antidiarrhéiques.

3. Sources d'exposition pour l'organisme humain.

L'apport d'aluminium vient essentiellement de la nourriture, de l'eau et des préparations pharmaceutiques. L'aluminium présent dans les aliments provient de source naturelle : l'eau utilisée pour leur préparation, ou artificielles : des additifs alimentaires et de la contamination par les ustensiles de cuisine ainsi que les emballages.

3.1. Alimentation

L'aluminium est présent en petites quantités dans les produits d'origine animale (2 à 10 mg.kg⁻¹ pour la viande) mais en quantité relativement importante dans la plupart des végétaux (10 à 40 mg.kg⁻¹) (laitue, cerises, champignons, pomme de terre, oignons...) (Schamschula et coll., 1988 Wang et coll., 1991). Les végétaux les plus chargés en aluminium sont les herbes aromatiques et le thé, Eden (1976) estime que le thé peut renfermer des teneurs allant jusqu'à 1 g.kg⁻¹ ; Rajwanshi (1997) estime à 2.2% la quantité d'aluminium libérée après infusion. Pour le basilic, la quantité d'aluminium présente peut atteindre 3 g.kg⁻¹ (Sorenson et coll., 1974), et que ce soit sous forme soluble ou insoluble, les composés à base d'aluminium sont autorisés comme additifs alimentaires dans beaucoup de pays. De nombreux facteurs semblent intervenir dans l'accumulation de l'aluminium : la préparation d'aliments dans des récipients en aluminium, le pH, la durée de la cuisson et l'utilisation d'ustensiles neufs ou de marmites à pression (Greger, 1985; Inoue et coll. 1988, Abercrombie et coll. 1997) ; la sauce tomate cuisinée dans un récipient en aluminium contient des teneurs en ce métal 400 fois plus élevées que si des ustensiles en inox sont utilisés (Greger, 1985).

Les acides organiques, l'acide citrique, et le cuivre présents dans les aliments pourrait favoriser la solubilisation de l'aluminium contenu dans les casseroles (Baxter et coll., 1988; Flaten et Odegard, 1988, Ellen et coll. 1990, Gramiccioni et coll. 1997).

Les additifs alimentaires sont la source majeure d'aluminium 'alimentaire'. Aux Etats-Unis, bien que les additifs alimentaires contenant de l'aluminium soient présents dans un nombre limité d'aliments (Greger 1985; Pennington 1987). La variabilité dans la consommation de ces aliments rend très difficile l'estimation de la quantité d'aluminium ingéré.

En 1982, 2000 tonnes d'additifs contenant de l'aluminium ont été utilisées dans l'industrie alimentaire aux Etats-Unis (sources: Comity on Food additives Survey 1984). Environ 5% de la population adulte des Etats-Unis ingèrent plus de 95 mg d'aluminium par jour, sous forme d'additifs alimentaires; 50% consomment des quantités inférieures à 24 mg par jour.

Ces estimations ont été revues à la baisse par Pennington et Coll. en 1995, en effet, ils estiment les quantité ingérées quotidiennement par les femmes et hommes adultes à 7 et 9 mg respectivement, ces valeurs sont relativement basses compte tenu du ' Provisional Tolerable Weekly Intake', établi par la FAO/WHO, comité expert sur les additifs alimentaire, qui s'élève à 7 mg Al.kg⁻¹ de poids corporel (soit 60 mg.jour⁻¹). Les additifs les plus fréquemment employés sont les sulfates d'aluminium (agents acidifiants), phosphates doubles de sodium et aluminium (agents émulsifiants), silicates d'aluminium (agents destinés à conserver le moelleux des aliments), (Greger 1985; Pennington 1987).

Il semblerait que ces teneurs aluminiques soient moins élevées en Europe car les adjuvants à base d'aluminium sont moins utilisés et le mode d'alimentation est différent.

3.2. Eaux de boisson

La quantité d'aluminium en surface et au fond des cours d'eaux est variable, des concentrations de 0,012 à 2,25 mg.l⁻¹ ont été trouvées dans des rivières d'Amérique du nord (Jones et Bennett, 1986).

Quand le pH de l'eau est < 5, la quantité d'aluminium soluble dans l'eau à tendance à augmenter.

Des flocculants contenant de l'aluminium sont utilisés pour clarifier les réserves d'eau municipales. Miller et coll. (1984), rapportent que les concentrations d'aluminium dans les eaux après traitement, relevées en 186 points différents des Etats-Unis, s'échelonnent entre 0,014 et 2,67 mg.l⁻¹. Ils estiment qu'il existe de 40 à 50% de chance que les agents flocculants à base d'aluminium soient responsables d'une augmentation des concentrations en ce métal dans les eaux traitées. Cependant, le niveau moyen d'aluminium dans les eaux issues de ces traitements, est très bas (< 0,017 mg.l⁻¹). De plus, les individus consommant deux litres d'eau par jour absorberaient moins de 0,04 mg d'aluminium. Des dosages sériques d'aluminium effectués à Riyadh chez des enfant âgés de 6 à 8 ans indiquent des concentrations de $23 \pm 15 \mu\text{g.l}^{-1}$ (al-Saleh et coll. 1996). Bellia et coll. (1996), suggèrent l'addition de silicium dans les eaux de boisson, de manière à réduire l'absorption d'aluminium de la population, le silicium se complexe avec l'aluminium pour former des sels stables qui sont éliminés en totalité dans les urines.

En Europe, les normes sur la teneur en aluminium dans les eaux varient selon leur utilisation; pour les eaux de consommation, il existe un niveau guide de 50 $\mu\text{g.l}^{-1}$ et une concentration maximale admissible (C.M.A.) de 200 $\mu\text{g.l}^{-1}$ (Directive C.E.E. 80/778/CEE, loi du 15 juillet 1980). Cette concentration maximale admissible est d'ailleurs la même que celle préconisée par l'O.M.S. dans son rapport " Guidelines for Drinking Water Quality ", publié en 1984. En France, cette concentration a été retenue par le décret du 3 janvier 1989.

3.3. Préparations pharmaceutiques.

On estime que les quantités d'aluminium apportées par les aliments ne représentent que 1% des quantités qui sont potentiellement absorbables à partir des préparations pharmaceutiques, comme les antiacides, les analgésiques tamponnés, les agents antidiarrhéiques et certains antiulcéreux (Lione, 1983, 1985). Lione (1985) estime que des quantités allant de 126 à 5000 mg d'aluminium sont absorbées quotidiennement, respectivement à partir d'analgésiques tamponnés et d'antiacides.

La propriété chimique de l'aluminium à former avec les phosphates des complexes insolubles de phosphate d'alumine est à la base de l'utilisation de gels d'alumine pour pallier une hyperphosphatémie chez des patients atteints de pathologies rénales chroniques et diminuer la calcification des tissus mous (Spencer et coll., 1979).

L'hydroxyde d'aluminium ($\text{Al}(\text{OH})_3$) est la formulation pour laquelle les taux de solubilité et l'absorption intestinale sont les plus faibles (Yokel, 1983); il réagit avec l'acide chlorhydrique au niveau stomacal pour former des chlorures d'aluminium (AlCl_3) qui vont fixer les phosphates et former des phosphates d'alumine (AlPO_4), éliminés dans les fèces; la phosphatémie et la phosphaturie seront ainsi diminuées.

Le phosphate d'aluminium a été utilisé dans le traitement de l'ulcère duodéal (Poynard et coll., 1990).

Ces traitements sont lourds en apport aluminique (jusqu'à $100 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) et chez l'enfant, il a été observé des symptômes de pathologies osseuses associées à l'aluminium. Depuis 1986, ces traitements ne sont plus indiqués chez l'enfant.

Les solutés de perfusion ainsi que les solutions utilisées en dialyse péritonéale et en hémofiltration contiennent des teneurs en aluminium non négligeables (Messing et coll., 1986; Hewitt et coll., 1987); pour ces composés, les concentrations en aluminium augmentent avec le temps, il semblerait que les matériaux utilisés pour le conditionnement ainsi que les catalyseurs utilisés lors de leur fabrication soient en grande partie responsables de ces phénomènes (Victor et coll., 1988).

Pour les liquides de dialyse, un projet de proposition de directive européenne indique une valeur maximale admissible de 10 ppb.

L'aluminium est aussi utilisé, sous forme d'hydroxyde d'aluminium colloïdal ou hydraté ou encore sous forme de phosphate d'aluminium, comme adjuvants tendant à augmenter les propriétés antigéniques des vaccins.

L'injection intrapéritonéale de vaccin contenant des composés aluminiques, entraîne chez la souris une élévation transitoire de la concentration en aluminium au niveau de l'encéphale (Redhead et coll., 1992).

Les composés aluminiques peuvent stimuler la synthèse des IgE et entraîner chez l'homme des réactions anaphylactiques (Nagel et coll., 1977; Poulsen et coll., 1985).

Dans les laits infantiles, Hewitt et coll. (1987) ont relevé des concentrations en aluminium allant de 35 à 2080 $\mu\text{g Al.l}^{-1}$ et Freundlich et coll. (1985) montrent que des concentrations de l'ordre de 230 $\mu\text{g Al.l}^{-1}$ sont suffisantes pour induire des intoxications létales chez de très jeunes enfants urémiques.

Les concentrations en aluminium dans l'air ambiant sont de l'ordre de $10 \mu\text{g Al.m}^{-3}$ et sont fortement corrélées à la présence d'activités industrielles importantes (forges), si bien qu'il est quasiment impossible de distinguer la part d'aluminium naturel de celle des rejets industriels (Kloppel et coll. 1997) Le fer et l'aluminium sont les métaux dont les émissions atmosphériques sont les plus importantes (Lantzy et Mackenzie, 1979), ces rejets industriels entraînent donc un enrichissement constant de l'air ambiant et du sol. Ainsi, les sols de régions fortement industrialisées présentent des taux d'aluminium de 200 à 600 mg Al.kg^{-1}

METABOLISME

1. Contenu corporel et absorption

L'absorption de l'aluminium a été très difficile à évaluer. Une des principales raisons est qu'il n'existe pas de radionucléide de l'aluminium suffisamment stable. La plupart des isotopes (^{23}Al , ^{24}Al , ^{25}Al , ^{28}Al , ^{29}Al , et ^{30}Al) ont une demi-vie inférieure à 10 minutes (source : Bureau of Radiological Health and Training Institute). Le seul isotope ayant une demi-vie exploitable en biologie est ^{26}Al (7.5×10^5 années), mais trop rare et trop cher pour être utilisé en quantité suffisante pour des dosages (Day et coll., 1991).

Une seconde raison est que la quantité d'analyses d'échantillons fécaux ne permette pas de résultats d'une sensibilité suffisante pour évaluer l'absorption d'aluminium, surtout quand cette absorption est inférieure à 1% de la quantité ingérée (Alfrey, 1988.; Greger, 1987).

En réponse à cette situation embarrassante, Ganrot (1986) suggère que l'excrétion urinaire d'aluminium peut être acceptée comme équivalente à la quantité absorbée, ce qui revient à une absorption de 0,1 à 0,3% de la quantité ingérée et c'est cette quantité qui s'accumule.

Il n'existe pas d'information sur la teneur 'normale' en aluminium du corps humain. Les données existantes sont évaluées en comparant les teneurs en Al^{3+} de différents tissus sains, soit celles de tissus sains à celles de tissus pathologiques; par conséquent, une standardisation est souvent inadéquate.

Le contenu total du corps humain sain varie de 30 à 50 mg (Ganrot, 1986) la moitié de cette quantité étant présente dans le squelette et un quart dans les poumons. Excepté pour le contenu pulmonaire, tout l'aluminium présent provient de l'alimentation, le tractus gastro-intestinal constitue d'ailleurs la principale porte d'entrée.

Les conditions normales de vie, urbaine ou rurale exposent l'homme à la poussière atmosphérique, partiellement composée de particules métalliques. Ainsi, entre la naissance et la 70^e année, la concentration en aluminium augmente de dix fois spécifiquement dans les poumons et la lymphe péribranchiale ; ce phénomène n'est observé dans aucun des autres organes, ce qui suggère l'existence d'un mécanisme spécifique de pénétration au niveau des voies respiratoires (Skalsky et coll., 1983).

L'administration parentérale de solution aqueuse contenant de l'aluminium n'est pas négligeable, notamment en ce qui concerne les patients souffrant d'insuffisance rénale, soumis à trois séances hebdomadaires de dialyse, à raison de 120 litres de solution diluée pour chaque séance, soit quelques 1500 litres de solution aqueuse diluée mise en contact avec le sang du patient. Dans une monographie de la dixième édition de la pharmacopée française intitulée " Eau pour hémodialyse ", la teneur maximale acceptable de ces eaux de dilution est fixée à $30\mu\text{g.l}^{-1}$ (valeur actuellement révisée à la baisse) de telle façon que cette voie n'est plus considérée comme la voie prédominante d'intoxication aluminique.

1.1. Pénétration pulmonaire

Les concentrations atmosphériques en aluminium varient de 0.1 à $25\mu\text{g.m}^{-3}$ d'air suivant le lieux de prélèvement. L'aluminium inhalé est phagocyté par les macrophages alvéolaires (Tartrai et coll. 1983) puis généralement dissout par les phagolysosomes. Le métal est ensuite libéré dans le sang et la lymphe et il est possible d'observer une augmentation de l'aluminémie (Berry et coll. 1978).

Quand les quantités inhalées sont très importantes, il y a accumulation dans les poumons et le taux peut atteindre 20 fois la normale. Le métal se concentre préférentiellement dans le hile et les lobes supérieurs sous forme de fibres de 1 à 2 μ de long (Voisin et coll., 1996) et engendre presque toujours une fibrose. Les personnes les plus exposées sont les ouvriers des industries de l'aluminium; Mc Laughlin et coll. (1962), citent le cas d'une intoxication professionnelle chez un ouvrier décédé d'encéphalopathie. Il avait été exposé pendant 13 ans et demi à des poussières d'aluminium et était atteint de fibrose pulmonaire; l'autopsie a révélé un taux d'aluminium pulmonaire de 18 fois supérieur à la normale et des teneurs importantes dans l'encéphale et dans le foie. Dans une étude comprenant plusieurs tests neurologiques, Sim et coll. (1997) ne notent pas de différence significative entre des ouvriers exposés ou non à des poussières d'aluminium. Szczekocki et coll.(1978) ont trouvé une relation linéaire entre la concentration en oxyde d'aluminium contenu dans l'air et les quantités sériques et urinaires d'ouvriers exposés à des poussières d'aluminium. L'aluminémie et l'aluminurie dépendent donc de la teneur en aluminium de l'environnement, de la durée d'exposition et de la nature des émissions (fumées, poussières) (Sjögren et coll., 1988). En 1996, Röllin et coll. montrent que seule la concentration urinaire en aluminium constitue un indice fiable d'exposition professionnelle pour des valeurs atmosphériques supérieures ou égales à 0.35 mg Al/m³. White et coll. (1987) montrent que l'inhalation d'oxyde d'aluminium entraîne l'apparition d'irritations et d'inflammations pulmonaires. Jederlinic et Coll. (1990) confirment cette observation chez des ouvriers exposés au métal et présentant une fibrose pulmonaire, mais de manière moindre qu'en cas de contact avec de l'amiante, du charbon ou de la silice (Abramson et coll. 1989). Mussi et coll. (1984) démontrent, en réalisant des études chez des ouvriers exposés à l'aluminium, que celui-ci pénètre plus facilement dans les poumons à l'état gazeux qu'à l'état de poussière.

Le phénomène d'absorption pulmonaire se produit en permanence chez tout individu exposé à de faibles teneurs en aluminium atmosphérique ; l'aluminium est alors normalement éliminé par voie naturelle sans avoir aucune incidence pathologique.

1.2. Pénétration cutanée

Il existe peu d'études concernant l'absorption de l'aluminium par la peau, mais d'après Skalsky et Carchman (1983) et Alfrey (1984), l'aluminium qui est présent dans certaines préparations cosmétiques (antiperspirants) pénétrerait la couche cornée mais ne traverserait pas l'épiderme.

1.3. Absorption gastro-intestinale

1.3.1. Mécanismes

Beaucoup de travaux traitent de l'absorption de l'aluminium par le tube digestif, mais il n'en ressort aucune explication claire, ni arrêtée sur les mécanismes de cette absorption. Il est convenu de dire que l'absorption intestinale de l'aluminium met en jeu des mécanismes de passage paracellulaires le long des entérocytes et au travers des tight junctions par des processus passifs et des mécanismes de passage transcellulaires le long des entérocytes, incluant des mécanismes passifs, facilités et des transports actifs (Van der Voet et coll., 1986).

Nombre d'expérimentations, utilisant divers modèles de préparations (jéjunum de rat in situ (Provan et coll., 1988), jéjunum retourné (Feinroth et coll. 1982), des duodenum perfusés (Alfrey, 1985; Cochran, 1990 a) ont montré que la part de l'absorption intestinale de l'aluminium était due à des procédés actifs qui sont inhibés par le dinitrophénol, le cyanure de sodium, le vanadate et/ou par l'absence de glucose ou de sodium dans le liquide de perfusion. Une partie de l'aluminium absorbé de manière active doit être due à des mécanismes communs avec ceux de l'absorption calcique. Mayor et coll.(1977 et 1980)

montrent que la PTH amplifie la capture de l'aluminium chez le Rat, mais Ittel et coll. (1987) remarquent qu'une parathyroïdectomie ne modifie pas l'absorption aluminique de rats normaux ou urémiques.

Cochran et coll. (1990b.) observent une diminution significative du captage de l'aluminium quand du vérapamil (inhibiteur spécifique des canaux calciques) est associé à la préparation. Mais cette voie ne doit pas être la seule en cause dans le transport de l'aluminium. L'importance relative de chaque processus d'absorption va dépendre de la partie d'intestin considérée, des concentrations en aluminium dans le sang et le tube digestif, du pH du tube digestif, de la disponibilité de l'aluminium présent, et d'autres facteurs d'ordre alimentaire. (Martin et coll., 1992; Partridge et coll., 1989; Yokel et Mc Namara, 1988).

La disponibilité de l'aluminium dans l'eau variera énormément en fonction du pH. Par exemple, la concentration d'aluminium libre (Al^{3+}) dans une solution d'hydroxyde d'aluminium est 1000 fois plus importante à pH 4.2 qu'à pH 7.4. Ainsi il est logique d'attendre que l'absorption de l'aluminium soit supérieure dans le duodenum proximal, où le pH est faible, que dans les segments distaux.

Bien que le pH soit un facteur important dans la prédiction de la biodisponibilité de l'aluminium et de son absorption au niveau digestif, deux autres facteurs importants vont affecter l'absorption de l'aluminium au niveau digestif : l'acide citrique et les anions inorganiques.

1.3.2. Facteurs influençant l'absorption

1.3.2.1. l'acide citrique

Plusieurs études montrent une augmentation de l'absorption de l'aluminium chez des patients traités avec des produits pharmaceutiques contenant de l'aluminium et des produits pharmaceutiques contenant du citrate (Bakir et coll., 1989; Kirschbaum et coll., 1989a.,b.). Selon Slanina et coll. (1986), un individu normal ingérant du jus de citron en même temps que de l'hydroxyde d'aluminium présenterait une concentration d'aluminium sérique supérieure à celle d'individus ayant consommé de l'eau.

Slanina et coll., (1986) démontrent une augmentation des concentrations aluminiques cérébrales, osseuses et sanguines chez des rats traités par gavage journalier d'une solution de citrate d'aluminium plutôt que d'hydroxyde d'aluminium. Fulton et coll. (1989, 1990) montrent qu'une addition de citrate à de l'eau de boisson contenant de l'hydroxyde d'aluminium entraîne une élévation des concentrations aluminiques osseuses et plasmatiques chez le Lapin mais ne notent qu'une augmentation de la concentration intestinale chez le Rat.

En général, si la nourriture des animaux est supplémentée avec de l'aluminium et du citrate (Everleth et coll., 1936; Greger et coll., 1992) ils retiennent plus l'aluminium que si c'est l'eau qui est chargée en aluminium et citrate (Fulton et coll., 1989, 1990) mais moins d'aluminium que les animaux gavés (Slanina et coll., 1984, 1985).

L'acide citrique amplifie probablement l'absorption de l'aluminium par différents mécanismes.

- Le citrate augmente la solubilité de l'aluminium dans le tube digestif. Martin. (1986a) montrent qu'en présence de citrate, et à un pH compris entre 2.5 et 5.5, zone de pH où l'aluminium est normalement insoluble, il se forme des complexes solubles.

- L'acide citrique peut ouvrir les tight junctions de cellules épithéliales en culture, certainement par chélation du calcium (Martinez-Palomi et coll., 1980).
- L'acide citrique pourrait chélater l'aluminium et le transporter à l'intérieur des cellules muqueuses. Van der Voet et coll. (1989) remarquent que le dinitrophénol, un inhibiteur des transports actifs, diminue la part de l'absorption aluminique facilitée par l'acide citrique.

1.3.2.2. Les anions inorganiques

D'importantes doses orales d'aluminium entraînent une diminution de l'absorption du phosphore chez l'homme (Clarckson et coll., 1972; Dent et coll., 1974; Greger et coll., 1983b), et chez les animaux de laboratoire (Ondreicka et coll. 1966). En fait, les sels d'aluminium sont utilisés pour traiter les hyperphosphatémies chez les patients ayant des atteintes rénales parce que l'aluminium réduit fortement le taux d'absorption des phosphates présents dans le tube digestif en formant avec ceux-ci des complexes insolubles qui seront éliminés par les voies naturelles (Schaeffer et coll., 1988).

De la même façon, l'ingestion de grandes quantités d'aluminium réduira l'absorption de fluor et sa rétention chez l'homme (Greger et coll., 1983b; Spencer et coll., 1981). Par conséquent, l'administration de grandes quantités de phosphates ou de fluor diminuera d'autant l'absorption de l'aluminium.

Potentiellement, les silicates sont susceptibles d'affecter l'absorption de l'aluminium (Birchall, 1992). Exley et coll. (1991) montrent que l'addition de silicium à l'eau entraîne une diminution de la toxicité sur les saumoneaux. Birchall (1992) suggère que le silicium diminue l'absorption systémique de l'aluminium par le saumon parce qu'au dessus de pH 6.6 les silicates remplacent les phosphates comme complexant principal de l'aluminium en solution.

Quelques auteurs ont comparé l'effet biologique de différents sels d'aluminium : Storer et coll. (1968) observent qu'une forte dose de phosphate d'aluminium

administrée *per-os* chez le poulet s'avère moins toxique que la même dose de chlorure, sulfate, nitrate ou acétate d'aluminium. En 1977, Kaehny et coll. montrent que des sujets présentent un taux d'aluminium urinaire et sérique plus important lorsqu'il leur est administré, à raison de 2.2 g d'aluminium par jour sous forme d'hydroxyde d'aluminium, de carbonate d'aluminium ou de dihydroxyacétate d'aluminium plutôt que sous forme de phosphate d'aluminium. Yokel et coll. (1988) trouvent que l'augmentation de la concentration sérique d'aluminium chez des lapins nourris avec des doses similaires de borate, hydroxyde, chlorure, glycinate, sucralfate et acétate d'aluminium significativement inférieure à l'augmentation observée après l'administration de citrate ou de nitrate d'aluminium. Greger et coll. (1983a) observent que, quand une quantité modérée d'aluminium (200 à 300 mg Al.kg⁻¹ de nourriture) est incorporée dans de la nourriture de rats, l'accumulation de l'aluminium dans les tissus est à peu près équivalente à celle observée lorsque des animaux ingèrent de l'hydroxyde, du phosphate, du palmitate ou du lactate d'aluminium.

1.4. Absorption parentérale

C'est le passage direct de l'aluminium dans le sang chez les insuffisants rénaux subissant des dialyses péritonéales ou des hémodialyses et chez des patients perfusés par des solutions contaminées.

Expérimentalement, l'aluminium administré par voie parentérale à des rats normaux et urémiques, entraîne une importante augmentation des concentrations aluminiques tissulaires: dans le coeur, le foie, l'encéphale, les muscles striés, la rate, le sang et les os (Berlyne et coll., 1972, Yokel, 1983). En 1991, Yokel et coll., (1989), en injectant en i.v., du lactate ou du citrate d'aluminium à des lapins, observent une élévation de la teneur hépatique en aluminium.

A partir de 1976, Alfrey et coll., suspectent les liquides de dialyse d'être la cause probable des encéphalopathies. Flendrig et coll., (1976) et Platts et coll., (1977) confirment cette hypothèse, suite à des encéphalopathies mortelles provoquées par des contaminations accidentelles de l'eau de dialyse par l'aluminium. Cartier et coll. en 1978, puis Winney et coll. en 1984 établissent la corrélation entre la teneur aluminique des bains de dialyse et l'aluminémie chez des patients en fin de séance de dialyse. Toutefois, selon Piccoli et coll., (1989), une faible concentration aluminique du bain de dialyse n'empêche pas une élévation de l'aluminémie en fin de dialyse, particulièrement en dialyse péritonéale (Smith et coll., 1980). C'est le gradient de concentration en aluminium entre le liquide de dialyse contaminé et le compartiment plasmatique qui est à l'origine de la diffusion et du stockage de l'aluminium chez les patients sous dialyse rénale (Kaehny et coll., 1977). Théoriquement, le transfert du métal vers le sang est nul lorsque la teneur en aluminium des bains de dialyse est $< 4 \mu\text{g Al. l}^{-1}$ (Petiot et coll., 1989). En effet, l'aluminémie d'un individu sain est inférieure à $20 \mu\text{g Al. l}^{-1}$, et du fait de la liaison protéique, seuls 20% de l'aluminium présent restent disponibles : soit $4 \mu\text{g Al. l}^{-1}$.

Actuellement, les techniques de traitement de l'eau par osmose inverse, permettent de diminuer les teneurs en aluminium des liquides de dialyse à $2 \mu\text{g Al. l}^{-1}$.

Les patients traités par dialyse péritonéale, présentent généralement des teneurs en aluminium supérieures à celles des patients sous hémodialyse.

L'acidité des dialysats utilisés lors des dialyses péritonéales, $\text{pH} < 5,5$, faciliterait le passage du métal dans l'organisme. Gilli et coll., 1980 confirment ces résultats mais signalent que l'aluminémie ne reflète pas le degré d'intoxication chez ces malades.

Selon Henry et coll. (1984), l'administration parentérale d'aluminium chez des chiens ($1 \text{ mg Al.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$) pendant 3 à 5 semaines, entraîne une rétention substantielle du métal dans les tissus.

2. Biodisponibilité de l'aluminium dans l'organisme

C'est la disponibilité tissulaire de l'aluminium qui va déterminer la toxicité du métal.

Les concentrations plasmatiques en aluminium sont de l'ordre de $20 \pm 5 \mu\text{g.l}^{-1}$ chez des individus sains (Boukari et coll., 1978; Van der Voet et coll., 1986) et peuvent atteindre des valeurs de $200 \mu\text{g.l}^{-1}$ chez des patients hémodialysés et traités par des gels d'alumine (Roberts et coll., 1986).

Dans le sang, l'aluminium se trouve lié à des protéines, de 0 à 98% selon les auteurs; de 50 à 80% selon Skalsky et Carchman en 1983, Bourdon en 1984 et de 90% selon Burnatowska - Hledin et coll. en 1985, et donc se présente sous forme non filtrable. Le pourcentage d'aluminium ultrafiltrable est inversement proportionnel chez le sujet normal et chez le patient ayant une pathologie rénale. L'aluminium non libre du plasma est lié aux protéines, de préférence transferrine et albumine et à des composés de faible poids moléculaire (King et coll., 1979), essentiellement le citrate (Trapp, 1983; Martin et coll., 1987).

Les constantes de stabilité pour la liaison de l' Al^{3+} à la transferrine ($\log K_1 = 12.9$; $\log K_2 = 12.3$) sont beaucoup plus faibles que celles de liaison au Ga^{3+} ($\log K_1 = 20.3$; $\log K_2 = 19.3$) ou au Fe^{3+} ($\log K_1 = 22.7$; $\log K_2 = 22.1$) (Martin et coll., 1987). Mais la liaison de l'aluminium est toujours plus faible qu'avec la transferrine. Par ailleurs, l'excès d'albumine par rapport à la transferrine dans le plasma et la potentialité de l'albumine à lier trois atomes d'aluminium par molécule en font un chélateur important. En accord avec cela, Fatemi et coll., (1991) estiment que 60% de l'aluminium plasmatique, à un pH de 7.4 et avec une concentration de $5 \mu\text{M}$, seraient liés à la transferrine, 34% à l'albumine et le reste au citrate. La présence d'autres ions comme le fer, le calcium et le magnésium, pourrait être importante parce que l'aluminium entre en compétition avec ces ions pour lier les sites de la transferrine, de l'albumine et du citrate (Harris et coll., 1990; Martin et coll., 1987).

Bien que de petites quantités d'aluminium soient retrouvées au niveau de l'encéphale, la transferrine constitue la principale porte d'entrée physiologique, Roskams et coll. (1990) démontrent que la transferrine interagit avec ses récepteurs aussi bien complexée à de l'aluminium qu'à des atomes de fer, et que la distribution de l'aluminium dans les neurones du système nerveux central de patients sous hémodialyse, correspond à celle des récepteurs de la transferrine. Finalement, Fleming et coll. (1987) rapportent que des rats supplémentés en aluminium accumulent trois fois plus d'aluminium dans leur ferritine cérébrale que des rats contrôles.

L'anémie est le symptôme le plus commun d'une intoxication aluminique (Drüecke et coll., 1986), l'hypothèse de la compétition aluminium - fer dans le tube digestif ayant été soulevée par Greger en 1988 ; toutefois, Van der Voet et coll. (1987) observent que la présence de Fe III dans des perfusions *in situ* n'affecte en rien l'absorption intestinale de l'aluminium. Cannata et coll. (1984 et 1991) suggèrent que le mécanisme par lequel le captage du fer influe sur l'absorption de l'aluminium est modulé par la transferrine et est en rapport avec les statuts nutritionnels du fer et non avec les apports.

Cannata et coll. (1984) observent que des rats traités avec des quantités importantes de fer ont des concentrations sériques et cérébrales en aluminium plus fortes que celles des animaux contrôles. De même que des rats dont les stocks ferriques sont diminués par phlébotomie ont des concentrations aluminiques dans le sérum et dans l'encéphale plus faibles que les rats contrôles, l'aluminémie augmente de façon moins importante après un apport d'aluminium chez des patients sous hémodialyse ayant de forts taux de ferritine que chez des patients ayant des taux faibles ou normaux.

3. *Distribution tissulaire*

Après son absorption intestinale, l'aluminium voyage par le système porte jusqu'au foie, où une grande partie est éliminée du courant sanguin (Xu et coll., 1992).

Chez l'homme sain, soumis à des doses d'aluminium normales, il existe peu de problèmes d'accumulation tissulaire; sa rétention par certains tissus a été démontrée chez les insuffisants rénaux ou dans les cas de surcharges thérapeutiques.

L'administration de 1 à 3 g.j⁻¹ d'aluminium per os, est susceptible d'entraîner une rétention de 20 à 300 mg.j⁻¹ (Bourdon 1984).

La distribution normale de l'aluminium dans les tissus varie beaucoup selon les études, les concentrations maximales ont été trouvées dans les poumons (de l'ordre de 20 mg.kg⁻¹ de poids frais; Tipton et coll., 1963; Hamilton et coll., 1973; Alfrey et coll., 1980).

Les poumons sont constamment soumis à des particules de silicates d'aluminium contenues dans l'air ambiant, certaines de ces particules vont être phagocytées par les macrophages alvéolaires et transportées via le système respiratoire pour être finalement expirées. D'autres seront fixées définitivement de la même façon que dans les autres organes : dans les lysosomes.

La plupart des autres tissus mous ont des concentrations allant de 0,2 à 0,8 mg.kg⁻¹ de poids frais. Les concentrations les plus élevées ont été trouvées dans la peau (Tipton et coll., 1963; Alfrey et coll., 1980.), le tractus digestif (Tipton et coll., 1963), le système lymphatique (Hamilton et coll., 1973), les surrénales (Ondreicka et coll., 1966; Stone et coll., 1979) et dans les parathyroïdes (Cann et coll., 1979). Les parathyroïdes humaines contiennent 3,25 mg/Kg poids frais d'Al, ce qui correspond à 5 à 10 fois plus que dans les autres tissus mous et une parathyroïdectomie totale avec réimplantation partielle entraîne une diminution considérable de l'aluminémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé.

Plusieurs études ont été menées pour déterminer les concentrations d'aluminium cérébrales, et les valeurs les plus communément admises s'échelonnent de 0.25 à 0.75 mg.kg⁻¹ de poids frais, la substance grise ayant une concentration double de celle de la substance blanche (Alfrey et coll., 1976; McDermott et coll., 1978; Arieff et coll., 1979).

L'encéphale apparaît comme étant une des cibles préférentielles de la fixation de l'aluminium. La barrière hémato-encéphalique n'est normalement perméable qu'aux petites molécules ou à certaines plus importantes comme les protéines par des mécanismes de transports actifs, ainsi, les complexes aluminium-protéines ne peuvent pas, compte tenu leur taille, passer cette barrière directement, Roskams et coll. (1990) suggèrent un mécanisme de captage faisant intervenir la transferrine.

En effet, des récepteurs sont présents dans de nombreux types de cellules nerveuses, neurones, oligodendrocytes, astrocytes, cellules épendymaires et les cellules des plexus choroïdes (Mussi et coll., 1984).

Allen et Yokel (1992) ont trouvé que l'aluminium passait en premier lieu dans le cerveau par perméabilité transcapillaire de façon non saturable, ce qui suggère l'existence d'un processus non spécifique comme une diffusion ou un phénomène de pinocytose de petites molécules d'aluminium plutôt que la liaison de complexes aluminium-transferrine sur des récepteurs membranaires, mais ces auteurs n'excluent pas la cohabitation de ces différents mécanismes.

Pour le tissu osseux, les concentrations aluminiques 'normales' sont variables selon les auteurs de 5 à 10 mg.kg⁻¹ (Cournot-Witmer et coll., 1981) et placent le tissu osseux comme second organe le plus touché après les poumons.

Ayant la composition d'une apatite, de forme $\text{Ca}_n(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$ l'os est le tissu qui fixe préférentiellement l'aluminium qui semble interférer avec les mécanismes de l'ossification, les ions Ca^{2+} et la calmoduline, les ions PO_4^{3-} et la parathormone.

L'aluminium va être essentiellement concentré au niveau des fronts de calcification, à la limite entre le tissu minéralisé et le tissu non minéralisé . (Galle, 1984; Konishi et coll. 1996).

Les patients urémiques, n'étant pas sous dialyse, montrent une augmentation importante des concentrations aluminiques dans le sérum, le tissu osseux, le foie et la rate, et montrent une plus faible élévation de leur concentration en aluminium dans l'encéphale et les muscle striés (Alfrey et coll., 1980; Arieff et coll., 1979). Le tissu osseux, le foie et la rate peuvent constituer les principales cibles d'une accumulation primaire dans le corps humain lorsqu'il n'existe pas de mécanismes d'élimination adéquats. Lors de longues périodes d'hémodialyses, les concentrations en aluminium augmentent fortement dans la rate puis dans le foie et enfin dans les os (Alfrey, 1980).

Différentes études rapportent l'augmentation des concentrations dans les différents tissus avec l'âge; les poumons (Alfrey et coll. 1980), le foie, les reins (Stitch et coll., 1957) et l'encéphale (McDermott et coll., 1979; Crapper et coll., 1978) et cette accumulation au cours du temps est d'autant plus importante que le sujet a été en contact avec de fortes quantités d'aluminium dans son jeune âge (Sanchez et coll. 1997).

Au sein des autres organes, l'aluminium emprunterait le système de transfert en place pour intégrer les cellules; de même, le complexe Al-transferrine entre dans la cellule par pinocytose pour surtout s'accumuler dans les lysosomes sous forme d'un sel de phosphate insoluble. Cette précipitation serait liée à la présence locale d'ions phosphates libérés à partir de substrats comme l'ATP sous l'influence des phosphatases acides du milieu (Galle, 1981).

4. Métabolisme intracellulaire

L'aluminium, selon les principales investigations serait localisé au sein des noyaux cellulaires ainsi que dans les lysosomes sous forme de phosphates d'aluminium insolubles (Galle et coll., 1980).

La formation de complexes de phosphate d'aluminium au niveau cellulaire serait liée à l'activité d'une phosphatase acide. Cette enzyme permet, au sein du lysosome, une mobilisation de phosphates libres qui se complexeraient à l'aluminium ayant pénétré sous forme soluble dans l'organite (Galle et coll., 1983). L'existence de phosphatases au niveau des fronts de calcification osseuse permet ainsi d'expliquer la formation des ces complexes de phosphates d'aluminium dans le tissu osseux (Lieberherr et coll., 1982).

5. Biochimie de l'aluminium et effets sur le métabolisme cellulaire

5.1. Effet sur les enzymes

L'effet le plus décrit est certainement celui de l'inhibition de l'hexokinase (Trapp et coll., 1980; Lai et coll., 1980), lequel est causé par la tendance de l'A.T.P. à former des complexes plus stables avec l'aluminium qu'avec le magnésium et par le fait que le complexe Al^{3+} -ATP est un meilleur inhibiteur compétitif que le complexe Mg^{2+} -ATP. Les interactions entre aluminium et ATP (Solheim et coll., 1980) impliquent que l'aluminium doit affecter plusieurs autres réactions enzymatiques utilisant l'ATP comme substrat, par exemple la Na^+ , K^+ ATPase (Staurnes et coll., 1984), l'adenylate cyclase (Mansour et coll., 1983), la phosphatase alcaline (Rej et coll., 1980), l'acétylcholinestérase (Patocka et coll., 1971; Marquis et coll., 1982), la catéchol-O-méthyle transférase (Mason et coll., 1983) et la ferroxidase (Huber et coll., 1970).

Les phosphatases acide et alcaline osseuses, sont activés par l'aluminium à des concentrations se situant entre 10^{-11} et 10^{-6} mole.l⁻¹ mais sont inhibées à des concentrations plus importantes (Lieberherr et coll., 1982).

L'inhibition de la phosphodiésterase est probablement le résultat de la forte interaction que l'aluminium exerce sur la calmoduline, l'activateur normal de cette enzyme.

L'aluminium se lie de façon stoechiométrique et coopérative à la calmoduline et entraîne des changements de conformation tridimensionnelle importants (Siegel

et coll., 1983).

La calmoduline, identifiée initialement par Cheung (1982) comme protéine activatrice des phosphodiesterases des nucléotides cycliques, à depuis lors été impliquée dans de nombreux processus biochimiques, et en particulier, étant donnée sa grande affinité pour le calcium, comme ayant un rôle de régulateur cellulaire. L'aluminium va se fixer sur la calmoduline et modifier la disposition spatiale des sites de fixation du Ca^{2+} et diminuer son affinité. Etant donnée l'implication de la calmoduline en tant que régulateur, l'action de l'aluminium sur cette protéine va perturber un grand nombre de réactions enzymatiques cellulaires.

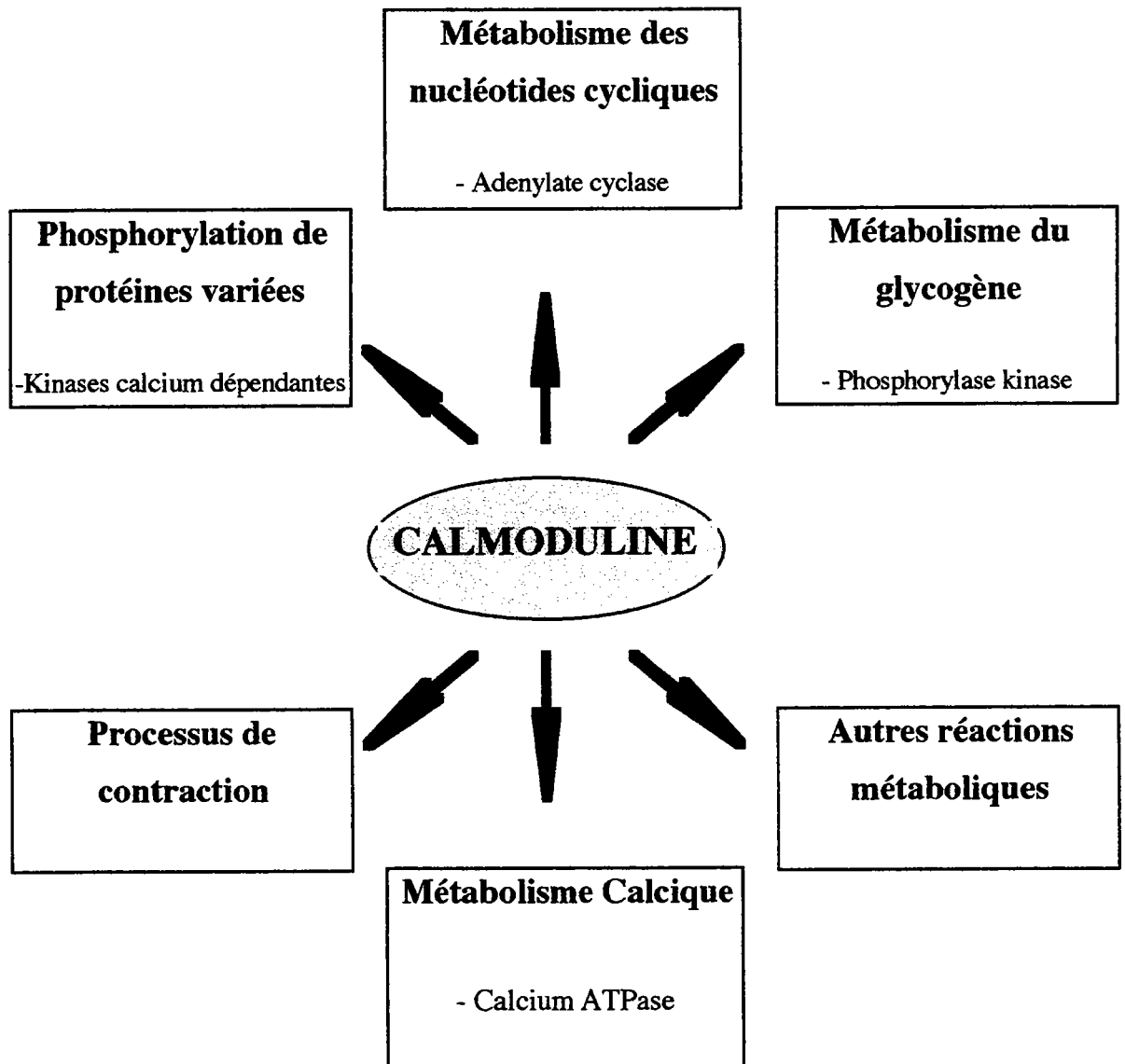


Figure 1 : Principaux modes d'action de la calmoduline. (D'après Bourdon et coll., 1987)

Wong et coll. (1981) et Lai et coll., (1980 et 1982) montrent que l'aluminium inhibe le recaptage de certains neurotransmetteurs dans une préparation de synaptosomes isolés : le γ -aminobutyrate (GABA), le L-glutamate, la choline, la noradrénaline et la sérotonine.

Certaines enzymes sont par ailleurs activées par l'aluminium ce sont : l'ALAD-deshydratase, la phosphoglucomutase, la succinyl deshydrogénase et la trypsine.

5.2. Effet sur l'ADN et la division cellulaire

Le noyau cellulaire semble être un site de fixation lors des accumulations aluminiques cérébrales chez l'homme ou l'animal (Trapp et coll., 1978; Crapper et coll., 1980).

Chez l'homme, 90% de l'aluminium du cortex cérébral sont retrouvés dans les noyaux, 80% chez le Lapin et le Chat, mais seulement 20 à 30% chez le Rat (Crapper et coll., 1980). Les études *in vitro* révèlent que l'aluminium se lie au niveau de la chromatine du noyau, essentiellement aux atomes d'oxygène des groupements phosphates et aux bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (Morimura et coll., 1978; Karlik et coll., 1980). L'aluminium, lié à la chromatine, perturberait le métabolisme des acides nucléiques et la synthèse protéique (DeBoni et coll., 1974; Walker et coll., 1989). L'aluminium provoquerait aussi un stress oxydatif en diminuant le nombre de groupements thiols ainsi que l'activité de la glutathioréductase et de ATPase (Katyal et coll. 1997).

5.3. Effet sur les microtubules et microfilaments

Une intoxication expérimentale à l'aluminium peut causer des dégénérescence neurofibrillaires chez le Chat (Crapper et coll., 1975 et 1976) et le Lapin (Galle et coll., 1980; DeBoni et coll., 1976). Chez l'Homme et le Rat il n'a pas été démontré de telles conséquences *in vivo* mais expérimentalement il l'a été dans des cultures de cellules corticales fœtales humaines (DeBoni et coll., 1980) et dans des cultures de neuroblastomes de souris (Miller et coll., 1974).

Le même type de dégénérescence neurofibrillaire peut être induit par la colchicine ou tout autre inhibiteur de la fonction mitotique (Wiesniewski et coll., 1979). Les dégénérescences neurofibrillaires induites par l'aluminium sont observées dans les neurones de grande taille, les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière, les cellules pyramidales géantes du cortex cérébral et les cellules de Purkinje du cervelet. Parallèlement à l'augmentation de la déposition de fibrilles, il est observé : une diminution du nombre de microtubules dans les neurones affectés (Crapper et coll., 1973), dégénérescence dendritique (Petit et coll., 1980) et une augmentation du volume du péricaryon ainsi que du contenu protéique (Selkoe et coll., 1979).

Le fonctionnement des microtubules au sein de l'axone est basé sur leur continuelle polymérisation et dépolymérisation, l'aluminium affecte la polymérisation et ainsi inhibe les fonctions de transport intracellulaire auxquelles les microtubules prennent part (Bonhaus et coll., 1980).

6. Excrétion de l'aluminium

L'homme élimine un peu moins de $100 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}$ par les urines (Ganrot, 1986); ce qui reflète le peu d'aluminium absorbé, mais quand les défenses naturelles du tube digestif sont altérées (chez des patients sous dialyse péritonéale, dont l'apport en aluminium est largement exagéré) la quantité excrétée peut atteindre des taux de l'ordre de 0.7 à 3.8 mg d'aluminium par jour (Klein et coll., 1988). L'aluminium ingéré oralement conduit, dans le tractus digestif, à la formation de phosphates d'aluminium insolubles qui vont limiter l'absorption intestinale du métal et son élimination par les fèces (75 à 95% de l'aluminium ingéré) (Ondreicka et coll., 1966); l'aluminium absorbé au niveau intestinal est éliminé dans les urines;

L'accumulation de l'aluminium dans les tissus, qui apparaît quand l'individu a de fortes concentrations sanguine, est le reflet de l'incapacité des reins à excréter rapidement le métal.

**PATHOLOGIES COMMUNEMENT ASSOCIEES A UNE ACCUMULATION
D'ALUMINIUM**

Soupçonnée depuis une soixantaine d'années, (Spofforth et coll. 1921) la toxicité de l'aluminium ne fut guère prise en considération que lorsque furent décrites dans les années 1970 les premières encéphalopathies associées à une accumulation d'aluminium dans le cerveau. Ce n'est qu'à partir de ces années que les connaissances relatives à la toxicité de l'aluminium évoluèrent, notamment grâce au développement des méthodes d'analyses spectrométriques. Chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, les symptômes et les signes cliniques peuvent être subdivisés en trois catégories correspondant aux trois systèmes principalement atteints : le cerveau, le squelette et le sang.

1. Encéphalopathie chronique des dialysés

Au début des années 1970, un nouveau type de pathologie du système nerveux fait son apparition chez des patients sous hémodialyse dans différents centres de traitement (Alfrey et coll., 1972; Schreiber et coll., 1976). Cette maladie commence le plus souvent par des troubles du langage. Plus tard, une ataxie, une dyspraxie et des phénomènes de démence sont observés puis, surviennent des contractions musculaires incontrôlées, des convulsions et dans de nombreux cas des crises d'épilepsie.

Le tracé électroencéphalographique est altéré dès le début de la maladie.

La plupart du temps, l'évolution est mortelle dans un délai de 1 à 6 mois quelquefois jusqu'à 18 mois (Mahurkar et coll., 1973; Barrat et coll.; 1975; Schreiber et coll., 1976 et Cartier et coll., 1978). Il n'est pas rare d'observer, en parallèle à l'encéphalopathie myoclonique des dialysés, une anémie microcytaire (Elliot et coll., 1978; Parkinson et coll., 1981; Prior et coll., 1982) et un type particulier d'ostéomalacie; ces deux pathologies apparaissant avant l'encéphalopathie (Prior et coll., 1982). Il existerait une corrélation positive entre la teneur aluminique sérique et le taux de mortalité chez les patients hémodialysés chroniques (Chazan et coll., 1988; 1991).

C'est Alfrey et coll., (1976) qui les premiers suspectent l'influence de l'aluminium dans l'apparition de ces pathologies. Ces hypothèses sont basées sur la comparaison des concentrations aluminiques retrouvées dans les muscles, le tissu osseux et l'encéphale de patients décédés, après une hémodialyse à long terme ou ayant des fonctions rénales normales et présentant des signes d'encéphalopathie ou non.

Les patients sous hémodialyse, mais ne présentant pas de signes de pathologie nerveuses ont des taux d'aluminium cérébral trois fois supérieurs à ceux observés chez les témoins et chez les patients souffrant d'encéphalopathie, les concentrations en aluminium sont de l'ordre de dix fois les concentrations normales. Des différences similaires ont été relevées dans les tissus musculaires et osseux et sont proportionnelles à la durée des périodes de dialyses (Cartier et coll., 1978; Arieff et coll., 1979; McKinney et coll., 1982).

Les différences observées peuvent être expliquées par la prise prolongée de gels d'alumine chez les hémodialysés chroniques destinés à combattre l'hyperphosphatémie sous jacente à l'insuffisance rénale.

2. *L'ostéomalacie*

L'atteinte ostéoarticulaire s'installe comme l'atteinte neurologique, de façon insidieuse. Des arthralgies et des douleurs osseuses constituent les premiers symptômes, ensuite surviennent des fractures spontanées (notamment costales), des déformations osseuses sévères et une myopathie proximale qui peut devenir invalidante dans les cas graves (Andress et coll., 1986, 1987; Oppenheim et coll., 1989).

L'aluminium se fixe au niveau des fronts de calcification et interfère dans le processus de minéralisation (Ellis et coll., 1979). L'imprégnation osseuse en aluminium est mesurée avec une grande précision par polarographie impulsionnelle (Burnel et coll., 1982). L'aluminium s'accumule dans les articulations (Netter et coll., 1984) plus précisément dans le cartilage et la cavité

synoviale (Netter et coll., 1991) de patients hémodialysés chroniques traités par gels d'alumine.

3. *L'Anémie*

Une anémie microcytaire, fréquemment observée chez les urémiques atteints d'une intoxication aluminique (Wills et Savory, 1983) ne conduit pas à des manifestations cliniques particulières chez des malades souffrants déjà d'une anémie chronique liée à l'insuffisance rénale. Lorsque l'intoxication est sévère, cette anémie peut s'aggraver considérablement. De l'aluminium administré par voie orale peut également entraîner des anémies chez les patients insuffisants rénaux (McCarthy et coll., 1986).

L'aluminium peut indirectement inhiber l'érythropoïèse chez des patients hémodialysés qui présentent alors des anémies. C'est le complexe Al-transferrine qui interfère dans l'incorporation du fer dans la structure hémique (Rosenlöf et coll., 1990; Abreo et coll., 1990).

4. *Pathologies associées à l'inhalation d'aluminium*

Mc Laughlin et coll., (1962), relatent l'apparition d'une encéphalopathie chez un patient atteint de fibrose pulmonaire ayant pour origine l'inhalation d'aluminium sur son lieu de travail. En effet, l'aluminium peut être à l'origine de deux maladies professionnelles des voies respiratoires : l'aluminose et la maladie de Shaver:

L'aluminose se caractérise par une atteinte des voies respiratoires au niveau de l'espace alvéolaire. L'effet aigu est une toux d'essoufflement qui peut de manière chronique conduire à une fibrose interstitielle.

La maladie de Shaver se distingue par un site d'action alvéolaire, l'œdème pulmonaire peut être à l'origine d'une pathologie chronique caractérisée par un épaississement fibreux des parois alvéolaires, une fibrose interstitielle, un emphysème et une bronchite chronique.

5. *Maladie d'Alzheimer*

5.1. **Son Histoire.**

C'est en 1906 qu'un neuropathologiste allemand Alois Alzheimer a décrit à Tübingen des altérations anatomiques observées sur le cerveau d'une malade de 51 ans atteinte de démence. Depuis cette date, on a pris l'habitude d'utiliser le terme "Maladie d'Alzheimer" pour définir exclusivement une démence présénile (apparue avant 65 ans) confirmée à l'autopsie par la présence de signes histologiques (plaques séniles, dégénérescence neurofibrillaire) et sans modifications vasculaires importantes.

Par ailleurs, c'est bien avant ce siècle que Jean-Etienne Esquirol et Karl Wernicke avaient donné une description précise de démence sénile.

Mais cet état ne semblait pas susciter un grand intérêt. Les médecins de l'entourage du malade considéraient cette involution dans l'ordre normal des choses. Bien que non obligatoire, elle s'inscrivait dans le cadre d'une fatalité liée à la condition humaine, à l'usure normale du temps, à la trop fameuse "artériosclérose" entraînant rejet, résignation ou désespoir.

Par la suite, les choses ont peu à peu changé; des examens anatomopathologiques ont montré que les lésions observées sur le cerveau des personnes âgées étaient les mêmes que celles de la Maladie d'Alzheimer et, qu'en règle générale, leur importance était liée à la sévérité des altérations des fonctions cognitives.

C'est pourquoi la communauté scientifique s'accorde de plus en plus tacitement pour réunir sous l'appellation "Démences de Type Alzheimer" (D.T.A.) l'ensemble : maladie, maladie d'alzheimer stricto sensu et démence sénile. Ces affections rentrent, avec la maladie de Pick, dans le groupe des démences dégénératives primaires (ou D.D.P.) si bien que certains ouvrages (comme la classification américaine DSM IV) considèrent que « presque toutes ces démences sont liées à une maladie d'Alzheimer ».

L'évolution socio-démographique des pays industrialisés explique que cette affection concerne directement ou indirectement (à plus ou moins long terme et avec une probabilité très forte) une population de plus en plus importante.

Cette tendance ira en s'accroissant dans les décennies à venir. Et en plus d'un siècle, l'espérance de vie est passée de 40 à 75 ans. Or, il faut compter un dément sur 20 sujets dès l'âge de la retraite et 1 sur 5 vingt ans plus tard.

Le vieillissement de la population donne à cette affection un avenir redoutable particulièrement dans les pays Européens et aux Etats-Unis (Mas et coll., 1987): on a pu l'appeler « l'Epidémie silencieuse », la « Maladie n° 1 de l'an 2000 », la « Peste Noire du XX^e siècle ».

A côté des grands 'ténors' (cancers, maladies cardio-vasculaires et accidents de la route), la dégénérescence cérébrale d'Alzheimer est l'outsider : elle est en passe de devenir la plus grande cause de morbidité, d'invalidité et de mortalité ; car cette affection tue, et parfois en quelque années seulement.

Elément significatif parmi les causes de décès, la " sénilité " figure en bonne place et son accroissement est considérable (+16% de 1979 à 1980 par exemple) bien qu'elle soit encore rarement notée sur les certificats de décès. Parmi les affections classiques de la sénescence (cancers, HTA, rhumatisme, presbytie), c'est la maladie la plus invalidante.

Il existe, dans ce domaine, peu d'études chiffrées. Il est difficile d'établir des statistiques car si cette affection constitue bien sûr un contingent important à l'hôpital (longs séjours, " moyens séjours ", lits psychiatriques) et en maison de retraite, les malades sont le plus souvent maintenus à domicile ce qui rend difficile tout recensement.

5.2. Classification des démences

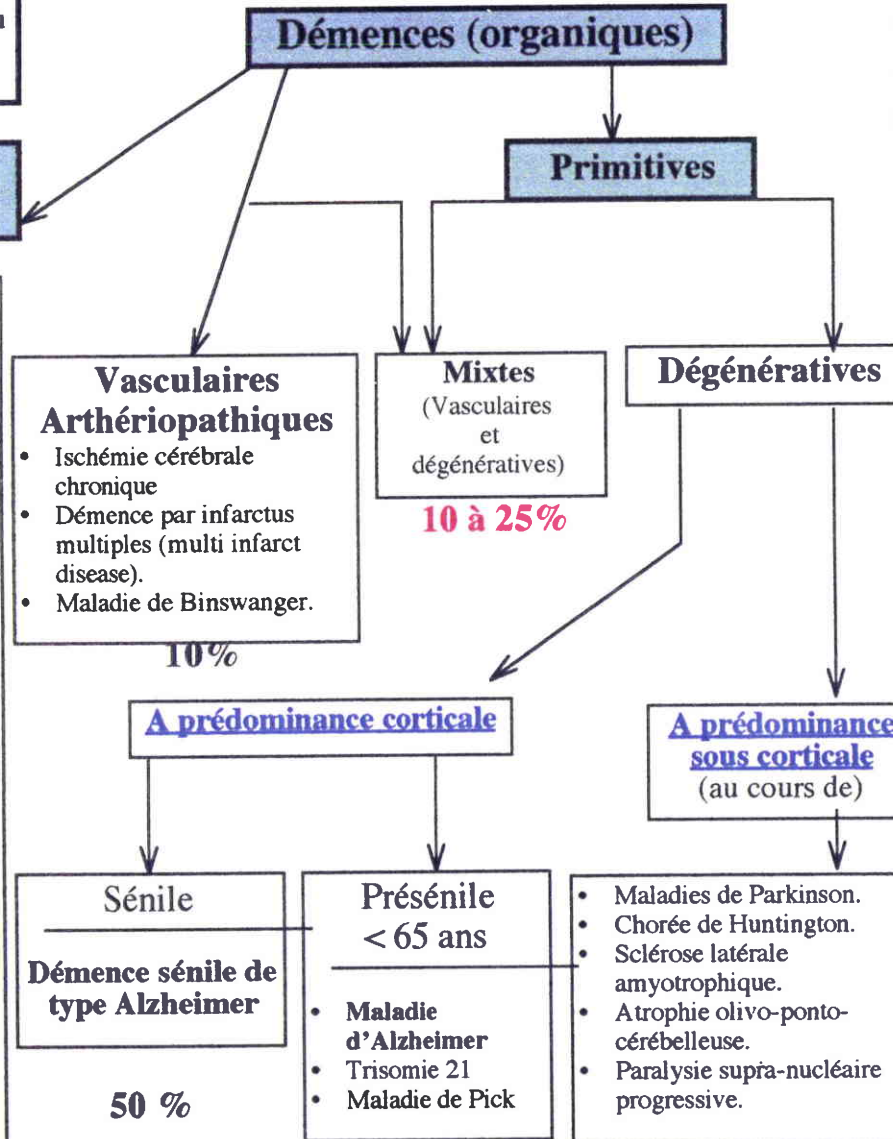
Troubles Psychiatriques
(Anciennes « démences Vésaniques »)
Schizophrénie

Pseudo-Démences
dépression, syndrome dépressif majeur du
vieillard

Secondaires
éventuellement curables

- Mécaniques**
- contusion, traumatiques. (*dementia pugilistica* des boxeurs).
 - Hématome sous-dural chronique.
 - Hydrocéphalie à pression normale.
 - Tumeur ou abcès.
-
- Toxiques**
- Iatrogène (neuroleptiques, anticholinergiques).
 - Toxiques (CCl₄, CO).
 - Dialyse chronique.
 - Alcoolisme chronique.
-
- Carentielles**
- Vitamines B1, B12 (anémie).
 - Folates.
-
- Métaboliques, Endocriniennes**
- Hypoglycémie.
 - Dysparathyroïdie.
 - Anoxie.
 - Dysthyroïdie.
 - Encéphalopathie hépatiques.
 - Troubles hydro-électrolytiques.
-
- Infectieuses**
- Maladie de Creutzfeldt-Jacob.
 - Maladie de Whipple.
 - Méningo-encéphalite

10 %



La maladie d'Alzheimer (démence présénile) et la démence sénile de type Alzheimer représenteraient 50 à 60% de l'ensemble des démences.

Les démences de type Alzheimer traduisent sur le plan sémiologique l'atteinte simultanée des deux carrefours pariéto-temporo-occipitaux et des deux régions temporales internes, s'exprimant par un affaiblissement progressif des capacités intellectuelles souvent associé à un syndrome aphaso-apraxy-agnosique avec désorientation temporo-spatiale et amnésie antérograde. L'évolution est irréversible et les patients deviennent totalement dépendants de leur entourage et décèdent dans un délai de cinq ans en moyenne. En fait, il n'existe pas d'anomalies comportementales réellement typiques de la maladie ni aucun test permettant un diagnostic de vivo de la maladie d'Alzheimer : l'examen *post mortem* est le seul élément permettant de poser un diagnostic rétrospectif de certitude de la maladie.

Les principales lésions histologiques des démences de type Alzheimer sont au nombre de trois :

- Les plaques séniles (ou neuritiques) qui sont des formations extraneuronales constituées d'agrégats amorphes de protéines conférant au tissu l'apparence de l'amidon, d'où leur nom : protéines β amyloïdes (β AP) qui en s'agrégeant, forment des plaques qui ont un diamètre maximum de 50 μ . Il est maintenant reconnu que le précurseur de la protéine β amyloïde (β APP), codé par un gène se trouvant sur le chromosome 21, joue un rôle central dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. La mutation de ce gène entraîne une augmentation de la synthèse de ce précurseur (syndrome de Down) et une surexpression de la β AP qui va se déposer en plaques et entraîner une perte de synapses et des fonctions synaptiques.

Les plaques séniles sont plus nombreuses à la surface du cortex, notamment dans les lobes frontaux et les cornes d'Ammon.

- La dégénérescence neuro-fibrillaire qui correspond à l'accumulation de filaments de 100Å de diamètre, assemblés par paires de filaments ayant une conformation spatiale hélicoïdale, présents à la fois dans les neurones en dégénérescence et dans les plaques séniles. Ce sont des lésions intéressant le cytoplasme (péricaryon) des cellules pyramidales de grande et de moyenne dimension du néo et du paléo-cortex. Ces filaments possèdent des antigènes communs avec les neurotubules normaux intra-neuronaux, suggérant une parenté biochimique entre les deux structures (Lamour et Davou, 1983). Selon Defossez et coll., 1986, la gravité de la maladie et la densité des lésions seraient proportionnelles. Ces filaments anormaux ne sont pas spécifiques de la D.T.A. et se retrouvent dans d'autres pathologies du système nerveux : Maladie de Parkinson, Syndrome de Down, Leuco-encéphalite sclérosante subaiguë..., et sont normalement présents dans les structures hippocampiques du vieillard.
- La dégénérescence granulo-vacuolaire, qui est moins diffuse et affecte surtout les cellules pyramidales de l'hippocampe et des cellules des gyri temporaux médians, qui présentent au niveau cytoplasmique de petites vacuoles claires de 4 à 5µ de diamètre. Ces lésions sont associées à des déficits de l'acétylcholinestérase (C.A.E.) et de l'acétylcholinetransférase (C.A.T.).

De Boni et coll., 1980, soulignent également une altération des dendrites qui deviennent plus effilées, ainsi qu'une altération de la conformation de la chromatine, mais ces anomalies apparaissent certainement secondairement, on les retrouve aussi dans les processus normaux de vieillissement.

5.3. Hypothèses pathogéniques de maladie d'Alzheimer.

5.3.1. Hypothèse Neurochimique

Dans l'hippocampe et le cortex cérébral des malades, la concentration en C.A.T peut être réduite de 90% par rapport à celle de sujets témoins de même âge.

La diminution des taux de C.A.T. dans la maladie d'Alzheimer est parallèle à la sévérité des lésions neuro-histologiques et à celle du déficit clinique ; la relation entre l'altération des systèmes cholinergiques et les troubles de la mémoire paraît actuellement établie.

Le déficit ne correspond pas à une dégénérescence globale des neurones cholinergiques centraux mais à celle de certains neurones sous corticaux (noyau de Meynert) responsable de l'innervation cholinergique du cortex cérébral et de l'hippocampe. Il s'agit donc d'une anomalie présynaptique du système cholinergique, les cellules corticales ou hippocampiques ayant des récepteurs cholinergiques normaux. Ce déficit cholinergique ne résume pourtant pas la pathologie neurochimique du cerveau dans la maladie d'Alzheimer (déficit en noradrénaline, sérotonine, somatostatine...). La cause du déficit cholinergique (en particulier lésions du noyau de Meynert) pourrait être liée à une sensibilité particulière de cette catégorie de neurones à l'agent responsable de la maladie d'Alzheimer (viral, toxique, génétique, auto-immun ?..).

5.3.2. Hypothèse génétique

L'hypothèse génétique repose sur les études épidémiologiques qui révèlent l'existence de formes familiales de la maladie d'Alzheimer.

Dans ces familles on a observé qu'un gène déficient est transmis selon le mode autosomique dominant. Un gène unique est-il responsable de la maladie ou plusieurs gènes agissent-ils de concert ?

La probabilité qu'un individu ayant un parent atteint de la maladie d'Alzheimer soit lui-même atteint est d'environ 17%.

L'intervention d'un facteur héréditaire dans la maladie d'Alzheimer est unanimement admise. Il s'agit d'une hérédité multifactorielle avec des cas sporadiques ou au contraire, des formes familiales plus précoces. La transmission se ferait selon le mode autosomique dominant et pourrait faire intervenir les chromosomes 6 et 14.

5.3.3. *Hypothèse immunologique*

La possibilité de mécanismes immunologiques dans la maladie d'Alzheimer s'appuie sur plusieurs faits : maladie du sujet âgé, présence d'amylose dans les plaques séniles, existence de démences transmissibles,...; chacune de ces observations étayant le rôle d'un facteur immunitaire.

Le déficit immunitaire de la dégénérescence d'Alzheimer (plus net encore dans les formes précoces) associe :

- diminution globale du nombre des lymphocytes circulant avec anomalie dans la répartition des sous populations lymphocytaires ;
- fréquence accrue d'auto-anticorps circulants (auto-anticorps spécifiques d'organes, anticorps dirigés contre les constituants du système nerveux, anticorps anti-cellules hypophysaires).

Le déficit immunologique observé n'est pas à lui seul suffisant pour démontrer l'origine auto-immune de la maladie d'autant que les perturbations immunitaires sont fréquentes chez les sujets âgés en dehors de toute démence. Les anticorps contre les constituants du système nerveux apparaissent en effet plus en rapport avec le vieillissement qu'avec une atteinte spécifique de certains systèmes.

Au contraire de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, où les anticorps dirigés contre les neurofilaments anormaux sembleraient spécifiques.

Les anticorps anti-cellules hypophysaires tendent à être considérés comme un marqueur de la démence sénile de type Alzheimer s'ils sont observés dans un contexte de déficit des fonctions cognitives et cela, en dehors de la notion d'insuffisance antéhypophysaire et de diabète juvénile insulino-dépendant.

Les anticorps anti-cellules hypophysaires sont-ils les acteurs ou ne sont-ils que les témoins présents, passés ou à venir d'une destruction auto-immune de certaines structures neuroendocriniennes ?

5.3.4. *Hypothèse virale*

Cette hypothèse a été soulevée par analogie avec la maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladie cérébrale rare ($1/10^6$ par an) qui atteint les personnes entre 55 et 75 ans provoquant une démence évoluant rapidement vers la mort (1 an).

Cette maladie est transmissible par injection intra-cérébrale d'extraits purifiés de tissus infectés, donc due à un agent infectieux : virus lent atypique ou prion. Si la maladie d'Alzheimer est due à un agent infectieux, elle devrait être transmissible. La forme sporadique de la maladie a résisté jusqu'à présent à tous les essais de transmission et ne peut donc être considérée comme une maladie transmissible. S'il existe un agent viral, c'est probablement par ses interactions avec le système immunitaire qu'il peut provoquer les lésions cérébrales responsables de la maladie.

5.3.5. *Hypothèse vasculaire et métabolique*

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une réduction importante de débit sanguin cérébral, de la quantité d'oxygène et de glucose extraits de ce sang et de l'énergie produite à partir de l'oxygène et du glucose.

Les diminutions les plus nettes sont celles qui ont lieu dans les lobes frontaux et pariétaux du cortex cérébral, là où les modifications anatomopathologiques sont aussi les plus notables.

Après avoir exclu l'athérosclérose et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de l'étiologie de la plupart des démences, il est curieux de penser que les troubles de la circulation sanguine sont, sinon responsables, au moins impliqués dans la maladie d'Alzheimer.

D'après Mufson et coll., 1989, la diminution du recaptage du glucose par les microvaisseaux du cerveau pourrait avoir un lien avec la réduction de la quantité d'acétylcholine.

5.3.6. *Hypothèse des radicaux libres*

La théorie radicalaire du vieillissement postule que le vieillissement est dû, au moins en partie aux effets délétères des radicaux libres avec oxydation incontrôlée des composants cellulaires. Cette théorie est parfaitement vérifiée avec la trisomie 21, modèle de vieillissement accéléré qui s'explique par l'excès de superoxydismutase (S.O.D) le gène de la protéine étant porté par le chromosome 21. Un excès de S.O.D. conduit à un excès de peroxyde d'hydrogène qui dépasse les capacités métaboliques des autres enzymes impliquées dans la dégradation des radicaux libres.

La maladie d'Alzheimer fréquemment observée chez le sujet âgé peut être corrélée à la trisomie 21 par sa transmission génétique, par le fait que le trisomique vieillissant devient alzheimerien et que le précurseur de la protéine β amyloïde est codé par un gène du chromosome 21.

La mise en évidence de malondialdéhyde (produit de la peroxydation lipidique radicalaire) au sein des plaques séniles étaye l'hypothèse d'une intervention des radicaux dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

5.3.7. *Hypothèse du rôle toxique de l'aluminium*

Plusieurs auteurs soulignent que le taux d'aluminium est trouvé augmenté dans le cerveau des patients atteints de D.T.A (Crapper et coll., 1976; Trapp et coll., 1978; Yoshida et coll., 1996), l'aluminium s'accumulant surtout dans les neurones abritant une dégénérescence neurofibrillaire. Les concentrations en aluminium sont de 20 à 30% supérieures à celles des témoins. Dans l'encéphalopathie progressive des dialysés, elles sont augmentées de plus de 500%. Mais pour certains auteurs, les patients atteints de D.T.A. n'ont pas plus d'aluminium dans le cerveau que les autres ; par contre la concentration augmente avec l'âge.(Mc Dermott et coll., 1977; et Markesbery et coll., 1981).

D'après Crapper Mc Lachlan (1986), dans la D.T.A., l'aluminium apparaît au niveau de quatre ultrastructures : les neurofilaments en dégénérescence, l'A.D.N. nucléaire, les plaques amyloïdes et la ferritine.

Expérimentalement, des intoxications aluminiques peuvent induire des lésions histopathologiques et des troubles comportementaux similaires à ceux rencontrés lors des D.T.A. L'injection intracérébrale de chlorure d'aluminium (à des doses équivalentes à celles retrouvées chez les patients atteints de D.T.A) à des chats (Crapper et coll., 1973) entraîne des lésions cérébrales du type de la dégénérescence neurofibrillaire, ainsi qu'une réduction de la vitesse d'apprentissage; ces deux observations étant proportionnellement élevées.

Les mêmes auteurs font des injections intracisternales et intracorticales chez le Lapin et observent une fois encore des dégénérescences neurofibrillaires ainsi que des troubles comportementaux.

Wisniewski et coll., (1982) injectent de la poussière d'aluminium dans le cerveau de lapins et observent des troubles cliniques identiques à ceux relevés par Crapper et coll. (1986), mais ils apparaissent plus tardivement et persistent plus de 12 mois après l'injection.

Lipman et coll., (1988) provoquent une encéphalopathie progressive chez des rats avec une seule injection intracérébroventriculaire de tartrate d'aluminium à une dose correspondant à la concentration en aluminium dans le cerveau des dialysés. Elle entraîne des modifications comportementales (frayeur, discoordination locomotrice), de la fonction d'apprentissage et de mémorisation, des troubles de l'électrocorticogramme et l'autopsie des animaux révèle des teneurs aluminiques 5 à 6 fois supérieures à celles des animaux témoins, toutefois, les animaux intoxiqués ne présentent pas de dégénérescence neurofibrillaire.

L'aluminium est connu pour avoir une activité dépressive sur certaines enzymes, comme l'acétylcholinestérase (Patocka, 1971; Marquis et Lerrick, 1982) et pour être un compétiteur du calcium pour la calmoduline (Siegel et Haug, 1983). Lai et coll. (1980), montrent que l'aluminium inhibe le recaptage de la choline dans les synaptosomes cérébraux du rat.

- Existe-t-il une quelconque relation entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer ?

Il semble peu probable qu'une quelconque relation de cause à effet existe, néanmoins aucune des observations expérimentales ne peut exclure totalement l'idée d'une association aluminium-maladie d'Alzheimer mais au contraire sousentendent l'existence d'une relation.

- L'aluminium modifie les processus métaboliques de plusieurs façons, certaines conséquences se retrouvent dans la maladie d'Alzheimer.
- On ne sait pas exactement comment l'aluminium agit, mais il contribue à la formation des plaques séniles.
- L'aluminium est impliqué dans certaines étapes de la dégénérescence neurofibrillaire.
- L'aluminium accélère la formation du précurseur de la protéine β amyloïde. Si l'aluminium intervient dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer il est possible que son action se situe à ce niveau (Neill et coll. 1997).

Cependant un point n'est pas clair, concernant la pénétration de l'aluminium dans l'organisme, il est communément admis que la principale voie de pénétration de l'aluminium est la voie digestive (Priest, 1991) or les personnes souffrant d'ulcère gastro-duodénaux et soumises à un traitement lourd en apport aluminique (antiacides gastriques), ne présentent pas un taux de démence plus important que la population normale. La voie digestive ne serait pas la seule voie de pénétration de l'aluminium dans l'organisme et même, ne constituerait qu'une voie mineure. Roberts, en 1986 émet une hypothèse qui va prendre en compte le vieillissement, une prédisposition génétique et une intoxication par les aluminosilicates.

Selon Roberts et coll. (1986), suite à des altérations de la muqueuse olfactive liées au vieillissement, les aluminosilicates pénétreraient directement dans les lobes olfactifs par un transport rétrograde puis catalyseraient la mort cellulaire par une augmentation de la synthèse de protéine β amyloïde.

Il est un fait, que les aluminosilicates sont omniprésents, que l'aluminium et le silicium se trouvent co-localisés au niveau des plaques séniles qui augmentent avec l'âge mais aucun mécanisme n'est envisagé pour le transport des aluminosilicates jusqu'au système nerveux, on ne sait même pas s'il leur est possible de franchir la muqueuse olfactive, même si celle-ci est altérée avec l'âge, ce qui n'est pas démontré non plus (les fonctions olfactives ne sont pas plus altérées que les autres fonctions sensorielles au cours du vieillissement ni au cours des démences de type Alzheimer) et bien que le système olfactif soit étroitement imbriqué dans le système mnésique, il n'est que peu atteint par les dégénérescences neurofibrillaires et les dépôts de protéine β amyloïde.

Selon Salib et Hillier (1996), l'incidence de la maladie d'alzheimer n'est pas plus importante chez des gens travaillant en contact avec des poussières d'aluminium. Parnetti et coll. (1997) suggère quand même une diminution de l'apport aluminique chez les patient traités pour une démence sénile de type Alzheimer.

6. La sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Parkinson

La maladie apparaît vers 35 ans, se développe en 3 à 5 ans et les malades décèdent vers 50 ans.

Les neurones affectés sont les motoneurones du cerveau et les neurones de la corne antérieure de la moelle épinière, les plaques séniles sont rares mais les enchevêtrements neurofibrillaires présentent les mêmes caractéristiques que celles présentes dans la maladie d'Alzheimer.

La sclérose latérale amyotrophique est une pathologie très fréquente dans trois régions du monde : l'île de Guam dans l'archipel des Mariannes, l'ouest de la Nouvelle Guinée et la péninsule de Kii au Japon.

Après la seconde guerre mondiale, les médecins présents sur l'île de Guam remarquèrent une forte tendance de la population autochtone à développer un certain type de pathologies neurodégénératives, la sclérose latérale amyotrophique et une certaine forme de maladie de Parkinson associée à une démence sévère. Un examen neuropathologique des patients décédés de maladie de Parkinson a montré une forte perte des neurones pigmentés de la substance noire ainsi qu'une sévère diffusion d'enchevêtrements neurofibrillaires, qui présentent une ultrastructure similaire à celle rencontrée lors de maladie d'Alzheimer.

Des études épidémiologiques détaillées montrèrent que presque 20 % (50 à 100 fois supérieure à l'incidence de la maladie aux Etats-Unis) des adultes décédés sur l'île de Guam l'étaient des suites de l'une de ces deux pathologies, et une analyse des éléments trace dans l'encéphale des natifs de Guam montra une forte accumulation d'aluminium dans les enchevêtrements neurofibrillaires de deux fois supérieure aux quantités trouvées chez les individus normaux, et de quatre fois supérieure dans la moelle épinière.

L'environnement pourrait jouer un rôle déterminant dans l'apparition de la S.L.A., en effet ces trois régions présentent des caractéristiques géologiques identiques: un sol riche en aluminium et en manganèse et pauvre en calcium, et dans l'île de Guam, l'eau contient des concentrations de 100 à 400 $\mu\text{g.l}^{-1}$ d'aluminium.

Plusieurs expérimentations ont été menées pour confirmer ces observations, ainsi, Yoshida et coll. en 1990 nourrissent des ânes avec un régime riche en aluminium mais pauvre en calcium et en magnésium pendant un an, puis les animaux sont sacrifiés.

Les neurones de la moelle épinière présentent des dégénérescences neurofibrillaires et un gonflement des axones, mais la concentration en aluminium des tissus nerveux n'est pas augmentée. Garruto et coll. (1989) avaient obtenu des résultats similaires chez le singe.

Yase (1980) signale que le taux sérique de PTH chez des patients atteints de S.L.A. est supérieure de trois fois au taux normal, et la PTH stimule l'absorption de l'aluminium.

Le fait que l'incidence de la maladie a fortement diminué ces dernières années suggère que plusieurs facteurs environnementaux interviendraient

7. Traitement des complications cliniques et Evaluation de la contamination de l'organisme

Diffusant dans tous les compartiments liquidiens de l'organisme, et complexant les cations trivalents, le Desféral ou desferrioxamine B (DFO) chélate le fer de la transferrine et de la ferritine, favorisant ainsi son élimination urinaire.

Le DFO déplace également l'aluminium tissulaire et forme avec ce métal un complexe ultrafiltrable (PM 650) qui peut être éliminé au cours de la dialyse.

Ackrill et coll. (1979) ont démontré, chez un patient atteint d'encéphalopathie myoclonique, que le DFO est un agent chélateur de l'aluminium tissulaire qui entraîne une élévation importante de l'aluminium plasmatique.

Ainsi, le DFO se révèle efficace chez des patients dialysés qui présentent des pathologies liées à la surcharge tissulaire en aluminium. Les applications cliniques du DFO sont de deux ordres : Le diagnostic d'une surcharge et le traitement des complications cliniques liées à cette surcharge.

Le traitement au DFO peut, toutefois, être à l'origine d'effets secondaires graves (hypotension, arrêt cardiaques, crises convulsives, complications visuelles et auditives, déplétions en Cu et Fe, septicémies) qui implique une utilisation restreinte de ce médicament. C'est pourquoi, de nombreux auteurs sont à la recherche de nouveaux chélateurs de l'aluminium.(Domingo et coll. 1986, 1988; Graff et coll. 1995a, b). ou de la mise au point de molécules non aluminiques pouvant se substituer aux gels d'alumine pour complexer les phosphates (Graff et coll. 1995c) et ainsi diminuer les apports en aluminium des patients dialysés.

PREMIERE PARTIE

**Etude des Effets d'une Intoxication au Chlorure d'Aluminium sur
la Consommation d'Oxygène et l'Activité du Rat Wistar Femelle.**

INTRODUCTION

Une encéphalopathie tend à se développer chez les patients urémiques traités par hémodialyse et qui sont exposés à une quantité excessive d'aluminium contenu dans les eaux de dialyse ainsi que dans les préparations pharmaceutiques destinées à complexer les phosphates (Alfrey et coll., 1976). Une élévation des concentrations a aussi été remarquée chez des patients en dialyse péritonéale (Gilli et coll., 1984). Une anémie microcytaire, ainsi qu'une ostéomalacie apparaissent généralement avant les symptômes neurologiques (Parkinson et coll., 1981; Wills et coll., 1983). Etant donné les concentrations variables d'aluminium retrouvées dans les liquide destinés à l'administration péritonéale, les patients soumis à une nutrition parentérale totale sont plus enclins que les autres à développer des pathologies toxiques d'origine aluminique (Klein, 1995).

De nombreuses investigations ont montré que l'aluminium était responsable d'altérations d'ordre neurologique de foetus ainsi que de jeunes animaux dont les mères étaient soumises à un apport oral de sels d'aluminium durant la gestation (Bernuzzi et coll., 1989 ; Muller et coll., 1990.).

Dans ces conditions, le poids des femelles traitées avec du lactate d'aluminium ($400 \text{ mg d'Al.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$) décroît durant les derniers jours de la gestation, cette décroissance peut être attribuée à une sous-nutrition transitoire, au jour 19 de la gestation, la quantité de nourriture ingérée est significativement réduite. Une réduction de la quantité de nourriture ingérée associée à une perte de poids corporel est aussi observée chez des femelles recevant en injection i.p., $10 \text{ mg}^{-1} \text{ d'Al.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$ pendant les 12 premiers jours post parturition (Muller et coll., 1992). Cette perte de poids corporel des rates est plus importante chez des animaux contrôles recevant une quantité de nourriture équivalente à celle qu'ingèrent spontanément les animaux Intoxiqués. Cette plus faible perte de poids des animaux intoxiqués peut être mise sur le compte de la diminution du péristaltisme intestinal et du retard de la vidange gastrique inhérent à

l'administration d'aluminium. Les aliments sont assimilés avec un meilleur rendement et ainsi, la diminution de consommation de nourriture n'est pas accompagné d'une perte de poids. Muller et coll. (1991) constatent après autopsie que les animaux intoxiqués développent une péritonite, suite à l'injection de chlorure d'aluminium, avec adhésion totales des différents organes entre eux. Cette péritonite entraîne un important épanchement de liquide dans la cavité abdominale, ce qui pourrait masquer la réduction de poids théoriquement attendue. Afin de tester ces hypothèses, nous avons suivi les effets d'injection i.p. de chlorure d'aluminium durant les 12 jours suivant la parturition chez des rates adultes. La prise de poids, la quantité de nourriture ingérée, la consommation d'oxygène et l'activité locomotrice ont été évalués ; comme cette dernière peut dépendre de l'émotivité de l'animal, nous avons utilisé un test plus complexe que le test classique d'Open Field; comme par ailleurs, l'aluminium est reconnu comme neurotoxique, notre choix s'est porté sur le test du double compartiment qui va faire intervenir une composante cognitive en plus de la composante moteur sur l'activité locomotrice. De plus, en fin d'expérience les animaux sont sacrifiés et un profil inflammatoire est effectué sur les prélèvements sanguins.

Le but de cette première partie est d'évaluer ces variables physiologiques ainsi que l'état cognitif des animaux dans trois conditions expérimentales différentes.

- Les femelles sont nullipares et l'intoxication aluminique est de $10 \text{ mg d'Al.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
- Les femelles sont nullipares et l'intoxication aluminique est de $15 \text{ mg d'Al.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
- Les femelles sont en lactation et l'intoxication aluminique est de $10 \text{ mg d'Al.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Remarque : Il n'a pas été effectué d'expérience sur des femelles en lactation avec des doses de chlorure d'aluminium de $15 \text{ mg d'Al.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, en effet, cette dose est trop importante pour des femelles en lactation.

INTOXICATION DE 10 MG.KG⁻¹.J⁻¹ SUR DES RATES WISTAR NULLIPARES

1. Matériel et méthode

1.1. Animaux

Quarante rats femelles nullipares de souche Wistar (Iffa credo, 69 - L'Arbresle, France) pesant 260 ± 20 g au début des expérimentations ont été utilisées.

Les animaux ont été stabulés à quatre par cage (48 x 28 x 15cm) dans une animalerie, à une température de $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Le cycle de lumière-obscurité a été de 12/12 heures (extinction de la lumière à 21h00). Les rats ont disposé d'eau et de nourriture standard (croquettes M25, Ets Piètlement, 77-Provins, France) *ad libitum*.

Après une période d'habituation de 7 jours après leur arrivée, les rats ont été pesés, identifiés et répartis aux hasard en 4 groupes de traitement (n = 10).

- Groupe d'animaux **témoins**
- Groupe d'animaux **contrôles**
- Groupe d'animaux **intoxiqués**
- Groupe d'animaux **restreints** : ce groupe est apparié au groupe des animaux intoxiqués par la quantité de nourriture qui leur est allouée. Les animaux intoxiqués réduisent spontanément leur prise alimentaire dès le premier jour de traitement sans pour autant que leur évolution pondérale en soit modifiée. Il a été jugé important d'associer ce groupe d'animaux restreints qui va permettre de juger de l'effet d'une sous-alimentation sans intoxication aluminique. Toutes les manipulations des animaux restreints sont effectuées avec un jour de décalage par rapport à celles des animaux intoxiqués, pour que les quantités de nourriture attribuées aux animaux restreints soient en

rapport avec celles des animaux intoxiqués. Les rats ont tous été manipulés de la même façon et dans les mêmes conditions.

1.2. Traitements toxicologiques (Tableau II)

Le chlorure d'aluminium ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Sigma, France) a été dissous dans de la solution saline à 0.9% (Meram, France). La solution de chlorure d'aluminium a été préparée de sorte à injecter des quantités d'aluminium de $10 \text{ mg kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (75mM). La solution a été préparée juste avant l'administration et injecté par voie intra-péritonéale chaque jour à la même heure pendant 12 jours.

Les solutions de chlorure d'aluminium présentant un pH situé entre 3 et 4, la solution saline a été amenée à ce pH par adjonction de HCl 1M.

Les groupes contrôles, intoxiqués et restreints reçoivent chaque jour, à 18 heures une injection intra-péritonéale. Les animaux contrôles et restreints sont traités avec la solution de NaCl 0.9%, pH 3.25 à raison de 2 ml.kg^{-1} ; les animaux intoxiqués, avec la solution d' AlCl_3 , 75mM, NaCl 0.9%, à raison de 2 ml.kg^{-1} .

Les animaux témoins sont destinés à mettre en évidence une éventuelle influence du mode de traitement sur les animaux, et ne reçoivent aucune injection.

Tableau II
Traitements toxicologiques

Nom du groupe	Nombre de rats	Traitement (12 jours)	Dose (mg.kg⁻¹.j⁻¹)	Volume (ml.kg⁻¹.j⁻¹)
témoins	10	-	-	-
contrôles	10	Saline	-	2
restreints	10	Saline	-	2
intoxiqués	10	Aluminium	10	2

1.3. Procédures

1.3.1. Poids des animaux et quantité de nourriture consommée.

Les poids des animaux ainsi que la quantité de nourriture consommée sont relevés chaque jours, en début de cycle d'activité des animaux.

1.3.2. Consommation d'oxygène

Durant la période d'expérimentation, les animaux ont subi trois estimations de leur consommation d'oxygène; le premier jour des manipulations, avant tout traitement afin de mettre en évidence l'homogénéité de la population d'animaux utilisés, après 6 jours de traitement (jour 7) et en fin d'expérimentation, après 12 jours de traitement (jour 13).

La consommation d'oxygène est mesurée par une méthode utilisant une électrode à oxygène de type Clark reliée à un oxygraphe de modèle K1C (Gilson Electronic Oxygraph).

L'animal est placé dans une enceinte en verre de 5 l, pouvant être fermée hermétiquement et maintenue à température constante de 20°C directement reliée à une électrode, connectée à un potentiomètre, lui même relié à un enregistreur graphique. L'électrode a pour rôle de détecter les variations de concentration d'oxygène (O₂).

Les bases théoriques de la méthode ont été étudiées en détail par Davies (1962); lorsqu'une électrode de platine, plongée dans un environnement contenant de l'oxygène est portée à un potentiel de 0.8 volt par rapport à une électrode de référence convenable, l'oxygène subit une réduction électrolytique à la surface du platine.

L'intensité du courant d'électrolyse est proportionnelle à la concentration de l'oxygène dans le milieu, le facteur limitant la réaction étant la vitesse de diffusion de l'oxygène à la surface de l'électrode.

L'électrode utilisée dans nos mesures est une électrode de type stationnaire identique à celle décrite par Clark (1956). La cathode en platine et l'anode de référence en argent sont plongées dans un milieu d'électrolyse constitué par une solution de KCl. L'ensemble est séparé du milieu dans lequel on veut mesurer la teneur en O_2 par une membrane en téflon, dont l'épaisseur (0,012mm) permet la diffusion de l' O_2 .

Cette membrane est placée de manière à ce qu'un film de la solution de KCl recouvre la surface du platine de l'électrode.

1.3.2.1. Adaptation de la méthode à l'espèce animale

La consommation d'oxygène d'un homéotherme est très variable ; les principales causes de variation sont mises en évidence dès les premières expériences sur la respiration des animaux.

Ainsi, Seguin & Lavoisier (1783) rapportent que la respiration s'accélérait pendant la digestion et que le mouvement et l'agitation augmentent encore ces effets.

Par la suite, tous les auteurs travaillant sur le métabolisme énergétique émettent des remarques similaires.

Le premier problème de l'expérimentation consiste donc à déterminer les conditions standards des mesures auxquelles les animaux vont être soumis.

1.3.2.2. Taille de l'enceinte

Un rat consomme en moyenne $100 \text{ ml d'O}_2 \text{ h}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$. Sachant que l'animal va séjourner dans l'enceinte durant des périodes de 15 min la taille de l'enceinte doit être telle que la pression partielle en oxygène dans le milieu ne descende pas en dessous de la 10%, limite de la souffrance tissulaire.

Un volume de 5 litres semble convenir parfaitement à la respiration d'un animal de 250g.

1.3.2.3. Limitation du stress

Dès qu'il est manipulé, quelles que soient les précautions prises, l'animal est soumis à des conditions qui sont pour lui nouvelles et qui entraînent une augmentation du rythme cardiaque, de la respiration et de la motricité d'autant plus qu'il va être disposé dans une enceinte close, de volume restreint. Les mesures effectuées dans les minutes suivant l'installation de l'animal montrent une consommation d'oxygène augmentée de deux à trois fois la valeur normale.

Ces mesures redeviennent normales si l'animal est habitué aux conditions expérimentales.

Lors de l'expérience chaque animal est placé dans l'enceinte ouverte, 30 minutes par jour durant la semaine précédant les mesures.

Les mesures vont s'effectuer sur des périodes de 30 minutes divisées en deux périodes de 15 minutes :

- 15 minutes d'habituation durant lesquelles l'enceinte est laissée ouverte.
- 15 minutes de mesures enceinte fermée.

Ces précautions sont nécessaires pour limiter la variabilité.

De plus :

- de la litière (provenant de la cage de l'animal) est disposée au fond du dispositif.

- l'ensemble de la chambre de mesures est nettoyée et désodorisée après chaque mesure.

1.3.2.4. Détermination de la période optimale des mesures

Heusner (1963) met en évidence une variation nyctémérale de la consommation d'oxygène avec des périodes minimales accompagnant les phases de repos, notamment en début de ces périodes et ceci pendant 2h30 à 3h.

Nous allons donc effectuer les mesures au début de la phase de repos de l'animal (la phase diurne).

1.3.3. *Test du double compartiment.*

1.3.3.1. Dispositif expérimental (Figure 2)

Le test se compose d'une enceinte carrée de 50 cm de coté qu'une cloison partage en deux compartiments de surface identique.

Une porte coulissante (7 x 7cm) permet le passage d'un compartiment à l'autre. Le sol de chaque compartiment est quadrillé de manière à le diviser en 6 cases afin de pouvoir quantifier l'activité et à localiser les comportements de l'animal. L'environnement du premier compartiment est " pauvre " alors que le second est doté d'un escalier surélevé qui occupe deux cases (Schroeder et Coll. 1997). Cet escalier est sensé enrichir le milieu, en y renforçant le caractère nouveau de l'espace. Il a pour fonction d'agir sur la curiosité ou la néophobie des rates pour y révéler leur appréhension de la situation.

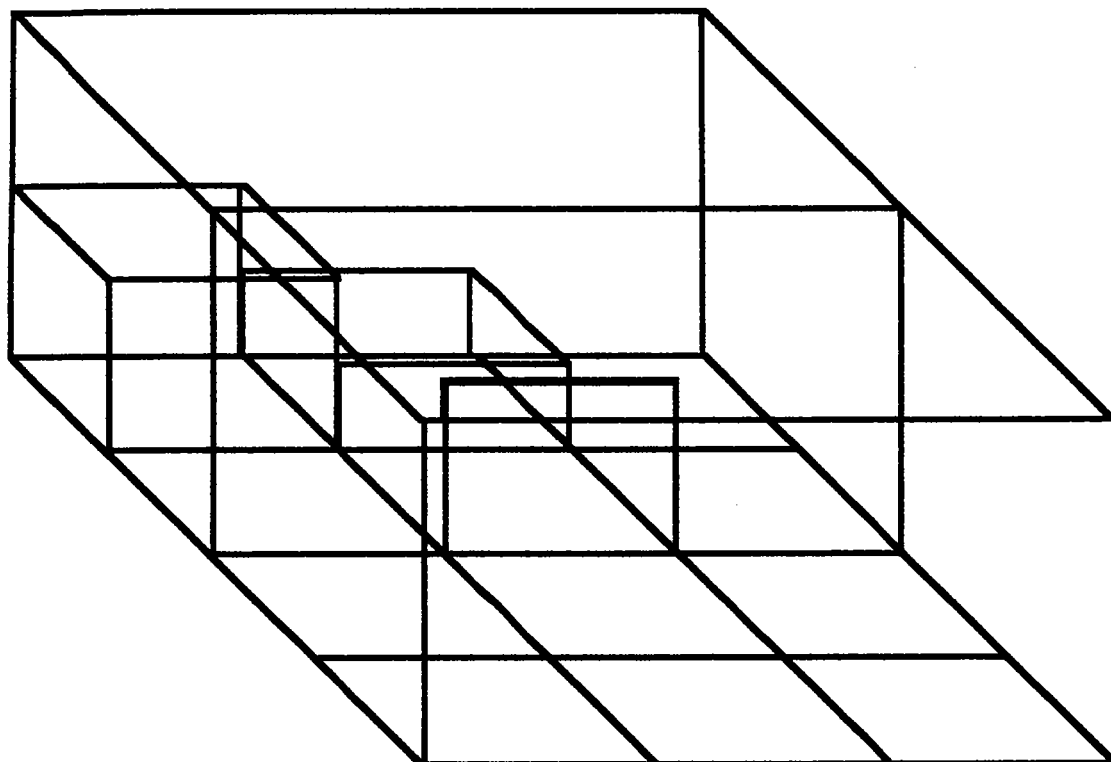


Figure 2 : Schéma de la boîte à double compartiment.

1.3.3.2. Protocole expérimental

Les animaux sont testés individuellement les jours 1, 7 et 13 de l'expérimentation, 1 heure avant le traitement toxicologique. Lors de la première session, l'animal est placé dans le compartiment 'pauvre', la porte de communication étant fermée, après 1 minute, la porte s'escamote dans le plancher et l'animal à libre accès à la totalité du dispositif pendant une période de 6 minutes. De manière à réduire le stress de l'animal, la veille du premier passage du test, les animaux sont habitués au dispositif durant une période de 30 minutes. Entre le passage de deux animaux, le dispositif est nettoyé, désodorisé et séché.

Les variables relevées sont :

- **Cases T :** Nombre total de cases traversées.
- **Cases 1 :** Nombre de cases traversées dans le premier compartiment.
- **Cases 2 :** Nombre de cases traversées dans le second compartiment.

- **Latence :** Latence de passages dans le second compartiment une fois la porte ouverte.
- **Alternance :** Nombre de passages d'un compartiment à l'autre.
- **T1 :** Temps passé dans le premier compartiment.
- **T2 :** Temps passé dans le second compartiment.
- **ESC :** Nombre de fois ou l'animal est monté sur l'escalier.
- **Red 1 :** Nombre de redressements dans le premier compartiment.
- **Red 2 :** Nombre de redressements dans le second compartiment.
- **Toi 1 :** Nombre de toilettages dans le premier compartiment.
- **Toi 2 :** Nombre de toilettages dans le second compartiment.

1.3.4. Bilan sanguin

A la suite des observations de Muller et coll. (1991), qui constatent chez certains animaux intoxiqués, après autopsie, la présence d'une inflammation du péritoine et d'une ascite, il a été jugé important d'évaluer le profil inflammatoire des animaux.

1.3.4.1. Méthode

Les prélèvements sanguins sont réalisés, après anesthésie générale (NESDONAL, 0,2 ml.100 g⁻¹, i.p.), par ponction intracardiaque. Les analyses sont réalisées au laboratoire de biochimie du C.H.R. Bel Air de Metz - Thionville.

Les éléments suivants vont être dosés:

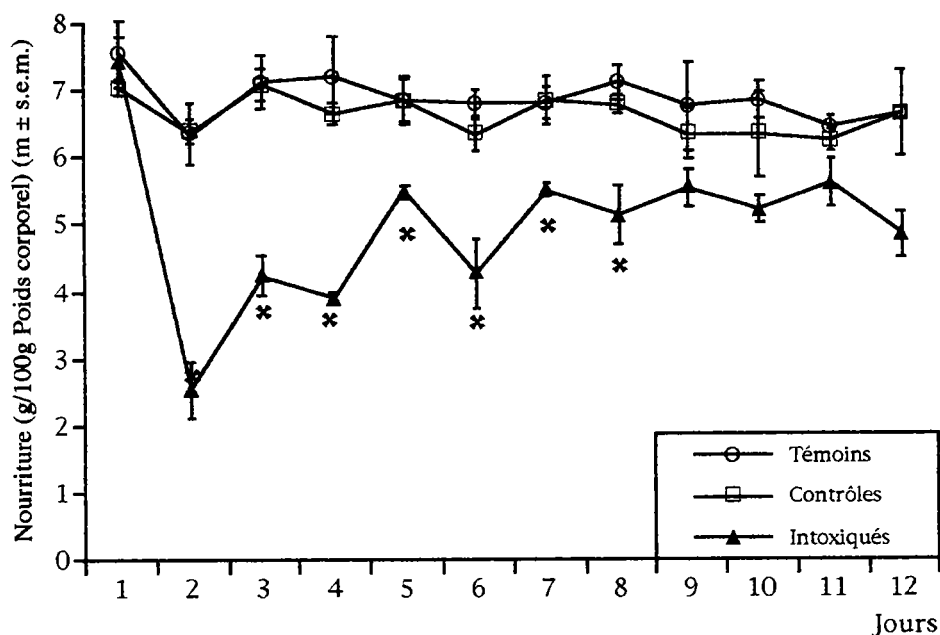
- la Créatinine;
- les protéines totales;
- les protéines sériques : albumine, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β et γ globulines;
- les protéines de la phase inflammatoire : $\alpha 1$ -antitrypsine, orosomucoïde, haptoglobuline, CRP et céruléoplasmine.

1.3.5. Analyse statistique.

Les variations de poids, la consommation de nourriture, la consommation d'oxygène et les variables de la boîte à double compartiment ont été comparées à l'aide de méthodes non paramétriques (Kruskal Wallis et U de Mann et Whitney). Les analyses sanguines à l'aide d'une ANOVA suivie le cas échéant d'une comparaison à l'aide du test F de Fischer.

2. Résultats

2.1. Consommation de nourriture.



* Significativement différent des groupes Témoins et Contrôles (p < 0.05)

Figure 3 : Consommation de nourriture des animaux témoins, contrôles et intoxiqués.

La consommation de nourriture des animaux témoins ne diffère jamais de celle des animaux contrôles (respectivement 6.9 et 6.6 g.100g⁻¹); L'injection de NaCl 0.9%, pH 3.25 n'a donc pas eu d'influence sur la consommation de nourriture des animaux.

Les animaux intoxiqués réduisent dès la première injection d'aluminium leur consommation de nourriture (65%), à partir du troisième jour cette consommation augmente jusqu'au huitième jour de traitement (110% de la valeur du jour 2), puis se stabilise.

La consommation moyenne de nourriture pendant les 12 jours que dure l'expérience était de $4.9 \text{ g} \cdot 100\text{g}^{-1}$. L'analyse des résultats ne montre plus de différences significatives quant à la consommation de nourriture des différents groupes après le neuvième jour.

2.2. Evolution du poids des animaux

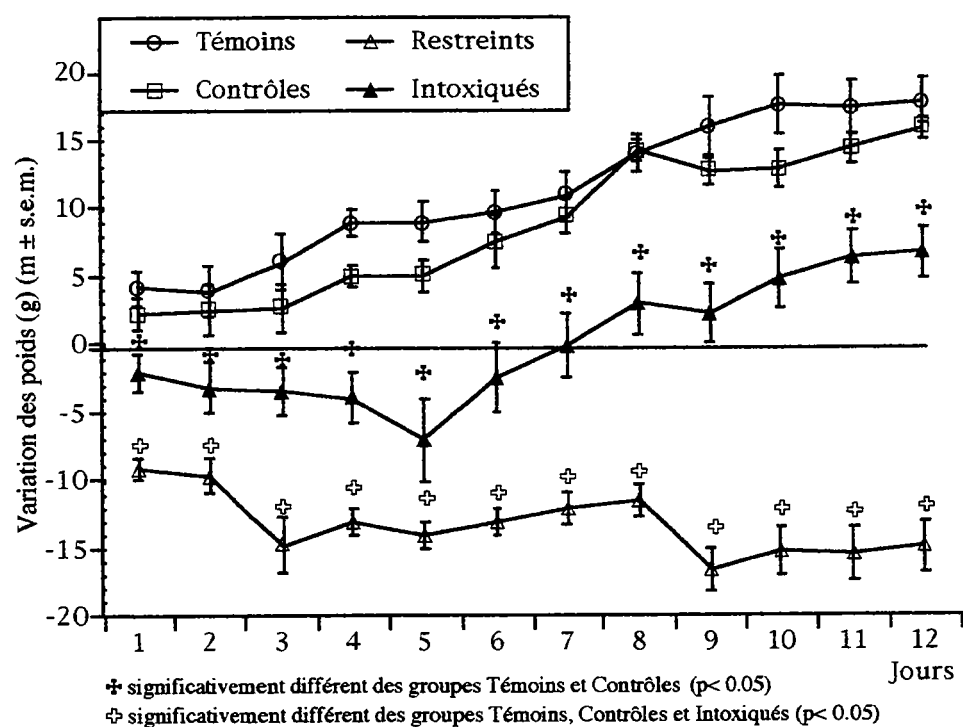


Figure 4 : Evolution du poids des animaux.

De même que la quantité de nourriture ingérée ne diffère pas entre les groupes témoins et contrôles, la prise de poids ne présente pas de différences significatives durant les 12 jours de l'expérience. Les animaux intoxiqués présentent une diminution de leur poids pendant les 5 premiers jours de traitement (-3%) puis une récupération jusqu'au douzième jour (+6%). Les différences de poids observées sont tout au long du traitement

significativement différentes de celles des animaux témoins et contrôles.

Les animaux restreints présentent une diminution de poids de l'ordre de 6.6% les trois premiers jours puis une augmentation jusqu'au huitième jour (+1,5%). Par la suite, une seconde perte de poids est observée entre les jours 8 et 9 (3.5%), puis les animaux se stabilisent .

Les différences de poids observées chez les animaux restreints sont significativement différentes de celles des animaux des trois autres groupes.

L'intoxication aluminique a provoqué chez les animaux intoxiqués une réduction de consommation de nourriture qui ne s'est pas accompagnée de chute de poids.

Les animaux restreints, dont la quantité de nourriture allouée est identique à celle qu'absorbent spontanément les animaux intoxiqués, présentent une chute de poids consécutive à la sous nutrition qui leur est imposée.

Le profil de la courbe de consommation de nourriture des différents groupes d'animaux ainsi que celui de leur courbe de poids correspond aux résultats obtenus par Muller et coll. en 1991.

Les quatre groupes d'animaux étant constitués il va être possible d'évaluer la consommation d'oxygène ainsi que l'activité locomotrice et exploratoire des animaux.

2.3. Evolution de la consommation d'oxygène

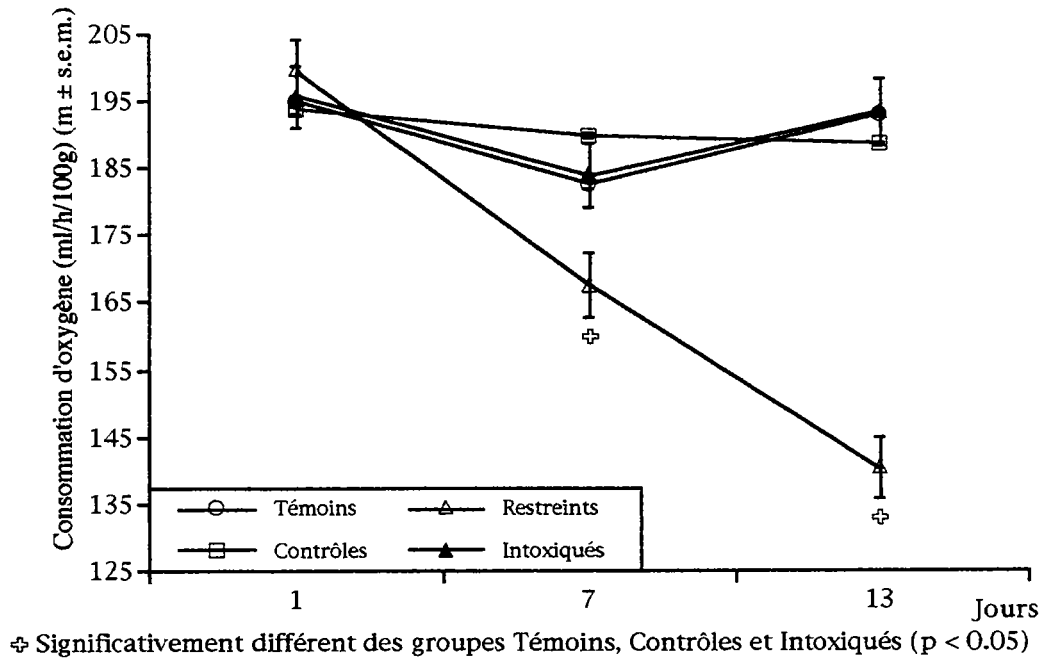


Figure 5 : Consommation d'oxygène des animaux

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes témoins, contrôles et intoxiqués lors des trois mesures de consommation d'oxygène (jour 1, 7 et 13). Au contraire, la consommation d'oxygène des animaux restreints diminue significativement de 16% et 30%, respectivement les jours 7 et 13 par rapport aux valeurs obtenues lors de la première mesure.

Les valeurs de consommation d'oxygène des rats du groupe restreints sont significativement différentes de celles des animaux témoins, contrôles et intoxiqués lors des deuxième (Jour 7) et troisième (Jour 13) mesures.

2.4. Effet du jeûne sur la consommation d'oxygène et le poids des animaux

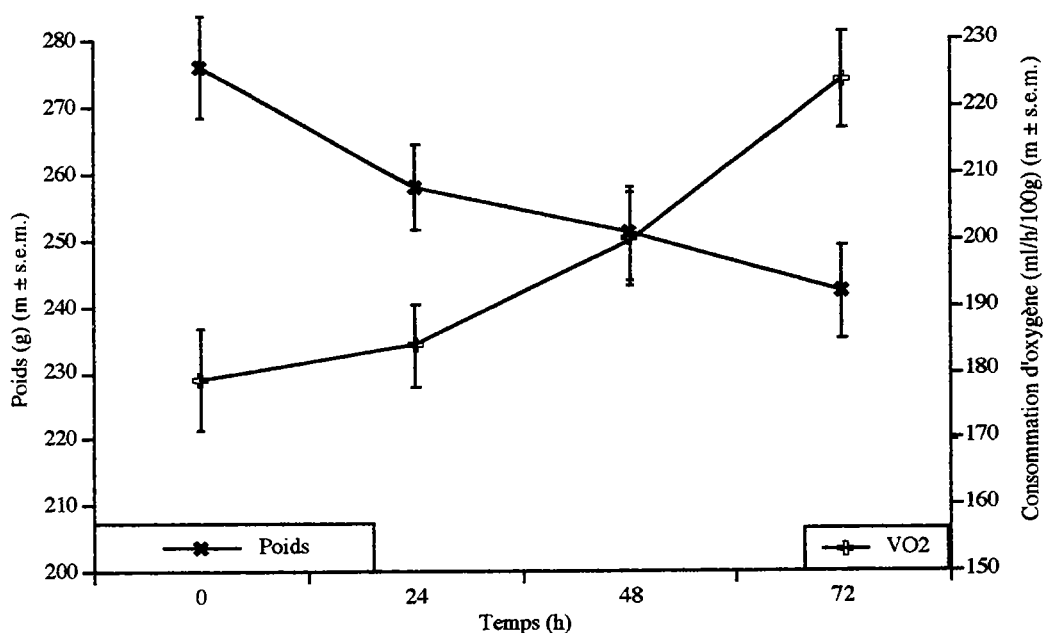


Figure 6 : Effet du jeûne sur le poids des animaux et leur consommation d'oxygène.

Cette expérience complémentaire a été effectuée dans le but de lever un doute quant à l'effet du jeûne sur la consommation d'oxygène des animaux, parallèlement à leur évolution pondérale.

Durant l'expérimentation (Intoxication à $10 \text{ mg d'Al.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$), le groupe d'animaux restreints associé au groupe d'animaux intoxiqués est soumis à une sous alimentation importante qui se reflète par une perte de poids conséquente durant le traitement.

Les animaux sous nourris en quantité équivalente à celle que consomment spontanément les animaux intoxiqués. Les quantités de nourriture, et les poids corporels sont relevés chaque matin, avant les mesures de consommation d'oxygène soit en début de cycle de repos des animaux. Les animaux restreints sont nourris en fin d'expérimentation (16 h), et compte tenu de leur sous

nutrition, consomment tout leur dû en moins de 20 minutes, ils se retrouvent donc en état de jeûne de 16h au moment des mesures de consommation d'oxygène.

La question était de savoir si cette période de jeûne pouvait entraîner la réduction de consommation d'oxygène que nous avons imputée à la sous nutrition. Le jeûne a été limité à 72 h pour éviter une souffrance des animaux.

Les résultats confirment que la sous nutrition des animaux restreints est la seule responsable de la diminution de consommation d'oxygène; En effet, un jeûne de 72 h provoque chez le rat un état d'hyperactivité, représenté par une augmentation de la consommation d'oxygène de 20%, certainement lié à la recherche de nourriture, et une perte de poids de 22% durant la même période. Il va sans dire que si la période de jeûne eût été prolongée, nous aurions certainement observé une diminution de consommation d'oxygène, un jeûne, comme une sous nutrition va entrainer une réduction de la consommation d'oxygène, cette réduction de consommation d'oxygène va constituer un moyen de résistance des animaux qui diminuent ainsi leurs pertes énergétiques (Hill et coll. 1992).

L'intoxication aluminique entraîne bien une diminution de la consommation de nourriture, la prise de poids est significativement ralentie durant les premiers jours de l'intoxication mais la consommation d'oxygène n'est pas modifiée par rapport à celles des animaux témoins et contrôles alors que celles des animaux restreints, qui par ailleurs présentent une chute de poids définitive, consomment moins d'oxygène que les trois autres groupes et ceci dès la deuxième mesure, soit 7 jours après le début de l'expérimentation.

Il semblerait, à travers ces résultats que les animaux intoxiqués, bien que sous alimentés utilisent mieux le peu de nourriture qu'ils ingèrent puisque cette carence en nourriture ne se traduit pas par une diminution de leur métabolisme comme chez les animaux restreints.

L'aluminium provoque un retard de vidange gastrique ainsi qu'une diminution du péristaltisme intestinal, les aliments séjournant plus longtemps dans le tube digestif, l'assimilation des nutriments se fait de manière plus complète et les animaux intoxiqués ne sont ainsi pas obligés de ralentir leur métabolisme pour pallier le manque de quantité de nourriture.

2.5. Résultats du test du double compartiment.

Au jour 1 il existe des différences significatives pour 4 paramètres pris en compte lors de l'analyse des comportements :

- Le nombre de redressements effectués par les animaux dans les deux compartiments. Ce comportement est une composante du comportement exploratoire des animaux dans un environnement nouveau.
- Le nombre de toilettages effectués dans les deux compartiments qui dénotent une certaine anxiété des animaux.

Ces deux comportements présentent des différences significatives lors du premier passage dans la boîte à double compartiment; étant donné le fait que lors de ce passage, les animaux n'ont encore subi aucun traitement, ces résultats laissent à penser que ces variables constituent certainement un bon indicateur des différences interindividuelles pouvant exister chez les animaux, et par conséquent ne peuvent pas être pris en compte lors de l'évaluation des effets d'un traitement sur le comportement de ces animaux.

Ces paramètres n'ont donc pas été pris en compte lors de l'analyse des résultats. N'ont été retenus que les paramètres ne différant pas entre les groupes au premier passage, dans ce test.

Dans l'expérience 1 (Tableau IIIa et IIIb) il n'existe pas de différence entre les quatre groupes au premier et au deuxième passages (Jour 1 et Jour 7). Par contre, lors du troisième passage (Tableau IIIc., Jour 13) le nombre de cases parcourues dans le premier compartiment (Cases 1) et le temps passé dans le premier compartiment (T1) montrent une hétérogénéité entre les quatre groupes (Test de Kruskal-Wallis). Ces deux variables sont significativement inférieures chez les animaux intoxiqués (respectivement U'Mann-Whitney = 100; $p < 0.009$ et U'Mann-Whitney = 96, $p < 0.02$) par rapport aux valeurs obtenues par les animaux témoins et (respectivement, U'Mann-Whitney = 100; $p < 0.009$ et U'Mann-Whitney = 97.5, $p < 0.015$) en comparaison des valeurs obtenues par les animaux contrôles.

Il n'existe pas de différence entre les performances des animaux restreints et celles des animaux des trois autres groupes.

Les animaux intoxiqués présentent une activité moindre (20% de cases parcourues en moins) mais non significative sur l'ensemble des tests. cette différence n'apparaît qu'au troisième passage dans le test du double compartiment. Cette différence d'activité n'est significative que dans le premier compartiment où les animaux intoxiqués parcourent moins de cases que les animaux des trois autres groupes. dans le second compartiment, le compartiment 'enrichi', aucune différence significative n'est révélée.

Il est possible que la quantité d'aluminium injecté aux animaux ne soit pas suffisante pour engendrer des problèmes d'ordre cognitif.

En conséquence, la seconde partie de cette étude va porter sur une intoxication à 15 mg d'aluminium par kg et par jour.

Tableau III :

Résultats du Test du double compartiment. (moyenne \pm s.e.m.)

a). Premier Passage

Jour 1	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 1.79, 3ddl, p < 0.62	H = 1.99, 3ddl, p < 0.57	H = 0.19, 3ddl, p < 0.97	H = 0.53, 3ddl, p < 0.91	H = 0.94, 3ddl, p < 0.82
témoins	92.27 \pm 6.32	58.36 \pm 4.33	34.82 \pm 8.48	6.46 \pm 0.72	229.82 \pm 12.25
contrôles	96.92 \pm 3.24	58.83 \pm 5.40	33.33 \pm 5.91	5.67 \pm 0.48	232.50 \pm 10.76
restreints	90.83 \pm 4.19	56.17 \pm 2.70	32.42 \pm 3.44	5.50 \pm 0.47	237.58 \pm 5.24
intoxiqués	90.18 \pm 3.04	55.83 \pm 3.61	34.33 \pm 3.23	5.75 \pm 0.51	254.25 \pm 6.05

b). Deuxième Passage

Jour 7	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 1.27, 3ddl, p < 0.74	H = 1.84, 3ddl, p < 0.61	H = 1.34, 3ddl, p < 0.72	H = 3.27, 3ddl, p < 0.35	H = 2.19, 3ddl, p < 0.53
témoins	92.58 \pm 6.94	41.00 \pm 3.69	50.75 \pm 3.56	13.17 \pm 1.63	123.67 \pm 13.57
contrôles	96.08 \pm 7.54	46.75 \pm 2.90	50.17 \pm 5.42	13.92 \pm 1.87	146.67 \pm 11.02
restreints	86.46 \pm 7.80	40.82 \pm 4.83	45.64 \pm 3.42	10.36 \pm 1.02	140.09 \pm 14.68
intoxiqués	90.36 \pm 7.46	41.46 \pm 3.37	47.09 \pm 5.29	11.00 \pm 1.00	144.36 \pm 11.62

c.) Troisième Passage

Jour 13	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskal Wallis	H = 2.62, 3ddl, p < 0.45	H = 10.16, 3ddl, p < 0.017	H = 1.83, 3ddl, p < 0.61	H = 4.78, 3ddl, p < 0.19	H = 7.75, 3ddl, p < 0.05
témoins	91.00 ± 7.47	42.36 ± 3.31	48.64 ± 5.32	12.73 ± 1.69	148.70 ± 12.08
contrôles	93.64 ± 8.83	43.60 ± 4.20	50.00 ± 4.46	12.82 ± 1.86	147.72 ± 10.28
restreints	73.09 ± 8.38	31.09 ± 4.20	41.18 ± 5.23	8.72 ± 1.18	126.00 ± 12.60
intoxiqués	77.00 ± 9.02	26.80 * ± 3.75	43.82 ± 5.39	9.45 ± 1.32	100.50* ± 11.62

* différences significatives par rapport aux animaux témoins, contrôles et restreints (p<0.05).

2.6. Analyses sanguines

La description des variables dosées lors des analyses sanguines est résumée dans le tableau IV, les différences sont estimées au moyen d'une analyse de la variance suivie si nécessaire d'un test de Fischer pour la comparaison deux à deux des trois groupes de traitement.

Tableau IV
Description des variables
(m ± s.e.m.)

	contrôles	restreints	intoxiqués
Proteines	60 ± 1	61,167 ± 1,815	55,429 * / ** ± 0,841
Albumine	38,001 ± 0,652	37,644 ± 0,598	34,429 * / ** ± 0,824
α 1 globulines	3,423 ± 0,141	3,981 ± 0,260	2,710 * / ** ± 0,208
α 2 globulines	3,167 ± 0,132	3,951 * ± 0,316	3,799 ± 0,249
β globulines	11,376 ± 0,246	13,607 ± 0,501	11,323 * / ** ± 0,529
γ globulines	9,190 ± 1,237	3,202 * ± 0,187	3,336 ± 0,215
Albumine: ----- Globuline	1,416 ± 0,076	1,529 ± 0,046	1,646 ± 0,091
Créatinine	64,286 ± 1,149	54,833 * ± 2,007	58 ± 2,488
Urée	12,714 ± 0,660	13,767 ± 0,854	11,671 * / ** ± 0,498
Aide Urique	60,714 ± 4,508	41 ± 5,842	69 ± 22,366

* = différence significative par rapport au groupe contrôle

** = différence significative par rapport au groupe restreint

Tableau V
Résultats de l'analyse de la variance

variables	F (2,17)	probabilité	contrôles / Restreins	contrôles / intoxiqués	restreints / intoxiqués
Protéines	6,14	0,0098	0,662	2,7*	3,256**
Albumine	7,924	0,0037	0,351	3,647**	3,153**
α 1 globulines	9,61	0,0016	1,911	2,543*	4,354***
α 2 globulines	3,108	0,0707	2,307*	1,937	0,447
β globulines	8,344	0,003	3,54	0,0087	3,624**
γ globulines	20,138	0,0001	5,412***	5,507***	0,121
Albumine ----- Globuline	2,401	0,1207	1,036	2,191*	1,07
Urée	2,387	0,122	1,096	1,131	2,183*
Acide Urique	0,977	0,3966	0,966	0,422	1,372
Creatinine	5,952	0,011	3,354**	2,321*	1,124

* = Différence significative , $p < 0,05$

** = Différence significative , $p < 0,01$

*** = Différence significative , $p < 0,001$

Nous pouvons observer une diminution du taux d' α 1 globulines et des protéines totales chez les animaux intoxiqués, par rapport à ceux des animaux contrôles et restreints, une augmentation des α 2 globulines, une diminution des γ globulines et de l'albumine, par rapport aux animaux contrôles.

Ces observations, compte tenu du fait que les protéines de la phase inflammatoire n'ont montré aucune augmentation, laisse croire que les animaux intoxiqués ne présentent pas de syndrome inflammatoire. Il en résulterait plutôt un profil de gastro-entéropathie avec perte de protéines.

Effets D'une Intoxication Aluminique De 15 MG.KG⁻¹.J⁻¹ Sur Des Rates Nullipares

1. Matériel et méthode

Le protocole de réalisation de cette expérimentation est identique au précédent si ce n'est que l'intoxication aluminique est de 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (à partir d'une solution de Chlorure d'Aluminium à 112.5mM, les volumes administrés restent les mêmes.

Le groupe d'animaux témoins n'a plus été intégré dans l'expérimentation, les résultats de la première expérience nous ont montré qu'il n'existait pas de différences entre ces animaux et ceux du groupe contrôle.

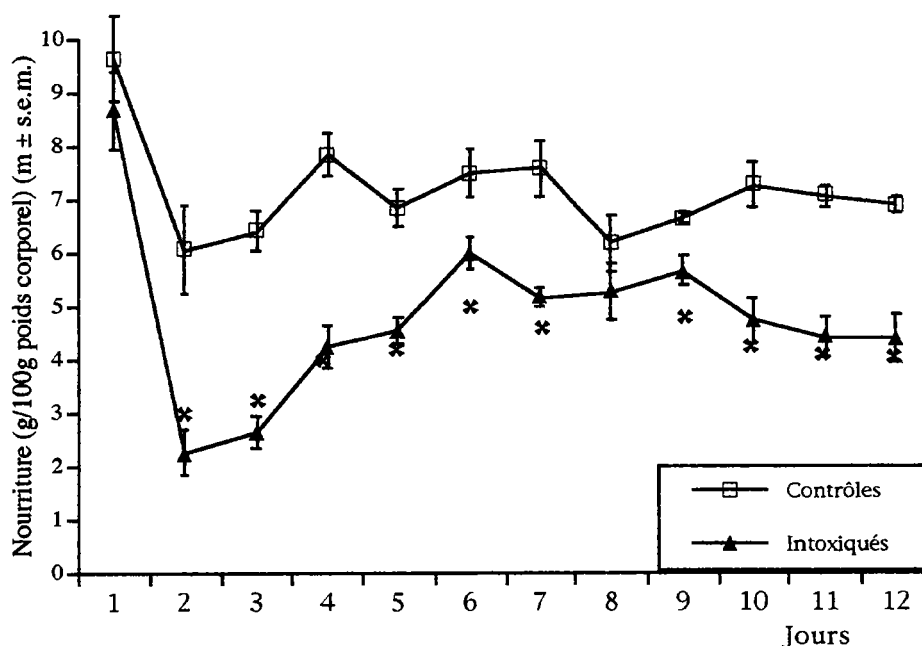
1.1. Traitements Toxicologiques.

Tableau VI
Traitements Toxicologiques

Nom du groupe	Nombre de rats	Traitement (12 jours)	Dose (mg.kg⁻¹.j⁻¹)	Volume (ml.kg⁻¹.j⁻¹)
contrôle	10	Saline	-	2
restreint	10	Saline	-	2
intoxiqué	10	Aluminium	15	2

2. Résultats

2.1. Consommation de nourriture.



* Significativement différent du groupe Contrôle ($p < 0.05$)

Figure 7 : Consommation de nourriture des animaux Contrôles et intoxiqués

La consommation de nourriture des animaux contrôles et intoxiqués diminue entre les jours 1 et 2, respectivement de 37 et de 75%.

Les animaux contrôles stabilisent ensuite leur consommation de nourriture jusqu'à la fin du traitement alors que celle des animaux intoxiqués augmente de 126%, par rapport à celle du jour 2, jusqu'au jour 6 puis rediminue lentement jusqu'au douzième jour.

La consommation de nourriture des animaux intoxiqués reste toutefois significativement inférieure à celle des animaux contrôles tout au long du traitement. La consommation moyenne des animaux lors de l'expérience a été de $7.2 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ pour les animaux contrôles et de $4.8 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ pour les animaux intoxiqués.

2.2. Evolution du poids des animaux

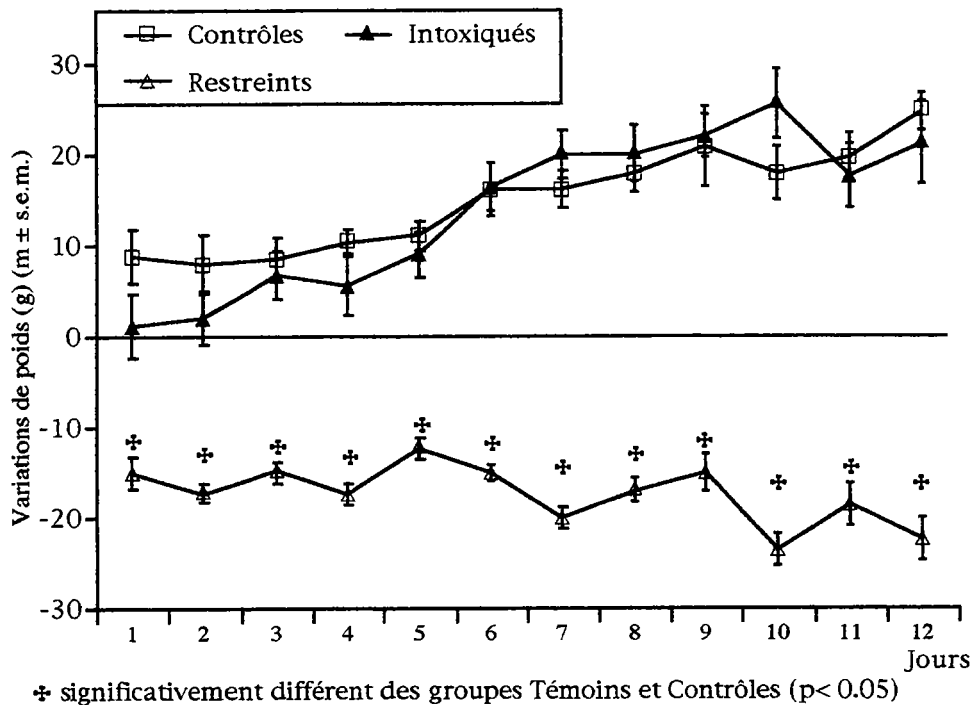
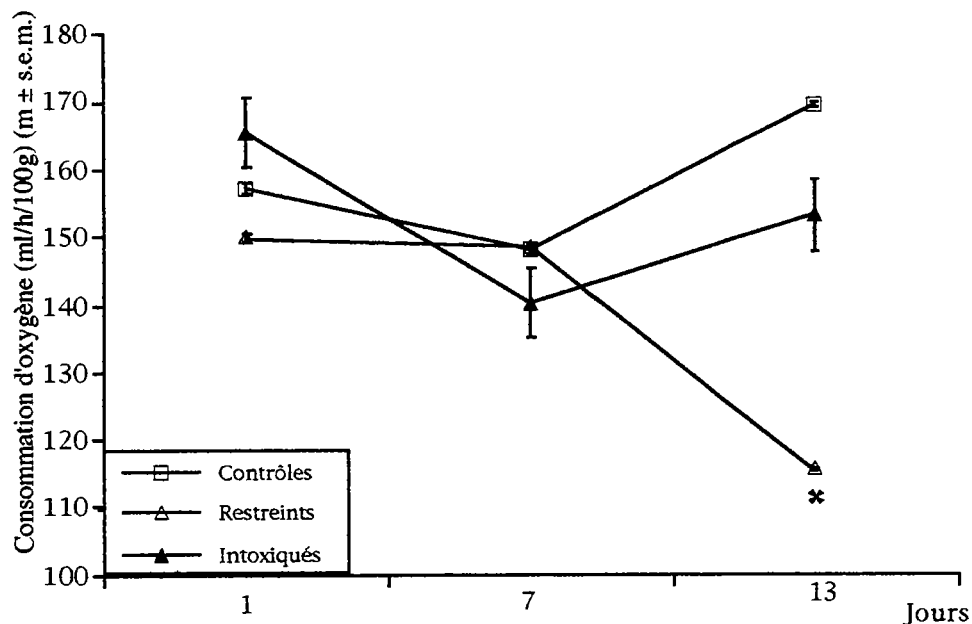


Figure 8 : Evolution du poids des animaux

Il n'existe pas de différence significative entre les prises de poids des animaux contrôles et celles des animaux intoxiqués. Les animaux restreints, après une chute de leur masse corporelle de près de 10%, se stabilisent à ce niveau jusqu'au douzième jour. Le poids des animaux restreints reste toutefois significativement différent de celui des animaux contrôles et intoxiqués.

- **Remarque :** Il est intéressant de noter que les animaux intoxiqués à raison de $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ont une consommation de nourriture identique à celle des animaux intoxiqués à $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ mais que leur courbe de poids est sensiblement plus proche de celle des animaux contrôles que ne l'est celle des animaux intoxiqués à $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Il semblerait que l'assimilation des éléments nutritifs du bol alimentaire soit plus complète, et que le péristaltisme intestinal soit diminué de manière dose-dépendante par le chlorure d'aluminium.

2.3. Évolution de la consommation d'oxygène



* Significativement différent des groupes Contrôles et Intoxiqués ($p < 0.05$)

Figure 9 : Consommation d'oxygène des animaux

Lors des deux premières mesures, il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes d'animaux. A la troisième mesure, il apparaît une chute significative de la consommation d'oxygène des animaux restreints (-25%) par rapport à celle des animaux contrôles et intoxiqués.

2.4. Résultats du test du double compartiment

On peut observer une diminution significative de l'activité des animaux intoxiqués en comparaison des résultats obtenus chez le groupe contrôles lors du deuxième passage (Tableau VIIb.), le nombre total de cases parcourues (Cases T), le nombre de cases parcourues dans le premier ainsi que dans le second compartiment (Cases1 et Cases 2) et l'alternance sont significativement inférieurs chez les animaux intoxiqués (U' Mann-Whitney = 94, $p < 0.001$, U' Mann-Whitney = 80, $p < 0.025$, U' Mann-Whitney = 99.5, $p < 0.0005$, U' Mann-Whitney = 91, $p < 0.002$, respectivement).

Une seule différence est observée entre les groupes intoxiqués et restreints, c'est le nombre de cases parcourues dans le second compartiment (Cases 2) (U' Mann-Whitney = 91.5, $p < 0.02$).

Lors du Troisième passage (Tableau VIIc.), les mêmes différences sont observées entre les groupes intoxiqués et contrôles.

Le nombre de cases parcourues dans le second compartiment n'est plus différent entre les groupes restreints et intoxiqués.

Tableau VII

Résultats du Test du double compartiment. (moyenne \pm s.e.m.)

a.) Premier Passage

Jour 1	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 2.73, 2ddl, $p < 0.26$	H = 0.22, 2ddl, $p < 0.89$	H = 0.8, 2ddl, $p < 0.66$	H = 0.63, 2ddl, $p < 0.73$	H = 3.46, 2ddl, $p < 0.177$
contrôles	60.60 ± 8.92	45.20 ± 4.67	15.40 ± 4.69	3.40 ± 1.23	308.60 ± 15.09
restreints	66.80 ± 7.82	48.40 ± 5.24	18.10 ± 4.33	2.60 ± 0.62	271.40 ± 20.53
intoxiqués	73.67 ± 4.91	47.44 ± 3.77	19.22 ± 4.43	3.67 ± 0.93	291.11 ± 14.94

b.) Deuxième Passage

Jour 7	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 10.6, 2ddl, $p < 0.005$	H = 5.21, 2ddl, $p < 0.07$	H = 13.68, 2ddl, $p < 0.001$	H = 7.92, 2ddl, $p < 0.02$	H = 4.72, 3ddl, $p < 0.09$
contrôles	106.00 ± 5.42	47.30 ± 2.85	60.90 ± 4.54	10.50 ± 0.93	116.50 ± 8.56
restreints	84.00 ± 11.83	34.40 ± 6.30	49.60 ± 7.12	10.00** ± 2.03	100.60 ± 15.27
intoxiqués	57.70* ± 9.18	32.50* ± 5.32	25.20* ± 4.04	6.20* ± 0.86	161.20 ± 26.917

c.) Troisième Passage

Jour 13	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 8.51, 2ddl, $p < 0.014$	H = 3.91, 2ddl, $p < 0.15$	H = 8.85, 2ddl, $p < 0.012$	H = 8.07, 2ddl, $p < 0.02$	H = 0.38, 3ddl, $p < 0.83$
contrôles	87.33 ± 9.30	40.00 ± 5.57	49.56 ± 5.45	11.00 ± 1.53	94.56 ± 14.36
restreints	62.77 ± 12.32	29.88 ± 4.83	35.00 ± 7.98	7.56 ± 1.87	123.78 ± 32.63
intoxiqués	42.70* ± 6.99	25.10* ± 6.95	22.60* ± 4.40	4.70* ± 0.88	141.00 ± 35.57

* Significativement différent du groupe contrôles ($p < 0.05$).

** Significativement différent du groupe restreints ($p < 0.05$).

2.5. Analyses sanguines

Les descriptions et les analyses statistiques sont résumées dans les tableaux VIII et IX.

Les résultats obtenus après intoxication aluminique à $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ correspondent à ceux obtenus précédemment. Les différences sont plus marquées mais ne laissent pas supposer un état inflammatoire par contre les différences par rapport aux animaux restreints se sont amplifiées.

Tableau VIII
Description des variables ($m \pm \text{s.e.m.}$)

	contrôles	restreints	intoxiqués
Proteines	66,3 ± 0,539	63,333 ± 1,116	52,714 * / ** ± 2,135
Albumine	45,542 ± 1,150	41,320 ± 0,838	34,917 * / ** ± 3,191
α 1 globulines	4,250 ± 0,346	4,767 ± 0,316	3,276 ± 0,923
α 2 globulines	2,704 ± 0,171	2,262 ± 0,350	3,779 ± 0,943
β globulines	10,257 ± 0,254	9,472 ± 0,222	7,942 * / ** ± 0,222
γ globulines	3,746 ± 0,186	5,467 * ± 0,471	2,624 * / ** ± 0,274
Albumine:	2,185 ±	1,862 ±	2,176 ±
----- Globuline	0,072 ±	0,078 ±	0,297 ±
Créatinine	56,1 ± 1,418	60 ± 1,897	52,714 * ± 1,392
Urée	6,780 ± 0,368	8,050 ± 0,442	6,129 ± 1,088
Aide Urique	74,8 ± 10,623	77,333 ± 7,749	131 * / ** ± 15,529

* = différence significative par rapport au groupe contrôle

** = différence significative par rapport au groupe restreint

Tableau IX
résultats de l'analyse de la variance

variables	F (2,17)	probabilité	contrôles / Restreints	contrôles / intoxiqués	restreints / intoxiqués
Protéines	19,625	0,0004	1,28	6,142***	4,253***
Albumine	8,189	0,0025	1,535	4,046***	2,16*
α1 globulines	1,544	0,238	0,637	1,256	1,703
α2 globulines	1,327	0,2875	0,055	1,476	1,359
β globulines	11,205	0,0005	1,528	4,721***	2,763*
γ globulines	20,343	0,0001	4,144***	2,831*	6,354***
Albumine ---- Globuline	1,041	0,3716	1,34	0,35	1,213
Urée	1,806	0,1901	1,336	0,718	1,816
Acide Urique	6,742	0,0058	0,148	3,492**	2,903**
Creatinine	4,631	0,0222	1,755	1,597	3,043**

* = Différence significative, $p < 0,05$

* * * = Différence significative, $p < 0,001$

3. Conclusion

Le profil des courbes de consommation de nourriture ainsi que celle de la prise de poids est sensiblement identique à celui obtenu avec une intoxication à $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'aluminium.

Les consommations de nourriture ne sont pas différentes de celles des animaux intoxiqués à $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Par contre, les animaux prennent du poids de la même façon que les animaux contrôles et ceci tout au long de l'intoxication alors qu'à $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, les animaux intoxiqués présentaient un retard pondéral qui n'était pas récupéré.

Les consommations d'oxygène sont identiques entre les animaux intoxiqués et contrôles. Les animaux restreints, comme lors de l'intoxication à $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ présentent une consommation de nourriture significativement inférieure à celle des deux autres groupes le 13^e jour de l'expérience. Ce qui correspond aux résultats obtenus avec $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Lors du test du double compartiment, les différences apparaissent dès le second test, les animaux intoxiqués sont moins actifs que les animaux non intoxiqués, les résultats laissent à penser qu'une activité dose dépendante pourrait être envisagée.

Les études menées par Muller et coll. (1990, 1991, 1992) concernaient des femelles en période de lactation, pour des études sur les jeunés.

Nous avons réitéré les expériences précédentes sur des femelles en lactation afin d'évaluer l'incidence d'une intoxication à $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sur des animaux dans une condition physiologique différente.

EVALUATION DES EFFETS D'UNE INTOXICATION ALUMINIQUE
DE 10 MG.KG⁻¹.J⁻¹ SUR DES RATES EN LACTATION

1. Matériel et méthode

Le protocole de réalisation de cette expérimentation est identique au précédent si ce n'est que l'intoxication aluminique est de 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (à partir d'une solution de Chlorure d'Aluminium à 75mM, les volumes administrés restent les mêmes. (Tableau. X)

1.1. Reproduction des rates

Le cycle sexuel de la rate comprend quatre phases :

→ Proœstrus	d'une durée de	24h
→ Oestrus	-----	13 à 16h
→ Postœstrus	-----	12 à 20h
→ Dioestrus	-----	24 à 48h

Le rapprochement sexuel n'est possible que pendant la phase d'oestrus soit 1 jour sur 4, en outre la femelle n'accepte le mâle que si elle est fécondable.

Par conséquent, quatre femelles sont mises en contact avec un mâle et leur comportement est observé pendant une période de 45 min maximum, si après cette période aucun contact n'est remarqué, les femelles sont remplacées par d'autres et ceci jusqu'à avoir le nombre voulu de femelles fécondées.

Le comportement de la femelle réceptive en présence d'un mâle est très spécifique. On peut observer que la femelle réduit considérablement sa motricité et se déplace par petits bonds, ses oreilles entrent en vibration et elle présente une lordose dorsale lors de la monte.

Les quatre phénomènes observés plusieurs fois de suite, la femelle en question est laissée seule avec le mâle pendant 24 h.

Les femelles non réceptives sont remises en commun et l'opération est répétée le lendemain.

Une fois fécondées les rates sont réparties individuellement dans une cage et du coton est mis à leur disposition pour la confection du nid.

Le jour de l'accouplement est noté Jour 0 de la gestation.

Le protocole de reproduction est échelonné sur 7 jours compte tenu des contraintes existantes dans la suite de l'expérience : mesures des consommations d'O₂ limitées à 8 par jour et décalage entre les animaux intoxiqués et les animaux restreints.

Compte tenu du fait que chaque rapprochement entre une femelle et un mâle n'aboutira pas à une fécondation, que chaque fécondation n'arrivera pas systématiquement à terme et que chaque portée doit contenir 8 individus au minimum, pour arriver à avoir trois groupes de femelles gestantes (36 animaux), il a été nécessaire de partir d'une population de 80 femelles nullipares et de 6 mâles reproducteurs.

1.2. Traitements Toxicologiques.

Tableau X
Traitements Toxicologiques.

Nom du groupe	Nombre de rats	Traitement (12 jours)	Dose (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Volume (ml.kg ⁻¹ .j ⁻¹)
contrôle	12	Saline	-	2
restreint	12	Saline	-	2
intoxiqué	12	Aluminium	10	2

2. Résultats

2.1. Consommation de nourriture.

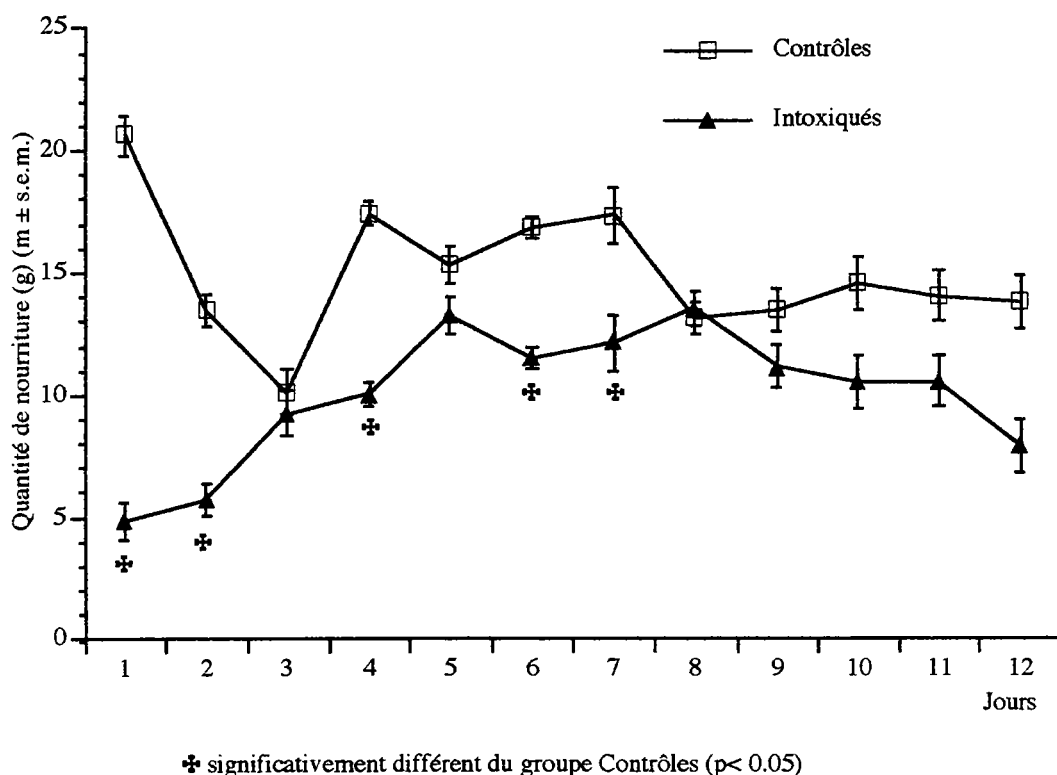


Figure 10 : Consommation de nourriture des animaux contrôles et intoxiqués

Le premier jour des mesures correspond au premier jour post-parturition et au premier jour de traitement.

La différence entre la consommation de nourriture des animaux intoxiqués et celle des animaux contrôles, est significative à cinq reprises au cours des sept premiers jours de traitement. Cette différence s'amenuise pour ne plus être significative après le jour 8 tout en présentant une évolution d'allure différente.

2.2. Evolution du poids des animaux

2.2.1. Evolution du poids des mères

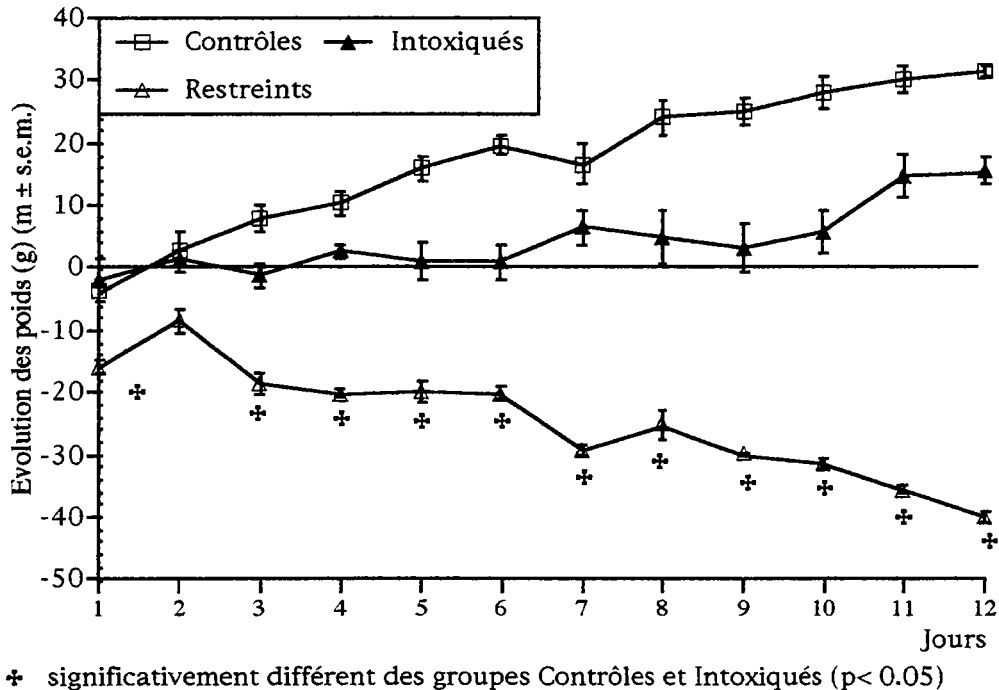


Figure 11 : Evolution du poids des rates

Nous pouvons observer ici une évolution du poids des mères qui est d'allure similaire à celle obtenue lors des intoxications des animaux nullipares ; mais dans ce cas, les animaux intoxiqués suivent dans leur évolution pondérale les animaux contrôles, sans à aucun moment durant les douze jours, montrer une différence significative.

Les animaux restreints perdent du poids tout le long de l'expérience.

Le troisième jour les animaux contrôles présentent une diminution de prise alimentaire qui n'est pas expliquée, tout les animaux du groupe ont le même profil de consommation, la dispersion de la distribution est normale.

Les consommations de nourriture des femelles en période de lactation sont quasiment multipliées par deux par rapport aux mêmes animaux nullipares.

Les prises de poids ne sont pas influencées par cette quantité de nourriture exagérée, la nourriture ingérée est donc entièrement utilisée, pour la récupération des mères après leur mise bas ainsi que pour la croissance des jeunes.

Les animaux restreints par contre perdent du poids tout au long des douze jours de traitement alors que lors des expériences précédentes, ils se maintenaient à un niveau de base sans déprimer.

2.2.2. Evolution du poids des portées

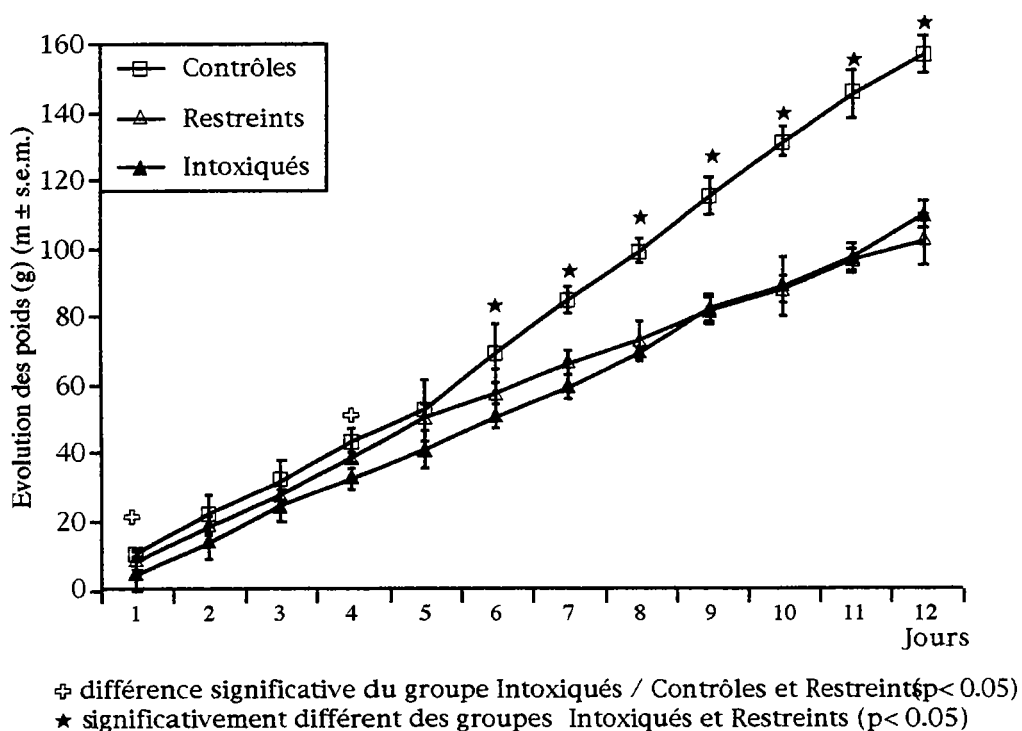


Figure 12 : Evolution du poids des animaux des portées

Dans les trois groupes nous pouvons observer une augmentation progressive des poids au cours du traitement.

Des différences significatives entre les groupes restreints d'une part et contrôles d'autre part apparaissent à partir du 6^e jour et le restent jusqu'au dernier jour de l'expérience.

Les animaux intoxiqués suivent strictement l'évolution de poids des animaux restreint, cependant, au jours 1 et 4 la prise de poids des animaux intoxiqués est significativement inférieure à celle des animaux contrôles et restreints. L'intoxication aluminique semble influencer la prise de nourriture des jeunes. Les jeunes animaux subissent la sous-nutrition des mères, les différences qui ne sont pas observées chez les mères intoxiquées par rapport aux animaux contrôles apparaissent chez les jeunes animaux qui pâtissent de la sous nutrition des mères.

2.3. Evolution de la consommation d'oxygène

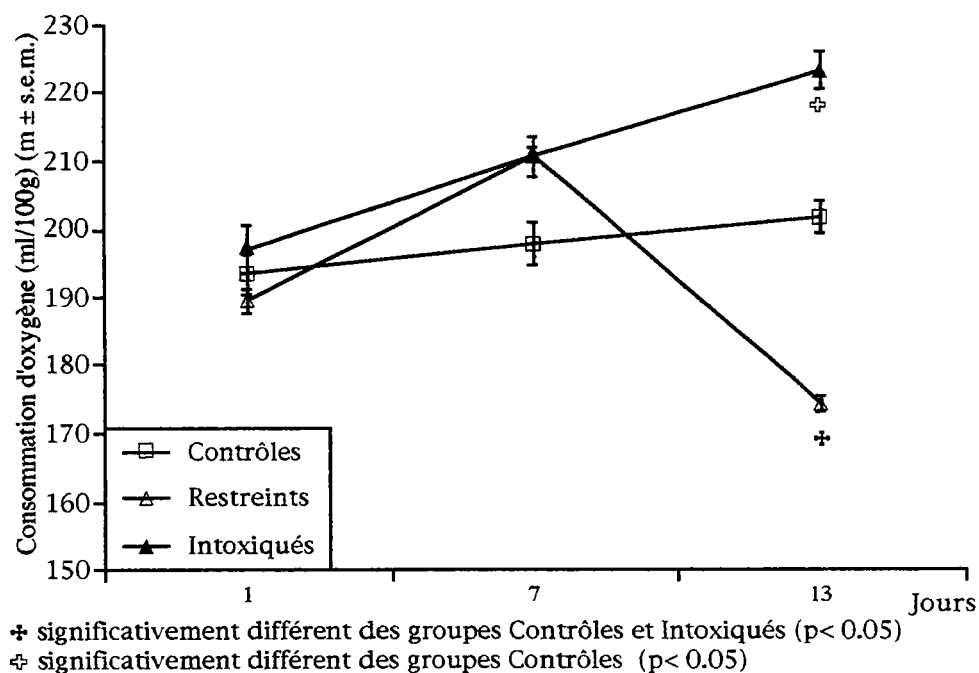


Figure 13 : Consommation d'oxygène des animaux

La consommation d'oxygène des animaux contrôles augmente de 2 % par période de 7 jours soit entre 2 mesures consécutives.

L'évolution se fait de la même façon progressive chez les animaux intoxiqués, mais par augmentation de 6% de la valeur initiale par période de 7 jours, donc trois fois plus que chez les animaux témoins.

Chez les animaux restreints, on peut observer une augmentation d'environ 10% durant les 7 premiers jours de l'expérience puis, ensuite une chute importante (17%) de la consommation d'oxygène.

Au jour de la première mesure, on peut observer une très faible différence entre les trois lots d'animaux. La variabilité est ici de 4% alors que les écart types des moyennes des trois lots sont de 10%. Les trois lots, au jour 1 peuvent être considérés comme issus de la même population. Les animaux, à cette première mesure n'ont subi aucun traitement et aucune manipulation si ce n'est la répartition dans les différentes cages ; la population d'origine est donc homogène.

Au 7^e jour de l'expérience, malgré une variation des volumes d'oxygène consommés dans les trois cas, il n'existe pas de différence significative.

Cette différence va apparaître seulement au moment de la troisième mesure, après 13 jours de traitement mais non pas entre les lots contrôles et intoxiqués mais entre les lots contrôles et restreints d'une part et les lots restreints et intoxiqués d'autre part.

2.4. Résultats du test du double compartiment (Tab. XI).

Lors du premier passage, on peut observer des différences significatives entre les groupes pour trois variables : le nombre de cases parcourues dans le premier compartiment, différence entre les groupes intoxiqués et restreints, le nombre de cases parcourues dans le second compartiment et le nombre d'alternances, différence entre les animaux contrôles et ceux des deux autres groupes. Ces différences apparaissant dès la première mesure alors que les animaux n'ont subi aucun traitement, il est difficile de les prendre en compte lors des passages suivants quant à une quelconque influence du traitement aluminique sur le comportement des animaux.

Lors du deuxième passage, les différences concernant le nombre de cases parcourues dans le premier compartiment entre les groupes intoxiqués et restreints et le nombre d'alternances entre les animaux contrôles et les animaux des deux autres groupes n'apparaissent plus, mais une différence significative apparaît entre les groupes contrôles et restreints quant au nombre de cases parcourues dans le second compartiment .

Lors du troisième passage, il apparaît des différences significatives entre les animaux intoxiqués et restreints pour les paramètres suivants : Nombre total de cases parcourues, Nombre de cases parcourues dans le second compartiment et Nombre d'alternances, ces différences n'apparaissant qu'au troisième passage, après 12 jours d'intoxication, il est raisonnable de les imputer au traitement aluminique puisqu'elles se sont installées entre les deuxième et troisième passages.

Tableau XIRésultats du test du double compartiment (moyenne \pm s.e.m.)**a.) Premier passage**

Jour 1	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 3.58, 2ddl, p < 0.17	H = 6.83, 2ddl, p < 0.03	H = 10.69, 2ddl, p < 0.005	H = 5.69, 2ddl, p < 0.05	H = 2.11, 2ddl, p < 0.34
contrôles	72.00 \pm 5.33	25.67 \pm 3.02	46.33 \pm 3.27	10.67 \pm 0.99	161.5 \pm 11.14
restreints	65.3 \pm 5.36	35.17 \pm 4.89	27.50* \pm 2.72	7.00* \pm 1.08	196.17 \pm 19.32
intoxiqués	55.83 \pm 6.45	21.00*** \pm 2.86	34.00* \pm 4.14	7.5* \pm 0.86	200.33 \pm 21.35

* Différences significatives avec les animaux contrôles (p < 0.05)

*** Différences significatives avec les animaux restreints (p < 0.05)

b.) Deuxième passage

Jour 7	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 4.88, 2ddl, p < 0.09	H = 0.13, 2ddl, p < 0.94	H = 9.97, 2ddl, p < 0.007	H = 2.73, 2ddl, p < 0.26	H = 3.96, 2ddl, p < 0.14
contrôles	52.58 \pm 4.76	23.25 \pm 2.44	29.33 \pm 3.22	6.583 \pm 0.82	168.08 \pm 23.60
restreints	55.58 \pm 4.13	23.83 \pm 3.05	31.417 \pm 2.12	7.083 \pm 0.67	115.58 \pm 12.32
intoxiqués	45.33 \pm 3.15	24.42 \pm 2.27	20.83** \pm 4.54	5.50 \pm 0.80	157.5 \pm 24.94

** Différences significatives avec les animaux contrôles et restreints (p < 0.05)

c.) Troisième passage

Jour 13	Cases T	Cases 1	Cases 2	Alternance	T1
kruskall Wallis	H = 7.96, 2ddl, p < 0.02	H = 2.76, 2ddl, p < 0.26	H = 10.1, 2ddl, p < 0.006	H = 5.3, 2ddl, p < 0.07	H = 2.09, 2ddl, p < 0.35
contrôles	60.08 \pm 5.09	28.92 \pm 5.57	31.17 \pm 3.26	7.91 \pm 0.95	138.67 \pm 19.8
restreints	71.17 \pm 7.75	30.50 \pm 4.18	39.80 \pm 3.69	9.67 \pm 1.45	116.17 \pm 16.64
intoxiqués	44.00*** \pm 5.41	21.25 \pm 3.39	22.75*** \pm 2.95	6.08*** \pm 0.69	164.33 \pm 27.13

*** Différences significatives avec les animaux restreints (p < 0.05)

Lors des passages du test du double compartiment, les animaux intoxiqués avaient un comportement différent des animaux des autres groupes, leur comportement exploratoire ainsi que leur comportement moteur, qui ne présentent pas de différences avec les autres groupes étaient effectués au début de la séance et dans le premier compartiment. Après être entré dans le second compartiment, les animaux se déplaçaient peu et restaient prostrés dans les cases situées entre l'escalier et la paroi de séparation.

Ces différences n'apparaissent pas dans les analyses statistiques mais laissent penser que l'intoxication entraîne une modification du comportement des animaux.

DISCUSSION - CONCLUSION

Ces deux études, sur des femelles nullipares démontrent qu'une intoxication aluminique entraîne une réduction significative de la consommation de nourriture qui est plus importante avec 15 qu'avec 10 mg Al. Cette diminution de la quantité de nourriture absorbée a aussi été observée chez le rat mâle adulte après administration de sels d'aluminium par injection i.p.(Cherroret et coll., 1996) ou par gavage intragastrique (Cherroret et coll., 1994). Elle peut être attribuée à l'aluminium car une administration i.p. de NaCl (le sodium étant à la même concentration que l'aluminium) durant 7 jours consécutifs ne réduit pas la quantité de nourriture absorbée (Muller et coll. résultats non publiés). La réduction de quantité de nourriture absorbée, associée à un retard de prise de poids à été aussi observée lors de l'intoxication à 10 mg. La perte de poids des femelles du groupe restreint est beaucoup plus importante que celle du groupe intoxiqués, ce phénomène peut être expliqué par une atteinte de l'absorption intestinale, en effet les composés aluminiques sont connus pour entraîner une diminution du péristaltisme intestinal (Hava et coll., 1973) et retarder la vidange gastrique chez le rat et chez l'homme (Hurwitz et coll., 1976). L'effet bénéfique de ces modifications physiologiques était connu dans les années 60, époque où des compléments alimentaires à base de craie (bentonites et kaolinites) était utilisés pour l'élevage de poulets (Almquist et coll., 1967; Quisenberry et coll., 1968). Ces compléments permettaient une diminution de la ration alimentaire des animaux (un bénéfice pécunier) tout en augmentant les rendements de croissance.

Comme les zéolithes contiennent des quantités non négligeables d'aluminium, il est possible que nos résultats correspondent aux effets de l'aluminium, d'autant plus que les animaux intoxiqués à 15 mg d'aluminium présentent une prise de poids plus conséquente que les animaux intoxiqués à 10 mg.

La diminution de vitesse de transit intestinal chez les rats intoxiqués peut expliquer que les consommations d'oxygène soient identiques à celles des animaux contrôles. De la même façon, lors des tests du double compartiment, on peut observer que les animaux intoxiqués ont une diminution d'activité, associée à une diminution du temps passé dans le premier compartiment, par rapport aux animaux des autres groupes. Les performances des animaux restreints se situent entre celles des animaux intoxiqués d'une part et contrôle d'autre part, sans pour autant que la différences en soit significative.

Les effets de l'intoxication aluminique s'additionneraient à ceux de la sous nutrition.

Outre les effets physiologiques observés lors de ces expériences, les animaux intoxiqués présentaient une modification de comportement non quantifiable à travers le test employé, il nous a semblé intéressant de programmer une étude comportementale portant sur les capacités d'orientation et d'apprentissage des animaux suite à une intoxication aluminique de 10 mg Al.kg^{-1} pendant 12 jours; 15 mg permettraient certainement une meilleure évaluation des modifications induite par l'aluminium mais à cette dose, il semble que les animaux soient trop atteints physiquement et que les comportements étudiés risquent d'être masqués par la déficience de leurs performances physiques.

DEUXIEME PARTIE :

**Etude des l'effets d'une intoxication au Chlorure d'Aluminium
sur les capacités d'apprentissage chez le Rat Wistar.**

INTRODUCTION

Le but de cette partie est d'évaluer des dysfonctionnements, pouvant apparaître suite à l'application d'un traitement expérimental, des processus d'apprentissage et de mémorisation, d'ordre temporel et spatial, à travers différentes situations expérimentales chez l'animal.

Ainsi les tests ont pour but de faire apparaître des stratégies adaptatives et de résolution de problèmes.

Les critères retenus sont tous d'ordre motivationnel dans le sens où ils présentent des intérêts et des buts différents pour l'animal, en faisant intervenir les capacités d'exploration, de réaction à un stimulus aversif (la luminosité) ou appétitif, qui mettent en jeu des actes moteurs différents comme la locomotion, la manipulation ou la natation. L'évaluation des capacités de mémorisation chez l'animal présente des difficultés qui n'existent pas en clinique. L'homme est capable de répondre à des questionnaires détaillés et ainsi les tests de mémoire sont universellement accessibles, à travers des représentations, écrites ou picturales, de problèmes. L'homme, vis-à-vis de l'animal se trouve dépourvu de moyens concrets d'évaluation de ses capacités mnésiques, il va donc falloir réussir à motiver l'animal pour une tâche qu'il aura à apprendre, mais aussi varier suffisamment les problèmes pour réussir à englober les différentes composantes de la mémoire.

Les tests d'évitement lumineux et de la boîte de Skinner sont mis en oeuvre dans le but d'évaluer un apprentissage temporel qui nécessite l'intervention d'une mémoire de travail mais également celle d'une mémoire de référence qui se basent sur l'adéquation du temps expérimental et du temps considéré en tant que référant propre à l'animal, où la représentation que se fait l'animal de son environnement est différente de celle que se fait l'expérimentateur. Dans les deux tests, le même acte moteur est mis en jeu mais la motivation de l'animal est différente.

Les trois autres tests (alternance spontanée, piscine de Morris et labyrinthe de Olton) sont des tâches de labyrinthe, où l'orientation spatiale est prépondérante.

Dans ces tests; il existe deux actes moteurs différents, et deux motivations différentes.

L'animal réalise un apprentissage des conditions environnementales internes et externes au dispositif expérimental. Ces informations sont stockées et disponibles en mémoire de référence de telle sorte que chaque essai, en situation de test, permet une amélioration ou une réactualisation du schéma représentationnel du dispositif (par comparaison) grâce à la mémoire de travail, qui elle même réutilise les données en retour et dont la finalité globale est de permettre l'appropriation et l'adaptation des comportements.

L'utilisation de l'aluminium, en tant que substance toxique, implique l'existence de critères différenciateurs biologiques et comportementaux entre les individus, qu'il est nécessaire d'évaluer.

Cependant, pour rendre compte de cette recherche et de ses résultats, il importe de décrire et de définir dans son intégralité la méthodologie qui est mise en oeuvre ici. Cette étude est réalisée sur une période de 5 mois dont la présentation rapportée ci-après respecte l'ordre chronologique de passage des tests évoqués.

MATERIEL ET METHODE

1. Animaux

Soixante rats femelles nullipares de souche Wistar (Iffa Credo, 69 - L'Arbresle, France) pesant 220 ± 20 g au début des expérimentations ont été utilisés.

Les animaux ont été stabulés à quatre par cage (48 x 28 x 15cm) dans une animalerie, à une température de $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Le cycle de lumière-obscurité a été de 12/12 heures (extinction de la lumière à 9h00). Les rats ont disposé d'eau et de nourriture standard (croquettes M25, Ets Piètrement, 77-Provins, France) *ad libitum*.

Après une période d'habitation de 7 jours après leur arrivée, les rats ont été pesés, identifiés et répartis aux hasard en 3 groupes de traitement (n = 20).

- Groupe d'animaux contrôles
- Groupe d'animaux intoxiqués
- Groupe d'animaux restreints de même que lors des expériences précédentes, ce groupe d'animaux Resteints nutritivement a été associé aux autre groupes.

2. Traitements toxicologiques (Tableau XII)

Le chlorure d'aluminium ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Sigma, France) a été dissous dans de la solution saline à 0.9% (Meram, France). La solution de chlorure d'aluminium a été préparée de manière à injecter des quantités d'aluminium de $10 \text{ mg kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (75mM). Le produit a été préparé juste avant l'administration et injecté par voie intra-péritonéale chaque jour à la même heure pendant 12 jours.

Les solutions de chlorure d'aluminium présentant un pH situé entre 3 et 4, la solution saline a été amenée à ce pH par adjonction de HCl 1M.

Les groupes contrôles, intoxiqués et restreints reçoivent chaque jour, à 18 heure une injection intra-péritonéale. Les animaux contrôles et restreints sont traités avec la solution de NaCl 0.9%, pH 3.25 à raison de 2 ml.kg⁻¹; les animaux intoxiqués, avec la solution d'AlCl₃, 75mM, NaCl 0.9%, à raison de 2ml.kg⁻¹.

Tableau XII
Traitements Toxicologiques.

Nom du groupe	Nombre de rats	Traitement (12 jours)	Dose (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Volume (ml.kg ⁻¹ .j ⁻¹)
contrôle	20	Saline	-	2
restreint	20	Saline	-	2
intoxiqué	20	Aluminium	10	2

3. Procédures

3.1. Poids des animaux et quantité de nourriture consommée.

Les poids des animaux ainsi que la quantité de nourriture consommée sont relevés chaque jour, en début de cycle d'activité des animaux.

3.2. Analyses sanguines

En plus des analyses sanguines destinées à évaluer le profil inflammatoire des animaux, des dosages d'aluminium ont été effectués dans quelques organes fixant spécifiquement le métal. Le prélèvement des organes (encéphale, fémur, foie, rate) est réalisé post-mortem, immédiatement après un prélèvement sanguin. Après que les organes ont été pesés, les dosages d'aluminium, de 24 rats (8 de chaque groupe), sont réalisés au Laboratoire de Chimie Générale de la Faculté de Médecine de Nancy.

3.3. Tests Comportementaux

3.3.1. *Test d'alternance spontanée* (Figure 6.)

Le comportement d'alternance spontanée (A.S.) est la tendance innée qu'ont la plupart des mammifères à alterner leur choix d'entrée dans les compartiments d'arrivée (bras) d'un labyrinthe en T au cours d'essais successifs (Dember et Fowler, 1958; Douglas, 1966, 1967).

Ce comportement a été attribué à un système motivationnel intrinsèque d'investigation ou de curiosité (Berlyne, 1960; Fowler, 1965).

Toute théorie de l'alternance doit postuler l'existence, au deuxième essai, d'une trace mnésique correspondant aux informations recues lors du premier essai (Douglas, 1975).

3.3.1.1. Procédure

Le dispositif expérimental consiste en un labyrinthe en T constitué d'une allée centrale de dimensions 35 x 13 x 14 et de deux branches, orientées à 90° par rapport à l'allée centrale, de dimensions 17 x 13 x 14. La face supérieure de l'ensemble du dispositif est recouverte de Plexiglas permettant l'enregistrement vidéo de l'expérience.

A chaque extrémité, on place un compartiment de dimensions 17 x 13 x 14 qui peut être fermé par une porte guillotine. L'animal placé dans le compartiment numéro 1 va explorer une des deux branches qui lui sont proposées, soit celle de droite, soit celle de gauche.

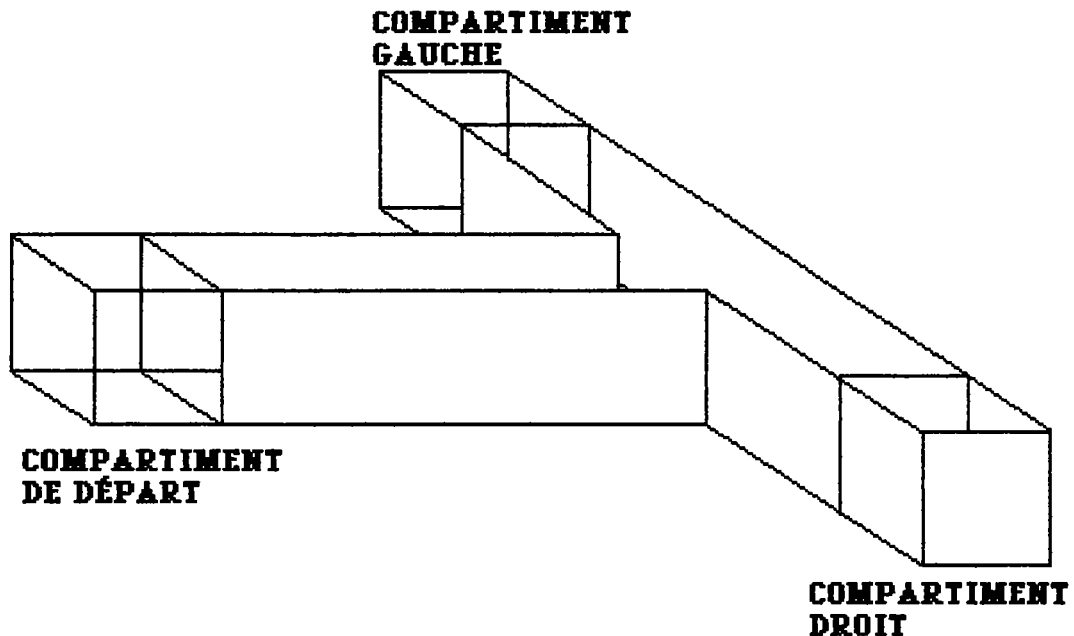


Figure 1 : Dispositif du labyrinthe en T

Un essai est composé de deux phases, une phase d'apprentissage qui va déterminer l'orientation de l'animal et une phase dite de test, qui se termine lorsque l'animal pénètre soit dans le compartiment gauche soit dans le compartiment droit. Cinq minutes sont imparties à l'animal lors des deux phases, qu'il ait atteint un des compartiments d'arrivée ou non.

Dès que l'animal est dans un des compartiments, la porte guillotine de celui-ci est refermée. On intervertit le compartiment d'arrivée avec le compartiment de départ afin de limiter les manipulations de l'animal pendant l'essai. La seconde phase de l'essai peut alors débuter.

- 1^{er} protocole

Les deux phases de l'essai sont réalisées consécutivement, sans intervalle de temps entre les deux passages.

- 2^{ème} protocole

On réalise l'essai en introduisant un intervalle de temps de 30 secondes entre la première et la seconde phase.

- 3^{ème} protocole

Dans cet essai, l'intervalle de temps, entre les deux phases, est de 5 minutes.

Les variables retenues pour chaque phase des différents protocoles sont :

- **Latence:** Le temps de latence de sortie du compartiment de départ
- **Temps:** Le temps de parcours du labyrinthe correspondant à la sortie du compartiment de départ et à l'entrée dans un compartiment d'arrivée
- **Côté:** Le choix du compartiment d'arrivée qui va constituer une variable dichotomique (Droite ou Gauche).
- **Réussite:** Qui découle directement de la variable précédente, la Réussite sera effective (=1) si et seulement si l'animal alterne lors du test.

Ce test va faire appel à la motivation de l'animal à aller explorer un environnement inconnu (certains animaux peuvent ne pas émerger du compartiment de départ), et à une certaine capacité de mémorisation de l'organisation spatiale du labyrinthe.

3.3.2. *Test d'évitement lumineux* (Figure 15)

Le rat est un animal nocturne qui va, dans une pièce éclairée, rechercher spontanément à se réfugier dans les endroits sombres et se déplacer dans les zones d'ombre en longeant les murs par exemple, le rat ne traversera jamais un endroit en pleine lumière. Ainsi ce test, basé sur l'aversion de cet animal pour les fortes luminosités, va permettre de mesurer les capacités d'apprentissage de l'animal, confronté à un stimulus lumineux de forte intensité.

L'animal va être confronté à une situation dans laquelle il peut agir, par l'intermédiaire d'un levier sur le stimulus aversif.

Les enregistrements vidéoscopiques de la situation vont permettre d'évaluer les capacités d'apprentissage des animaux, ainsi que leur pouvoir discriminatoire entre deux leviers, l'un actif et l'autre inactif.

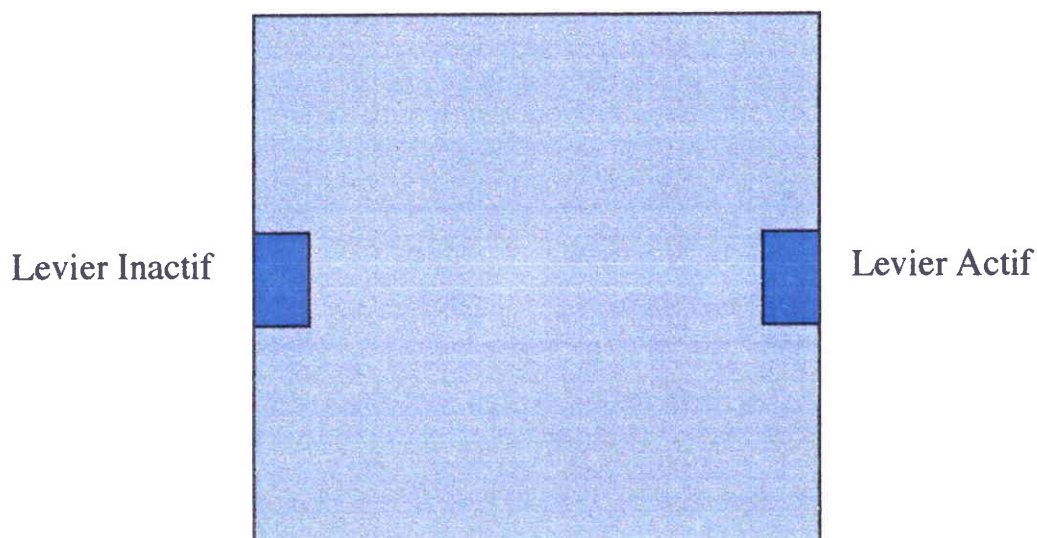


Figure 15 : Vue supérieure du dispositif à évitement lumineux

3.3.2.1. Procédure

Le dispositif expérimental consiste en une cage isolée, de dimensions 50 x 40 x 37 cm, fortement éclairée (1200 lux) et comportant 2 leviers :

- **Un levier actif** permettant d'obtenir 30 secondes d'obscurité lorsqu'il est actionné
- **Un levier inactif**

Les appuis sur le levier actif, pendant la période d'obscurité, ne procurent pas de période d'obscurité supplémentaire.

On distingue alors différents types d'appuis dont la nomenclature est expliquée ci-après. (Figure 16)

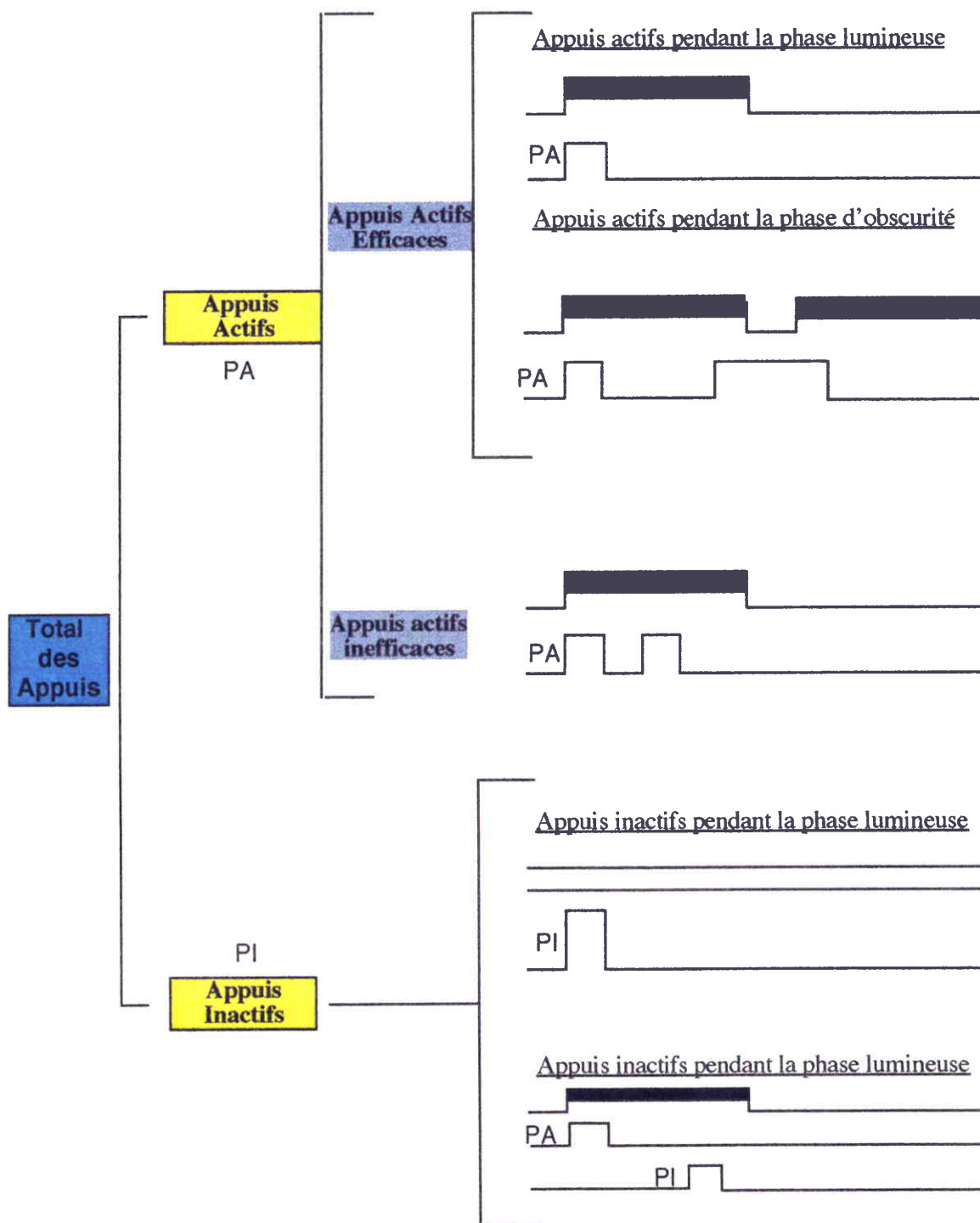


Figure 16 : Nomenclature des différents types d'appuis en situation d'évitement lumineux

La phase d'apprentissage se déroule en une séance de 50 minutes, au cours de laquelle on relève, lors du dépouillement de l'enregistrement vidéoscopique, les variables suivantes :

- Le nombre de périodes d'obscurité.
- Le nombre total d'appuis.
- Le nombre d'appuis sur le levier actif entraînant des périodes d'obscurité.
- Le nombre d'appuis sur le levier actif n'entraînant pas de période d'obscurité.
- Le nombre d'appuis sur le levier inactif en phase lumineuse.
- Le nombre d'appuis sur le levier inactif en phase d'obscurité.
- La durée moyenne des différents types d'appuis et des périodes d'obscurité.

3.3.3. *Test du labyrinthe aquatique de Morris*

Depuis son introduction en 1981, le labyrinthe aquatique de Morris a prouvé son intérêt dans l'étude des processus d'apprentissage et des paramètres d'orientation spatiale chez le rat (Morris, 1981). Les paramètres utilisés pour évaluer ces fonctions concernent le déplacement global des rats (distances, temps), Morris et Coll. (1990), et les aspects comportementaux (stratégies de nage), Whishaw (1988), liés à celui-ci.

Morris (1984) et Schenk (1985) ont fourni une approche de ces derniers, avec la mesure de l'angle d'orientation de direction pris par l'animal au départ de chaque essai. Depuis, Wolfer et Lipp (1992), Anglade et coll (1993), développent de nouvelles méthodologies visant à analyser l'organisation spatiale des itinéraires empruntés par les animaux.

3.3.3.1. Procédure

Le dispositif expérimental (Figure 9) est constitué d'un bassin circulaire de 200 cm de diamètre et de 40 cm de hauteur, rempli d'eau à la température de $22 \pm 1^\circ\text{C}$, d'une plate-forme de départ à piston (D) qui s'immerge sous l'effet du poids de l'animal et d'une plate forme d'arrivée (A)

- Phase d'apprentissage

Une plate-forme est immergée à un emplacement fixe (D), situé à 5 cm du bord du bassin, l'animal est posé sur cette plate forme qui sous l'effet de son poids va s'enfoncer jusqu'à ce que le rat soit obligé de se mouvoir pour rester à la surface. Il doit ensuite nager et retrouver la plate forme d'arrivée (A1) qui est repérable grâce à un symbole visuel (figure géométrique circulaire noire et blanche) situé sur le bord supérieur de la paroi du bassin. Une phase d'apprentissage de 7 essais consécutifs, de 3 minutes chacun, est donnée au rat pour retrouver la plate-forme, avec un intervalle de repos entre chaque essai de 30 secondes sur la plate-forme.

- Phase de rappel

Le jour suivant, trois essais consécutifs dans les mêmes conditions que ceux de la première phase sont donnés à l'animal pour lui permettre de se remémorer la situation.

- Phase de test

Immédiatement après les trois essais de rappel, la plate forme d'arrivée est déplacée de 90° de sa position initiale (A2), sans que le repère visuel soit déplacé. Le rat est alors soumis à une série de 4 essais consécutifs, de 3 minutes chacun, avec un intervalle de repos entre chaque essai de 30 secondes sur la plate-forme.

Un dispositif vidéoscopique permet d'enregistrer tous les comportements de l'animal au cours de chaque essai.

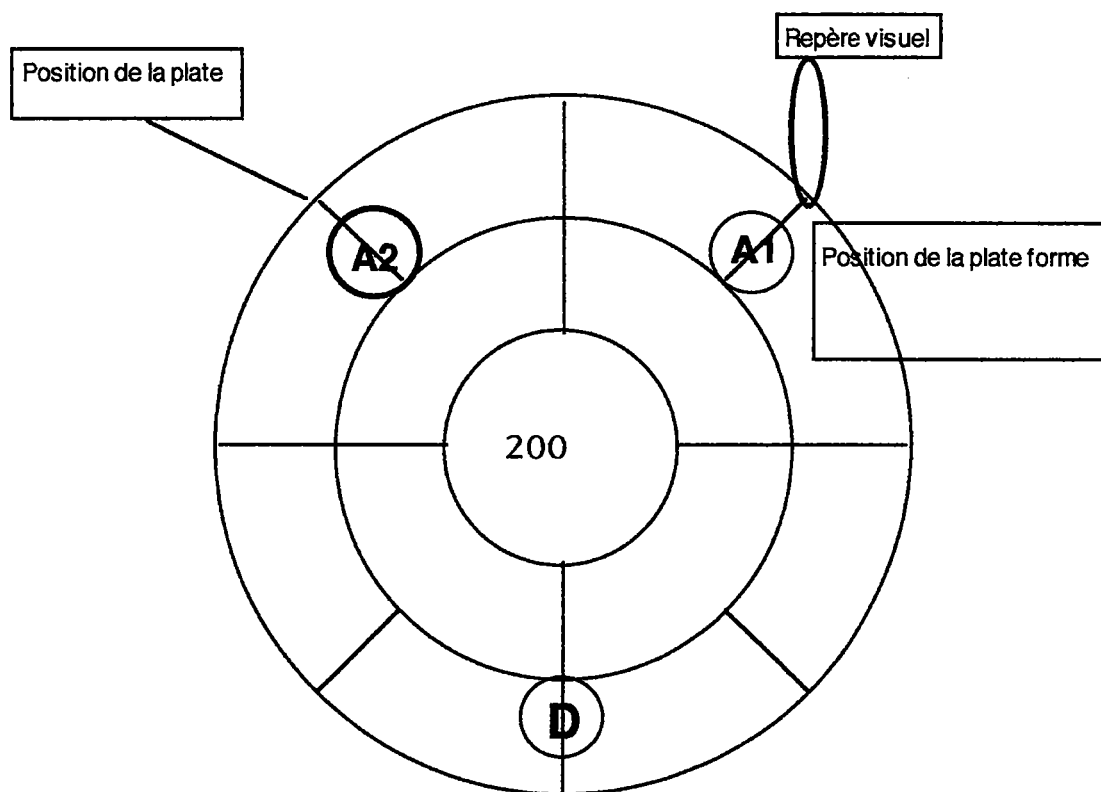


Figure 9 : Vue supérieure du dispositif expérimental du labyrinthe aquatique de Morris

Les variables prises en compte, lors de chaque essai sont les suivantes.

- M1 (x) : le temps pour atteindre la plate-forme d'arrivée le premier jour (Phase d'apprentissage, Phase 1)
- M2 (x) : le temps pour atteindre la plate-forme d'arrivée le second jour (phase de rappel).
- M3 (x) : le temps pour atteindre la plate-forme d'arrivée le second jour (phase de changement de condition : phase de test).

3.3.4. Test de la boîte de Skinner

L'expérience originale de Ferster et Skinner en 1957, est celle d'un pigeon qui, placé dans une boîte (dite de Skinner) va découvrir qu'en tapant du bec sur une cible, il peut obtenir une graine. Ce type de conditionnement est donc un apprentissage par les conséquences du comportement qui contrôlent la réponse (Holland et Skinner, 1961) elle-même en la renforçant ou non, l'apprentissage se

faisant ici par approximations successives.

Ce test de conditionnement opérant est certainement, dans son principe, le plus souvent cité dans l'ensemble des enseignements concernant les mécanismes d'apprentissage et de rétention. En effet, il permet de conditionner un animal par le biais de différentes formes de programme de renforcement qui sont utilisées dans cette recherche.

Il est alors possible d'évaluer les capacités adaptatives des sujets confrontés à un nouvel environnement où ils doivent développer une stratégie comportementale en relation avec le programme de renforcement.

3.3.4.1. Procédure

Le dispositif expérimental consiste en une cage isolée (Figure 10), de dimensions 25 x 20 x 20, comportant un levier qui permet l'obtention de nourriture (renforcement positif) et une mangeoire qui sert de réceptacle à la nourriture délivrée par un distributeur.

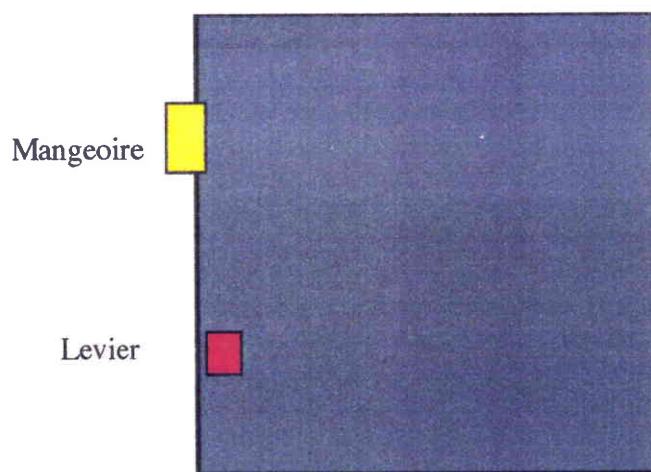


Figure 17 : Vue supérieure de la boîte de Skinner

Le dispositif, placé sous contrôle informatique afin d'actionner le distributeur de nourriture après chaque appui devant être renforcé permet de définir les paramètres de la session expérimentale et d'enregistrer l'ensemble des appuis et le moment de leur réalisation.

L'ensemble des animaux est soumis à deux formes de programme de renforcement :

- un programme de **renforcement continu (R.C.)**, au cours duquel chaque appui sur le levier procure un renforcement à l'animal en lui délivrant une croquette.
- un programme de **renforcement à intervalle fixe (R.I.F.)**, dans lequel le renforcement est reçu après un appui sur le levier mais où intervient un intervalle de temps fixé entre la libération des croquettes, et ceci quel que soit le nombre d'appuis.

Toutefois, à titre indicatif, il existe également une multitude de combinaisons possibles entre ces différents paramètres modifiables, intervalle de temps, nombre d'appuis, renforcement par un stimulus lumineux qui indiquera le moment où le levier est actif etc.

Avant de placer les rats en situation expérimentale, ceux-ci subissent une diète qui a pour conséquence de ramener leur poids à 80% de sa valeur initiale, et qui est maintenu tout au long de l'expérience.

Les deux programmes de renforcement sont appliqués dans l'obscurité selon trois protocoles :

- 1^{er} protocole

Les rats sont placés quotidiennement durant 5 jours en situation de renforcement continu pendant une durée de 15 minutes.

- 2^e protocole

Cette phase est composée de 2 essais répartis sur deux jours. Les rats sont placés en situation de programme à intervalle fixe pendant une durée de 20 minutes, où le renforcement est disponible toutes les 15 secondes.

- 3^e protocole

Les rats sont soumis à une série de 5 essais, répartis sur 5 jours, en situation de programme à intervalle fixe pendant une durée de 10 minutes, où l'intervalle de temps entre l'obtention de deux renforcements est de 30 secondes.

Cette étude s'intéresse de façon restrictive aux capacités des sujets expérimentaux à s'adapter à une modification de conditions de renforcement.

Les variables retenues sont les suivantes :

- Le **nombre de croquettes** obtenues lors des cinq essais du premier protocole, qui est aussi le nombre d'appuis effectués sur le levier.
- Le **nombre total des appuis** sur le levier lors des différents essais des 2^e et 3^e protocoles
- Le **nombre de croquettes** obtenues lors des différents essais des 2^e et 3^e protocoles
- Le **nombre moyen d'appuis** entre deux croquettes lors des différents essais des 2^e et 3^e protocoles

3.3.5. *Test du labyrinthe radial de Olton*

La conception de ce test est issue, par extension, du test du labyrinthe en T. Il est largement utilisé dans les recherches s'intéressant à la mémoire et à la notion de représentation spatiale.

Son principe est simple et il a l'avantage d'être relativement flexible à de nombreuses modifications (Olton et coll., 1977). Ainsi, des paramètres tels que le nombre de branches, l'inclinaison dans un plan vertical tout comme l'angle entre deux branches montrent que l'animal se crée une carte spatiale, à partir des informations présentes dans le labyrinthe, qui lui donne la possibilité de se représenter en même temps les relations spatiales existantes entre les différents points remarquables du labyrinthe. De même, l'isolement complet de toute autre source d'information extérieure au labyrinthe met en évidence que l'animal utilise également des repères présents dans l'environnement expérimental.

Ainsi, il permet de mesurer la capacité d'un animal à apprendre et mémoriser les repères spatiaux nécessaires à son orientation et à la réussite d'une tâche expérimentale. Les différents protocoles montrent que pour résoudre cette tâche l'animal utilise une mémoire de travail (dans laquelle le rat range les allées déjà visitées en tant qu'éléments séparés ; cette mémoire est remise à zéro à chaque épreuve) et une mémoire de référence où sont présentes les informations acquises lors des explorations antérieures du dispositif.

De plus, le test de Olton semble tout indiqué pour étudier les dysfonctionnements comportementaux d'orientation, impliquant entre autre les structures limbiques (Olton & Papas, 1979), mais aussi les stratégies développées préférentiellement par l'animal.

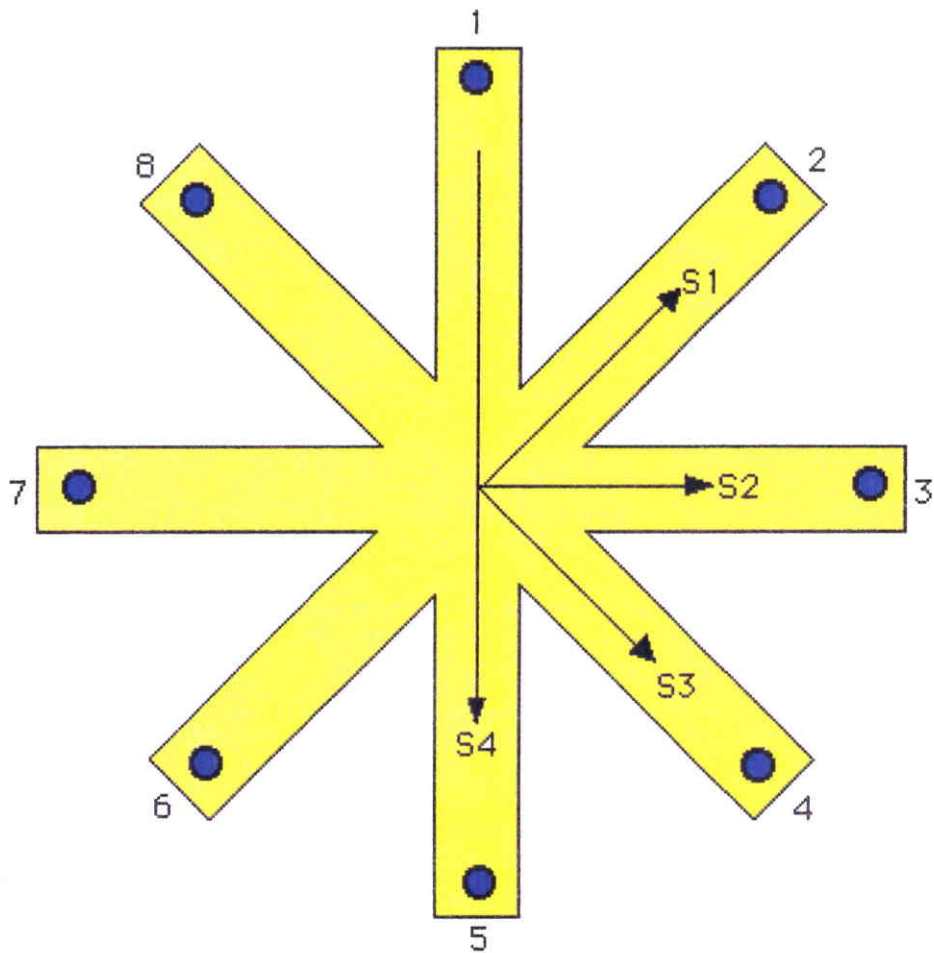


Figure 18 : Vue supérieure du labyrinthe radial de Olton

3.3.5.1. Procédure

Cette expérience débute après trois semaines de réalimentation normale et de repos, succédant au test de la boîte de Skinner.

Les animaux sont testés dans un labyrinthe à 8 branches.(Figure 10) Les branches de dimensions 60 x 10 x 12cm sont juxtaposées les unes aux autres en formant entre elles des angles de 45°. A l'extrémité de chacune des branches, numérotées de 1 à 8, se trouve une dépression de 2 cm de diamètre destinée à recevoir la nourriture (mangeoire).

La face supérieure de l'ensemble du dispositif est recouvert de Plexiglas permettant l'enregistrement vidéo de l'expérience.

Avant de placer les rats en situation expérimentale de test, ceux-ci subissent une diète qui a pour conséquence de ramener leur poids à 80% de sa valeur initiale, et qui est maintenu tout au long de l'expérience. De plus, les animaux sont habitués à l'environnement du labyrinthe. La veille du premier test, les animaux sont placés en groupe (4 rats) pendant 15 minutes dans le dispositif.

A chaque essai, l'animal est placé au centre de la plate-forme octogonale de 30 cm de diamètre. Une durée de 10 minutes est impartie aux animaux pour effectuer la visite des 8 branches du labyrinthe.

Ce test est appliqué à l'ensemble des rats selon deux protocoles différents:

- 1^{er} protocole

Les rats sont placés dans une situation de renforcement alimentaire, où toutes les branches du labyrinthe sont appâtées avec une seule croquette de nourriture. Cette phase est composée d'une série de 5 essais répartis sur cinq jours. Toute revisite d'une branche est considérée comme une erreur.

- 2^e protocole

Les rats sont soumis à une série de 4 essais, mais le renforcement n'est présent que dans 4 branches. La répartition des quatre croquettes de nourriture est réalisée dans les branches ayant une numérotation impaire, c'est à dire une branche sur deux, tout au long du test. Dans cette situation une erreur correspond à une revisité mais également à la visite d'une branche non renforcée.

Les deux protocoles sont distingués selon les intitulés OL1 (1^{er} protocole) et OL2 (2^{ème} protocole), et lors de chaque essai, les variables retenues sont les suivantes :

- Le nombre total de branches visitées.

- Le temps total pour la réalisation de l'épreuve.
- Le temps total pour visiter les 4 branches appâtées.
- Le nombre de branches visitées avant la première erreur.
- Le moment de la première erreur.
- Le nombre total d'erreurs.
- Le nombre d'erreurs avant la visite complète des 4 branches appâtées.
- Le pourcentage de chaque stratégie développée.

4. Statistiques

La description des distributions des différentes variables permet de rendre compte des comportements des rats et de leurs performances dans chaque situation expérimentale.

- Les effectifs des échantillons étant inférieurs à 31, les indicateurs d'asymétrie et d'aplatissement montrent que les distributions ne répondent pas systématiquement aux critères de normalité, c'est pourquoi la comparaison des distributions sera effectuée à l'aide de techniques non paramétriques.
- Un test de Kruskal-Wallis est utilisé pour étudier l'hétérogénéité des échantillons et est suivi le cas échéant par un test de Mann-Whitney pour comparer deux à deux les différents traitements.
- Le test de Wilcoxon est utilisé pour évaluer l'effet d'apprentissage et de mise en mémoire des informations, en comparant l'évolution des performances (deux séries dépendantes) des rats dans une situation déterminée.
- Après cette analyse univariée des résultats, une analyse multivariée est effectuée afin de déterminer si une ou des caractéristiques comportementales supplémentaires apparaissent pertinentes pour distinguer les rats selon le traitement appliqué.

RESULTATS

1. Consommation de nourriture.

Les animaux intoxiqués présentent dès les premières injections de chlorure d'aluminium une réduction de leur consommation de nourriture.

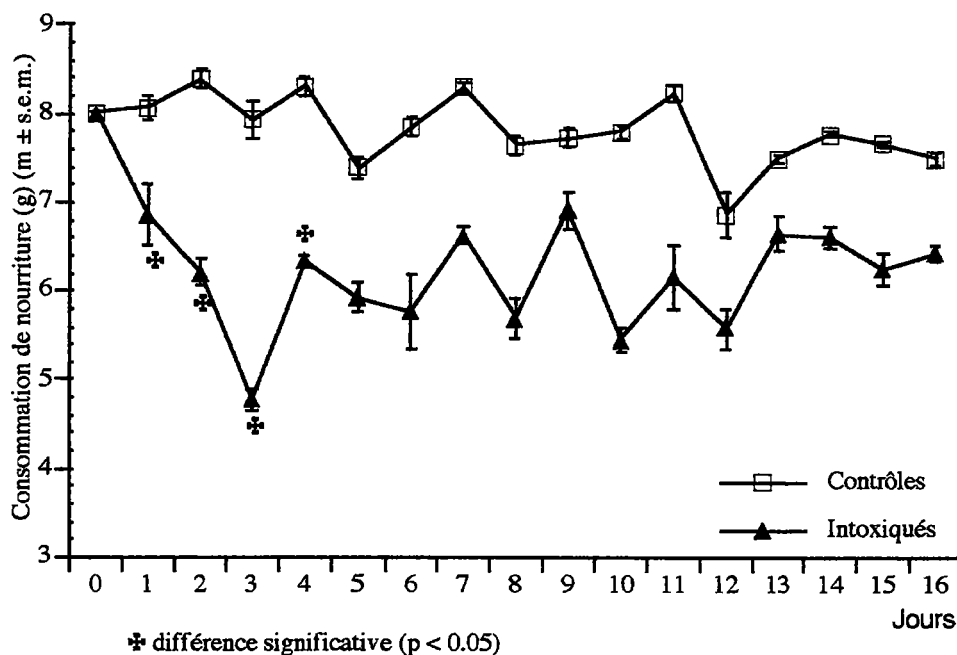


Figure 19 : Consommation de nourriture des rats

L'analyse statistique des valeurs révèle une différence significative au seuil de 5% lors des jours 2, 3 et 4 du traitement entre le groupe contrôle et le groupe intoxiqué, alors que lors des expériences précédentes, cette diminution de consommation de nourriture était plus marquée et durait plus longtemps.

2. Evolution de poids.

Cette diminution de prise alimentaire des rats intoxiqués entraîne chez les rats du groupe restreint qui sont soumis au même régime, une perte de poids qui est significative tout au long du traitement.

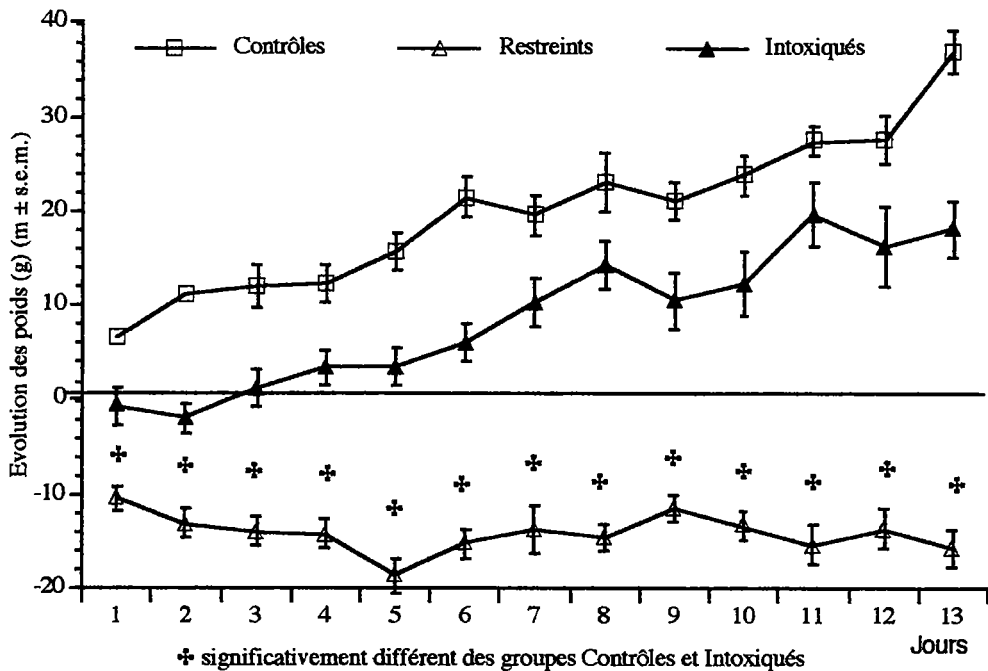


Figure 20 : Evolution des poids des rats durant les 12 jours de traitement

L'évolution des différentes courbes est similaire à celle observée lors des expérimentations précédentes, malgré la consommation de nourriture plus importante des animaux intoxiqués.

Cette différence perdure tout au long du traitement et semble montrer que la perte de poids du groupe restreints se révèle irréversible. Si l'on observe le résultat des variations de poids des différents groupes tout au long de l'expérimentation (Figure 14) qui se poursuit pendant 80 jours après la fin de l'intoxication, on peut remarquer que la courbe de poids des animaux restreints suit la progression de celle des deux autres groupes. et que, au 30^e jour, les animaux restreints ont récupéré leur poids initial.

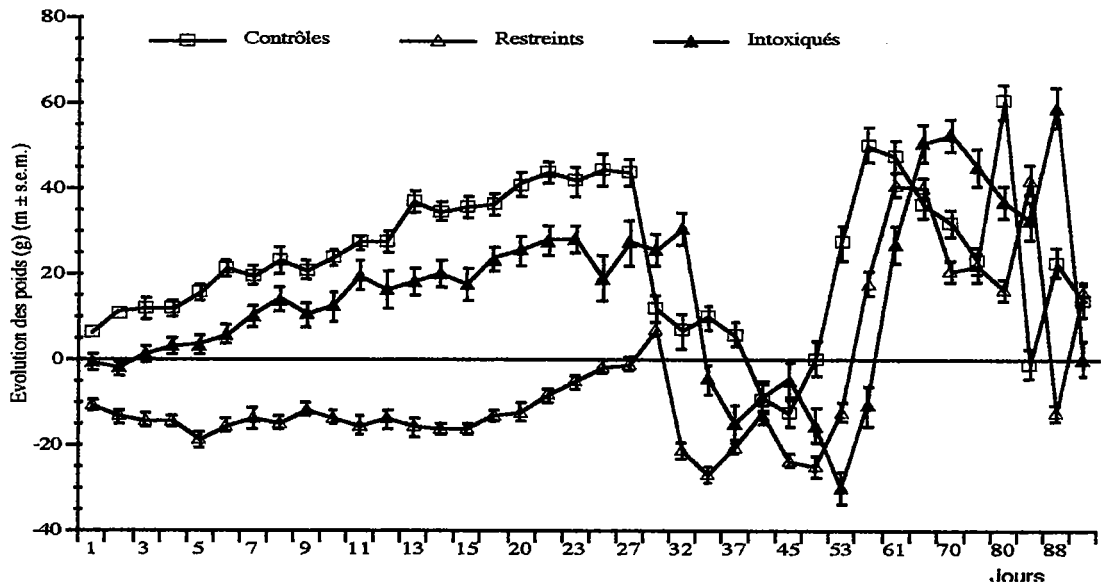


Figure 21 : Evolution des poids des différents groupes durant toute l'expérimentation

Toutefois, la variation de poids de l'ensemble de la population est sujette à une évolution qui dépend de l'application des tests comportementaux (Figure 22), en particulier les tests faisant intervenir un renforcement alimentaire (troisième phase)

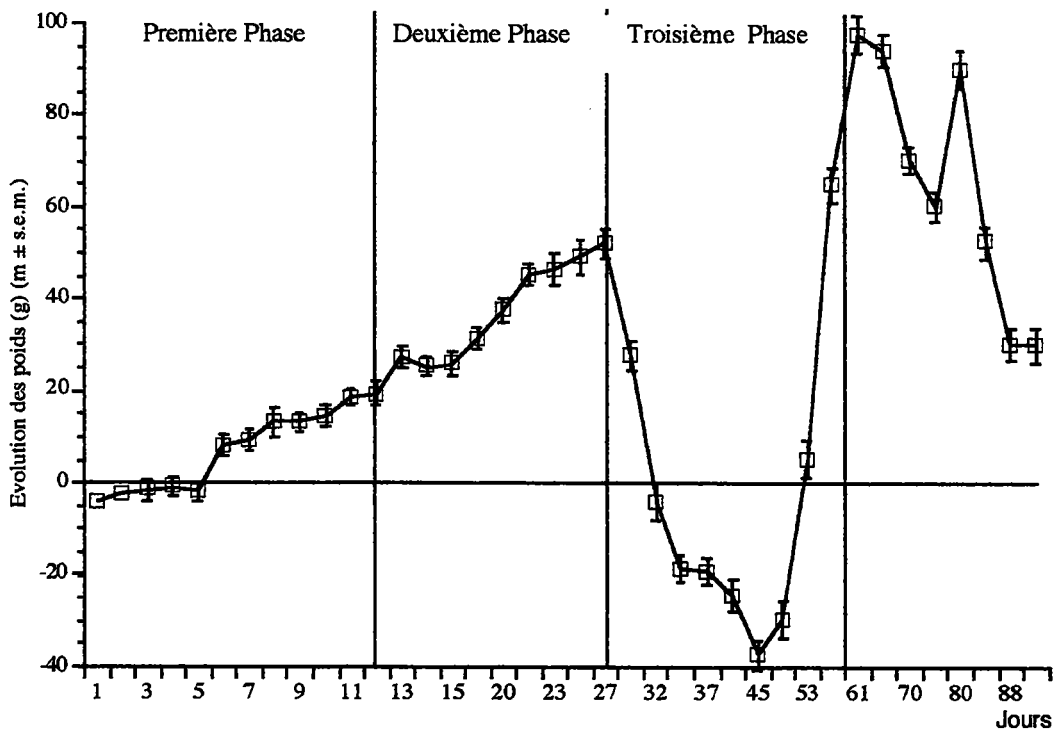


Figure 22 : Evolution des poids de la population durant toute l'expérimentation

Ainsi, il est possible de distinguer les pertes de poids provoquées avant la situation de conditionnement opérant de la boîte de Skinner (32^{ème} jour) et avant le test de Olton (90^{ème} jour).

3. Tests comportementaux.

3.1. Alternance spontanée.

Lors de la phase d'apprentissage, les coefficients d'aplatissement et d'asymétrie de la latence d'entrée dans le labyrinthe sont supérieurs à 2. Les courbes de distribution des fréquences des latences de départ (Figure 23) sont leptocurtiques et obliques à gauche.

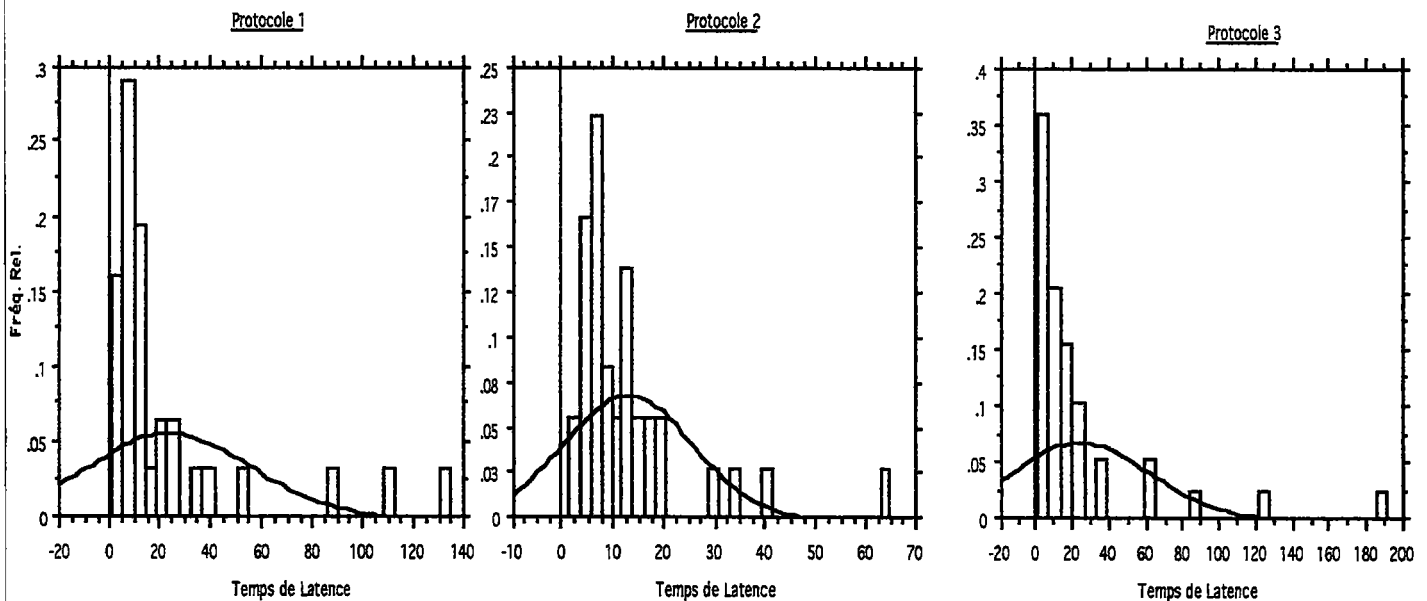


Figure 23 : Distribution des fréquences relatives des phases d'apprentissages des trois protocoles avec comparaison normale

Lors de cette première phase, (Figure 24 et 25), le temps de latence de départ est supérieur à 20 secondes, quel que soit le groupe d'appartenance.

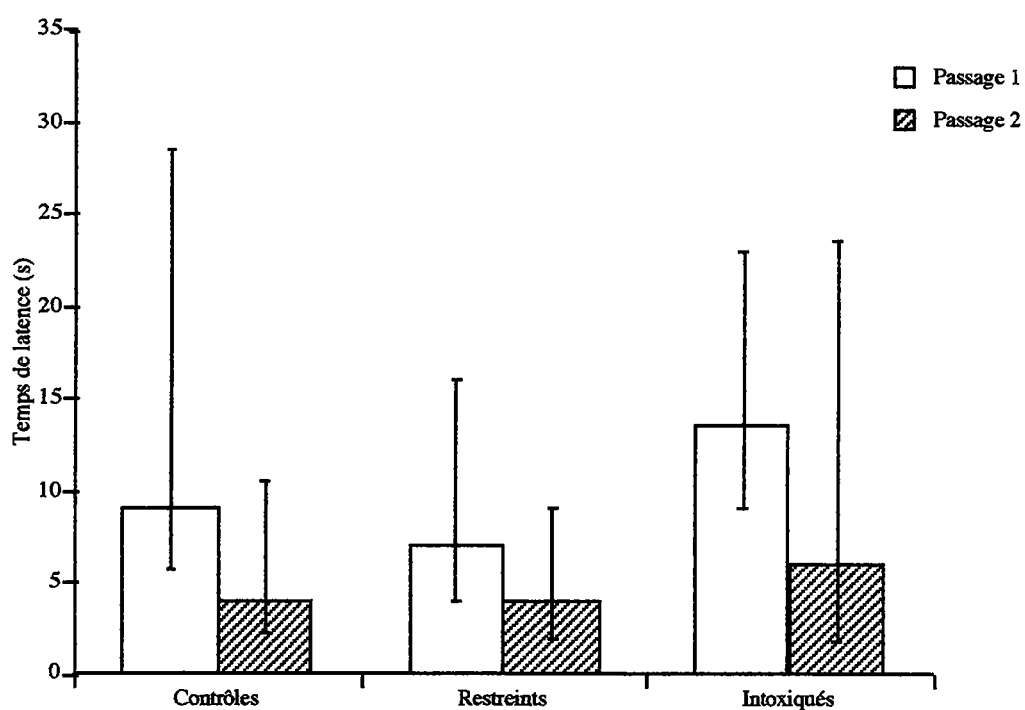


Figure 24 : Latence de parcours lors du protocole 1
(médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

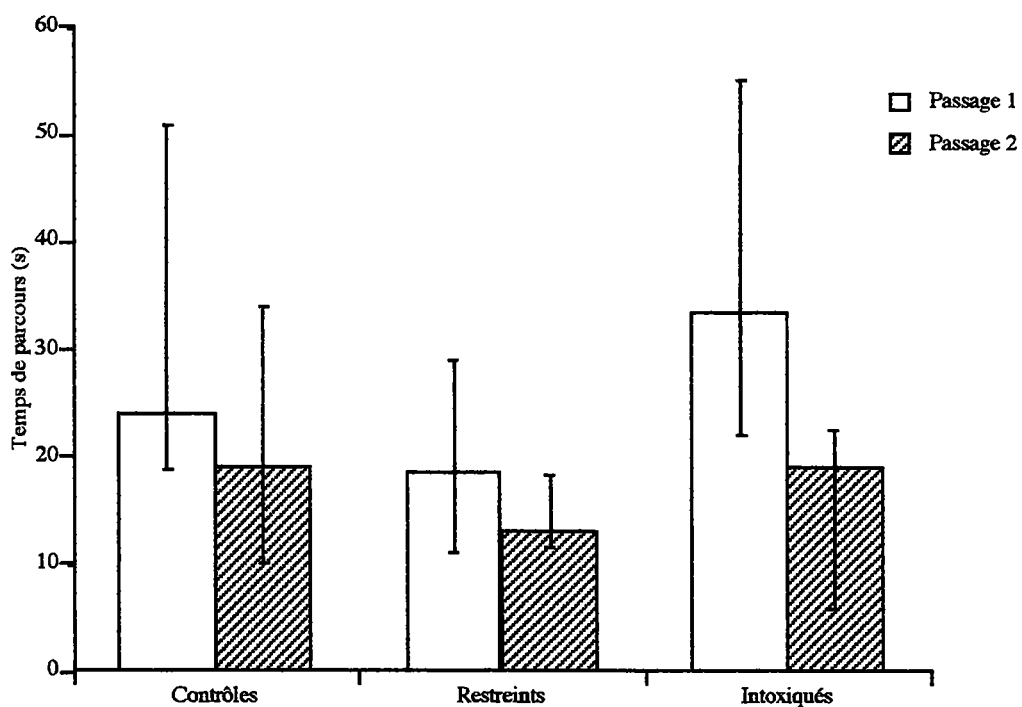


Figure 25 : Temps de parcours lors du protocole 1
(médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

Cette constatation est aussi faite pour les temps de parcours pour les groupes restreints et contrôles, tandis que pour le groupe intoxiqués cette courbe se rapproche de la distribution normale, même si elle est légèrement étalée à droite (skweness = 1,41). Les temps moyens, supérieurs à 35 secondes, sont comparables.

Lors de la phase de test, les courbes de distribution des fréquences des temps de parcours et des latences de départ sont en pic et obliques à gauche.

La médiane est donc un bon indicateur de la tendance centrale pour les 3 groupes.

Toutefois, il n'apparaît pas de différence significative au risque 5% entre les groupes au test de Mann-Whitney, ni pour la latence ni pour le temps de parcours, dans le protocole sans intervalle de temps entre les deux phases.

Lors du protocole 2 (Figure 26 et 27), les temps de latence lors de la phase d'apprentissage sont légèrement inférieurs à ceux de la même phase du précédent protocole, seul le temps de parcours du groupe restreints diffère de cette constatation.

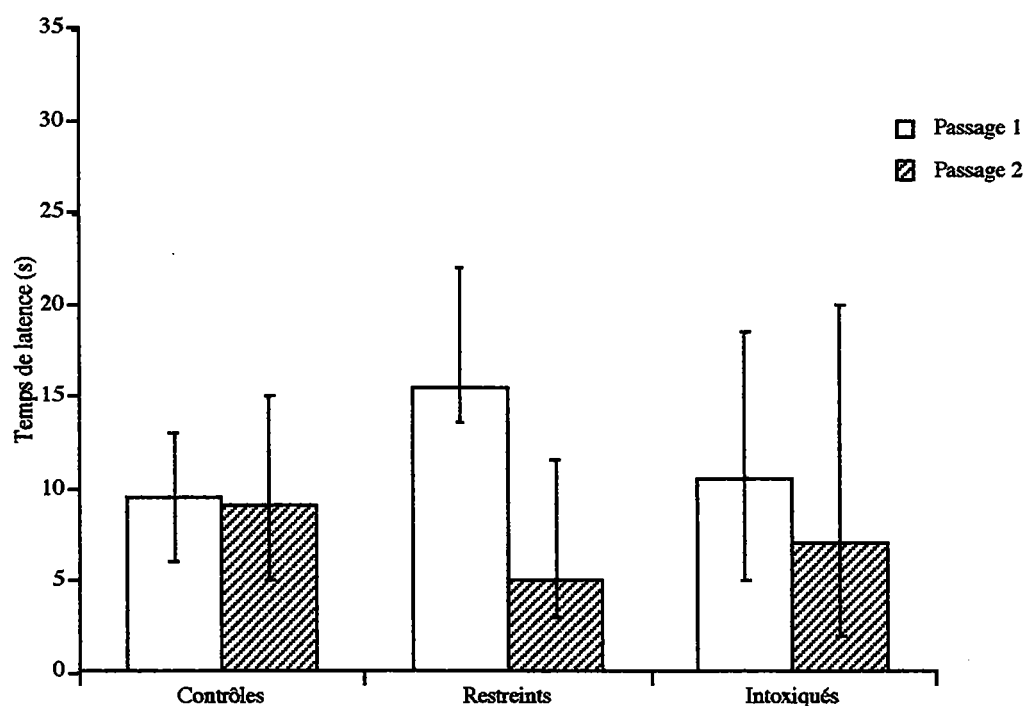


Figure 26 : Latence de parcours lors du protocole 2
(médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

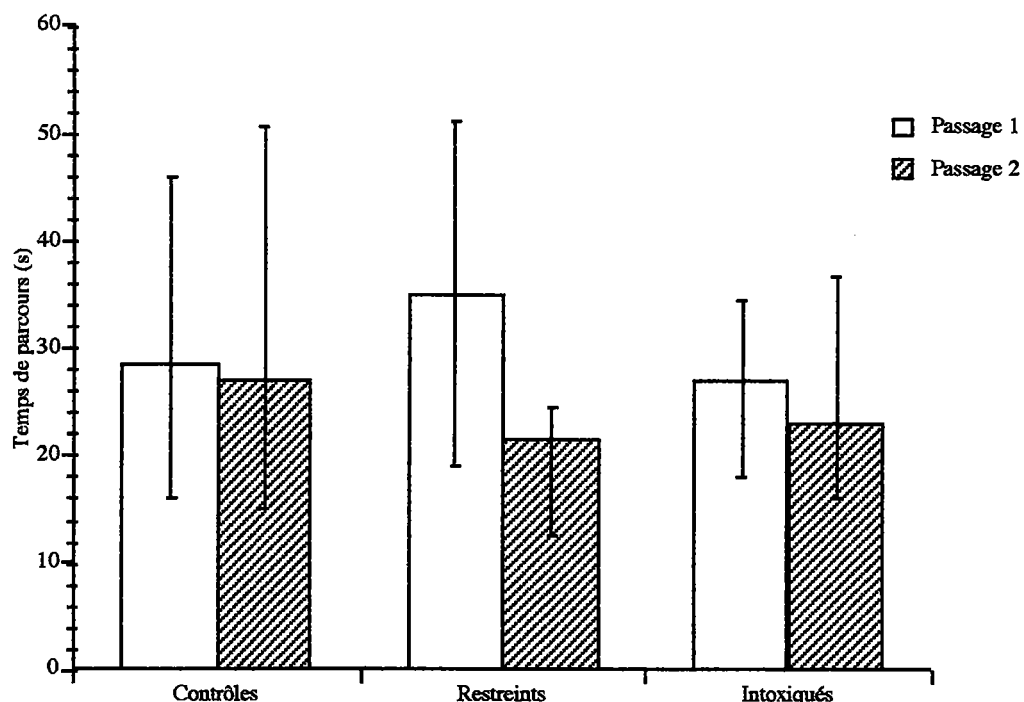


Figure 27 : Temps de parcours lors du protocole 2
(médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

Les courbes de distribution des fréquences des latences de départ et des temps de parcours, sont pour les deux phases du protocole, leptocurtiques et étalées à droite, sauf pour le temps de la phase d'apprentissage du groupe restreints où le coefficient d'aplatissement est proche de la normale (kurtosis = -0,12) et du groupe contrôles où la courbe est aplatie (kurtosis = -0,97) et symétrique (skewness = -0,09).

Les temps de latence (> à 15 s) et de parcours (> à 30 s) sont supérieurs dans la phase de test pour les groupes intoxiqués et contrôles tandis qu'ils diminuent pour le groupe restreints, respectivement inférieurs à 15 s et à 30 s. Le test de Mann - Whitney ne met en évidence aucune différence significative, entre les différents groupes, lors les deux phases du protocole 2.

Dans le protocole 3 (Figures 28 et 29), les temps de latence diminuent entre la phase d'apprentissage (> 20 s) et la phase de test (< 15 s), à l'inverse des deux autres protocoles.

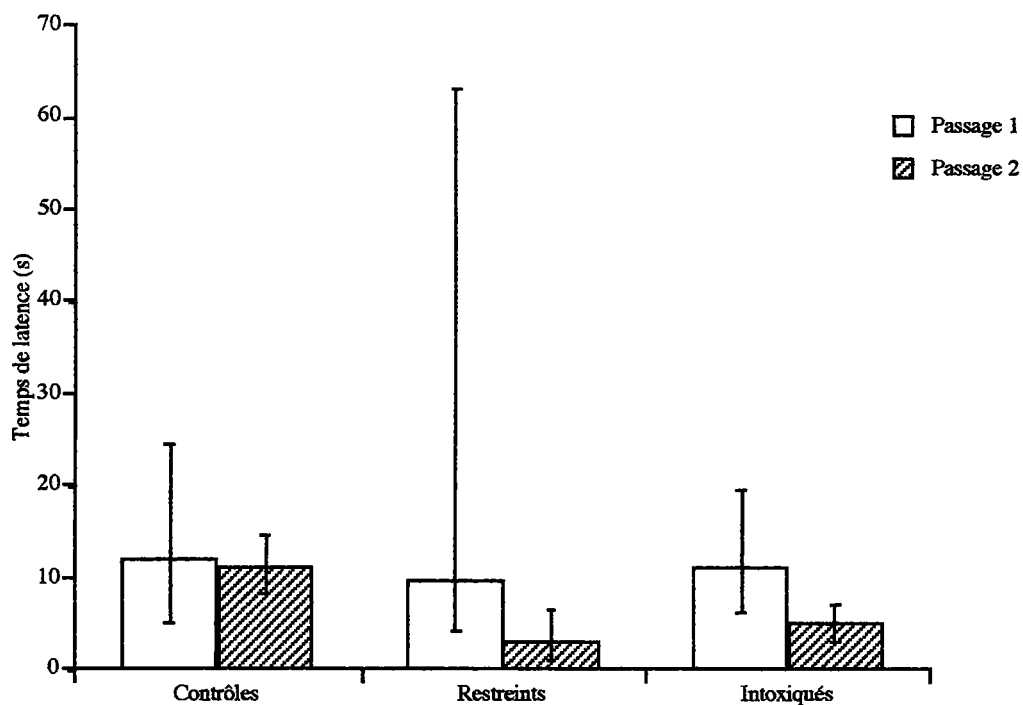


Figure 28 : Temps de Latence lors du protocole 3
(médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

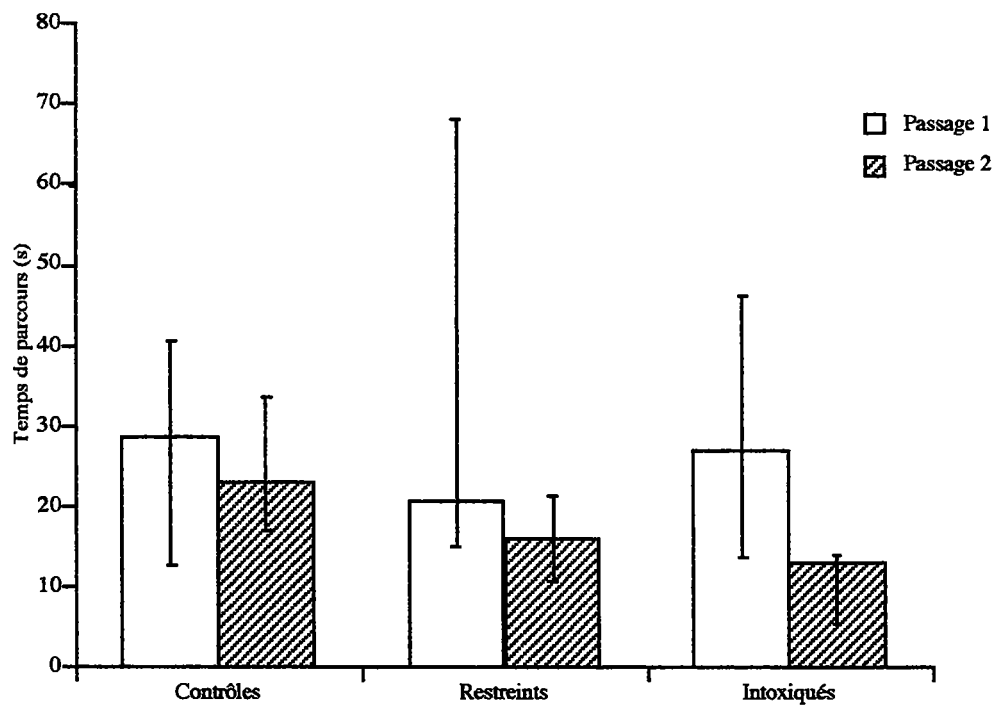


Figure 29 : Temps de parcours lors du protocole 3
(médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

Les temps de parcours diminuent dans la seconde phase pour les 3 groupes. Seules les courbes des distributions des fréquences des latences et des temps de parcours du groupe restreints, en phase d'apprentissage, ne sont pas leptocurtiques et obliques à gauche, tout en restant légèrement étalées à droite.

Le test de Mann - Whitney met en évidence l'existence de différences significatives au risque 5% entre le groupe contrôles et les groupes intoxiqués-restreints. En effet, le groupe contrôles passe plus de temps dans le compartiment de départ (médiane = 11) et parcourt le labyrinthe en un temps supérieur (médiane = 23) aux autres groupes.

Tableau XIII

Significativités aux tests de Kruskal-Wallis et Mann-Whitney des temps de latence et de parcours lors du protocole 3

Protocole 2	Test de Mann-Whitney		
	contrôles - intoxiqués	contrôles - restreints	intoxiqués - restreints
Latence (K-W = 0.002)	0.0065	0.0031	0.159
Temps de parcours (K-W = 0.0188)	0.0104	0.0234	0.807

L'analyse statistique des comportements d'alternance au sein de la population expérimentale ne révèle pas de différence significative au test du Chi-2 lors des protocoles 1 et 3 ($p > 0,2$), même si seulement 38,89% des rats intoxiqués réussissent l'alternance comparativement aux 61,11% du groupe restreints et 65% du groupe contrôles au protocole 3.

Cependant elle fait apparaître une différence au risque 5% lors du protocole 2 (Chi-2 = 9,58, 2 ddl, $p < 0,01$).

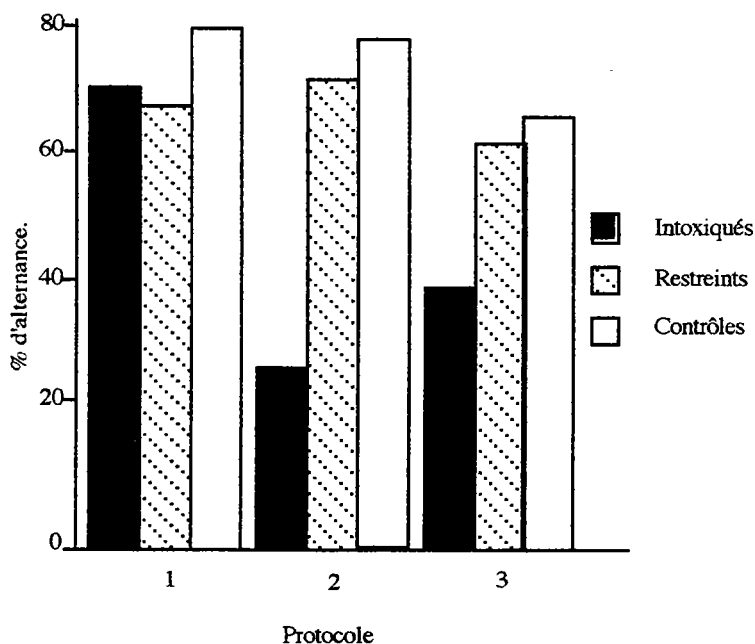


Figure 30 : Fréquence des réussites d'alternance

L'analyse du choix du côté permet de mettre en évidence une différence significative lors de la phase d'apprentissage du protocole 2 ($\chi^2 = 6,98$; 2ddl, $p < 0,05$). En effet, les rats des groupes intoxiqués et contrôles s'orientent préférentiellement vers le compartiment de droite, tandis que les rats restreints choisissent celui de gauche.

D'après les résultats obtenus lors de ce test, il semble bien que les rats manifestent une tendance naturelle d'alternance qui aboutit à l'exploration du labyrinthe en T. Cette tendance ne semble pas être affectée par une intoxication à l'aluminium.

Cependant, il semble que l'introduction d'un intervalle, entre les deux phases d'exploration, perturbe ce comportement exploratoire

Dans le protocole 1, les rats utilisent une mémoire de travail qui leur permet de conserver les informations relatives au choix effectué en phase d'apprentissage. Lors de la phase de test, cette mémoire est toujours en fonctionnement, ce qui permet aux rats des trois groupes de réaliser l'exploration du compartiment non visité dans plus de 70% des cas.

Le protocole 2 met en évidence une autre forme de mémoire. L'utilisation des informations présentes dans cette mémoire n'est pas plus affectée par l'intervalle de 30 secondes que lors du protocole 1 pour les rats restreints et contrôles, qui maintiennent leur niveau de performances du protocole 1 (70%), mais il apparaît une différence pour les rats intoxiqués qui présentent un taux de réussite inférieur à 20%. L'intoxication aluminique semble donc impliquée dans les processus de conservation de l'information puisque celle-ci est défectueuse pour le groupe intoxiqués. Le fait qu'il n'y ait pas de différence lors du protocole 3 entre les trois groupes ne permet pas pour autant de supposer que l'information puisse être stockée dans une mémoire de référence pour les rats intoxiqués, leur taux de réussite, meilleur que lors du deuxième protocole, est toujours inférieur à 40%.

3.2. Test Evitement Lumineux.

Il n'apparaît pas de différence significative entre les groupes de rats en ce qui concerne le nombre d'appuis moyen sur le levier actif comme sur le levier inactif.

La seule différence concerne la durée moyenne des appuis sur le levier inactif durant la phase lumineuse (Figure 31). Le test de Mann-Whitney met en évidence des différences entre les groupes intoxiqués et contrôles et entre les groupes restreints et contrôles (Tableau XVI)

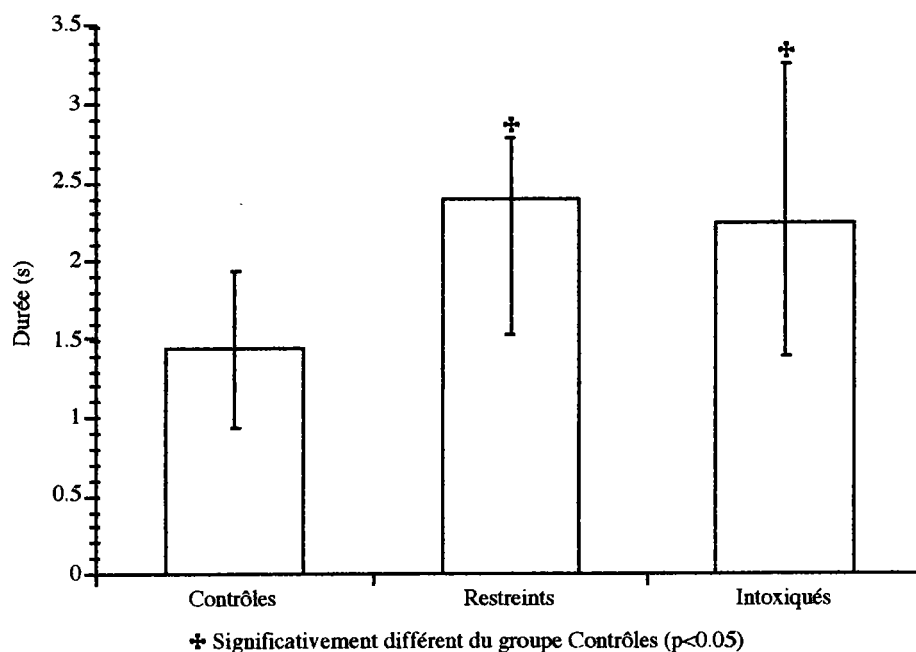


Figure 31 : Durée moyenne des appuis sur le levier inactif en phase lumineuse (mediane \pm quartiles inférieur et supérieur)

Tableau XIV :

Significativités aux tests de Kruskal -Wallis et Mann-Whitney de la durée moyenne des appuis sur le levier inactif en phase lumineuse lors du test d'Evitement Lumineux.

<u>Evitement Lumineux</u>	<u>Test de Mann-Whitney</u>		
	<u>contrôles - intoxiqués</u>	<u>contrôles - restreints</u>	<u>intoxiqués - restreints</u>
Durée des appuis (K-W = 0.008)	0.012	0.005	0.884

Cette différence ne peut en aucun cas constituer une validation de l'influence du traitement sur les animaux, la variable considérée est relevée à partir d'enregistrements vidéoscopiques et de ce fait, l'appréciation de la durée des appuis sur les leviers peut être remise en cause.

3.3. Labyrinthe aquatique de Morris

Une série de 7 essais est suffisante pour considérer que les rats des différents groupes ont réalisé l'apprentissage de l'emplacement de la plate-forme d'arrivée.

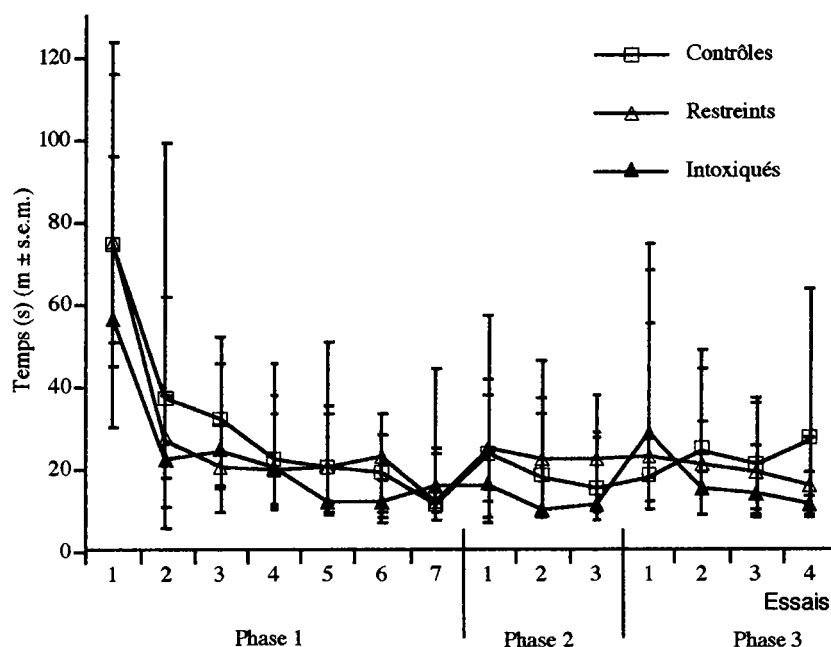


Figure 32 : Courbe d'apprentissage des 3 groupes de rats dans le labyrinthe aquatique de Morris

La représentation de la courbe d'apprentissage montre que les 3 groupes réagissent de façon identique face au problème rencontré. Après une exploration, essentiellement périphérique du labyrinthe lors des premiers essais, l'ensemble des rats adopte un trajet presque rectiligne jusqu'à la plate-forme d'arrivée. Au fur et à mesure des essais, lors de la phase 1 (apprentissage), les animaux améliorent leur performances de quasiment 90% lors des sept essais qui leur sont impartis.

De plus, il n'apparaît pas de différence significative quant à la performance des animaux.

Le second jour, les résultats des trois essais de la phase 2 montrent que les rats ont souvenir de la situation puisque leurs performances sont comparables à celles obtenues lors des derniers essais de la phase d'apprentissage.

Le changement de position de la plate-forme constitue la phase proprement dite du test. L'analyse des résultats ne montre pas de différence entre les 3 groupes au test de K-W.

Ainsi, quel que soit le traitement les rats présentent des courbes d'apprentissage similaires qui ne permettent pas de différencier les groupes quant aux performances d'accès à la plate forme d'arrivée.

Les analyses statistiques inter-groupe ne permettant pas de différencier les animaux, le problème va être envisagé sous un autre angle; étant donné que le protocole du test varie entre les phases 2 et 3, il va être possible, à l'aide du test de Wilcoxon d'évaluer le potentiel d'adaptation des animaux à une situation nouvelle (déplacement de la plate forme d'arrivée). Pour cerner au mieux la période pendant laquelle les animaux sont soumis à ce conflit, deux nouvelles variables sont créées à partir des résultats obtenus aux différents essais (Figure 33).

- **Variable 1** = Rapport de la moyenne des temps obtenus aux essais 6 et 7 de la phase 1 et du temps du premier essai de la phase 2.
- **Variable 2** = Rapport de du temps obtenu au troisième essai de la phase 2 et du temps du premier essai de la phase 3

Ces deux nouvelles variables vont constituer des indices, directement liés à la capacité de mémorisation de la situation d'apprentissage pour la Variable 1, et à la capacité d'adaptation à la modification de la situation d'apprentissage pour la Variable 2.

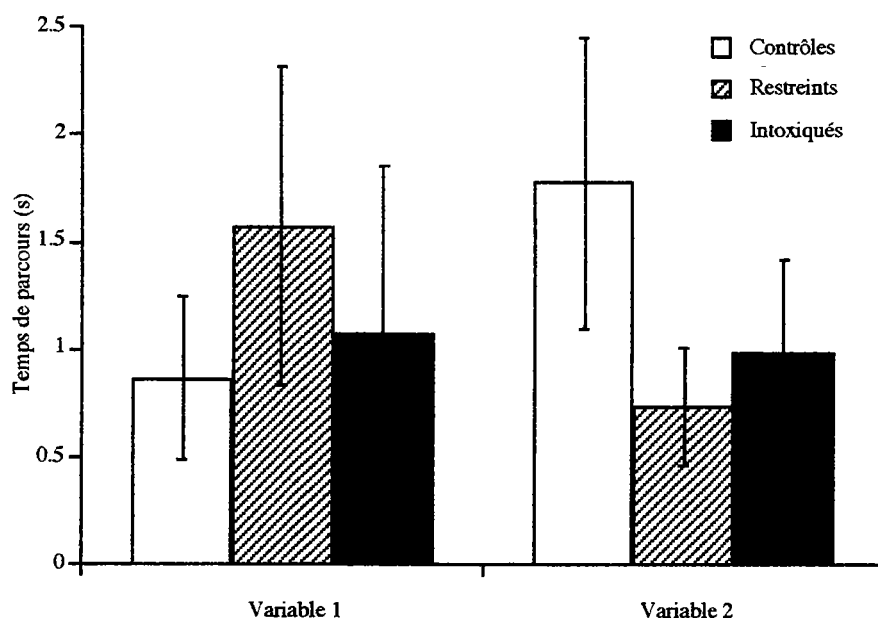


Figure 33 : Indices de mémorisation et d'adaptation des animaux des différents groupes (moyenne \pm s.e.m.)

La comparaison statistique de ces deux indices ne montre pas de différence statistique entre les groupes de rat.

Ainsi, il n'apparaît qu'une différence significative au risque 5% lors du test de Wilcoxon pour le groupe intoxiqués ($Z = 2,05$; $p = 0,0409$) lors de la comparaison de l'indice d'adaptation (Variable 2). Ceci permet de supposer que le changement de but est responsable d'une augmentation significative du temps de parcours pour ce groupe, puisqu'il n'y a pas de différence entre le dernier essai de la phase d'apprentissage (essai 7 phase 1) et le premier essai de la phase 2, au test de Wilcoxon.

Le rat lors des premiers essais de la phase d'apprentissage adopte une stratégie d'exploration caractéristique du rongeur, il suit les parois et ne s'aventure pas au centre de la piscine; La plate-forme est ainsi découverte par hasard, mais rapidement sa localisation est associée avec les repères du dispositif expérimental mais aussi et surtout dans l'environnement extérieur.

Lors de la phase 2, les rats adoptent directement une trajectoire rectiligne prouvant une conservation des informations spatiales acquises la veille, en mémoire de référence.

Toutefois, le déplacement de la plate-forme induit des réactions différentes de la part des rats selon leur groupe d'appartenance.

Ainsi, les rats insistent tous au niveau du repère du dispositif mais les rats intoxiqués semblent plus affectés par ce changement et ils restent de ce fait plus longtemps en milieu aquatique.

3.4. Boite de Skinner

Lors du protocole à renforcement continu, les courbes des distributions des fréquences sont leptocurtiques et obliques à gauche lors du premier passage pour les 3 groupes. Lors des autres essais, il se dégage une tendance se rapprochant d'une distribution normale. L'analyse statistique du nombre d'appuis de chaque groupe, ne permet pas de mettre en évidence une quelconque différence quant aux performances des rats.

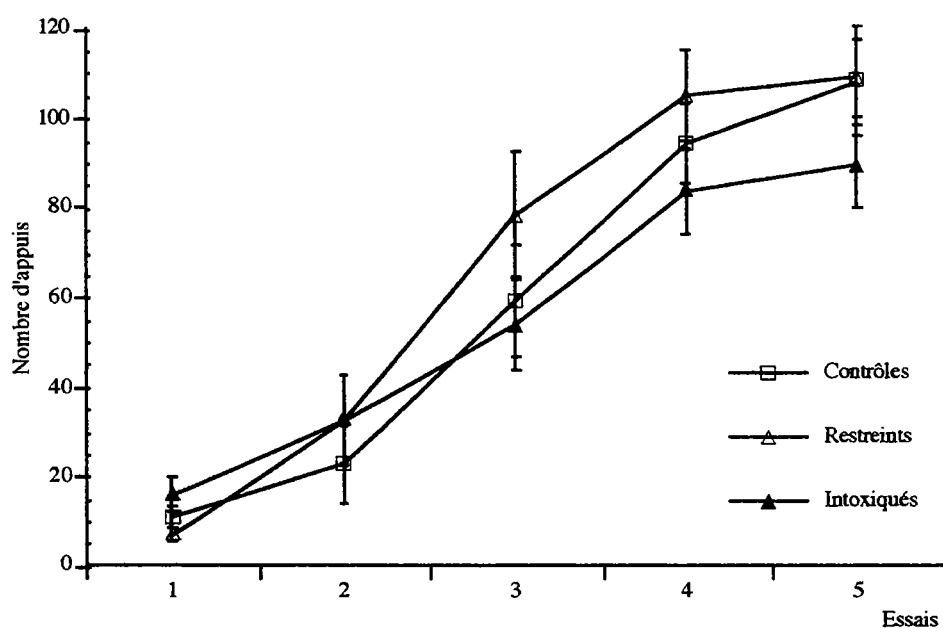


Figure 34 : Courbes d'apprentissage des 3 groupes en renforcement continu (médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

La figure 34 rend compte des performances des animaux en fonction du nombre d'essais. Les trois courbes ont un profil similaire et quel que soit le traitement, les rats réussissent à obtenir plus de 80 croquettes en quatre passages dans le dispositif.

Lors des protocoles 2 et 3, l'animal doit intégrer le délai d'inactivation du levier. Les courbes des distributions des fréquences du groupe contrôles se rapprochent de celle de la normalité, que ce soit pour le nombre d'appuis ou le nombre de croquettes obtenues lors du protocole 2, ceci se retrouve pour le groupe intoxiqués . Le groupe restreints se distingue des deux autres groupes en présentant des courbes étalées à gauche et en pic.

L'analyse statistique des résultats dégagés lors de ce protocole ne montre pas de différence entre les 3 groupes, comme précédemment.

Lors du protocole 3, il est possible de mettre en évidence une courbe d'apprentissage type pour l'ensemble des groupes.

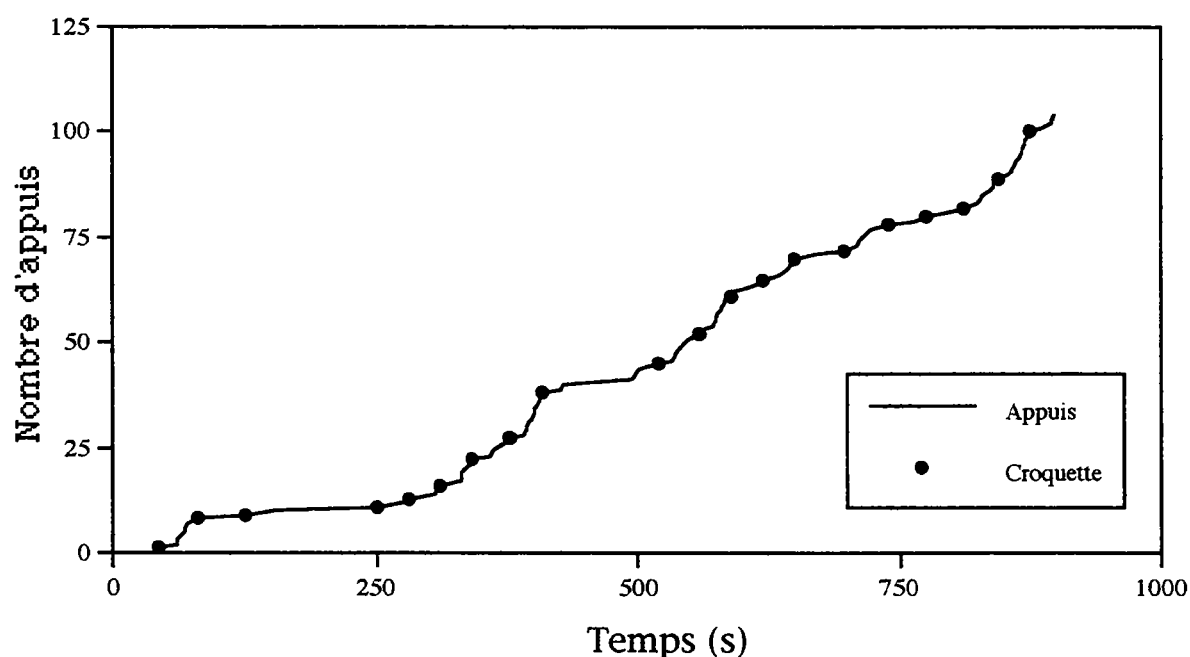


Figure 35 : Courbe d'apprentissage de type Intervalle Fixe dans la boîte de Skinner (protocole 3)

Lors de l'analyse des résultats en protocole 3, il apparaît une différence significative au test de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$), au cours du premier passage quant au nombre total d'appuis effectués entre l'obtention de deux croquettes (Figure 36).

Les courbes des distributions des fréquences de ces 3 groupes présentent des différences dans leurs coefficients d'excès. Si celles-ci se rapprochent de la distribution normale pour les groupes intoxiqués et restreints, la courbe du groupe contrôles est en pic et étalée à droite.

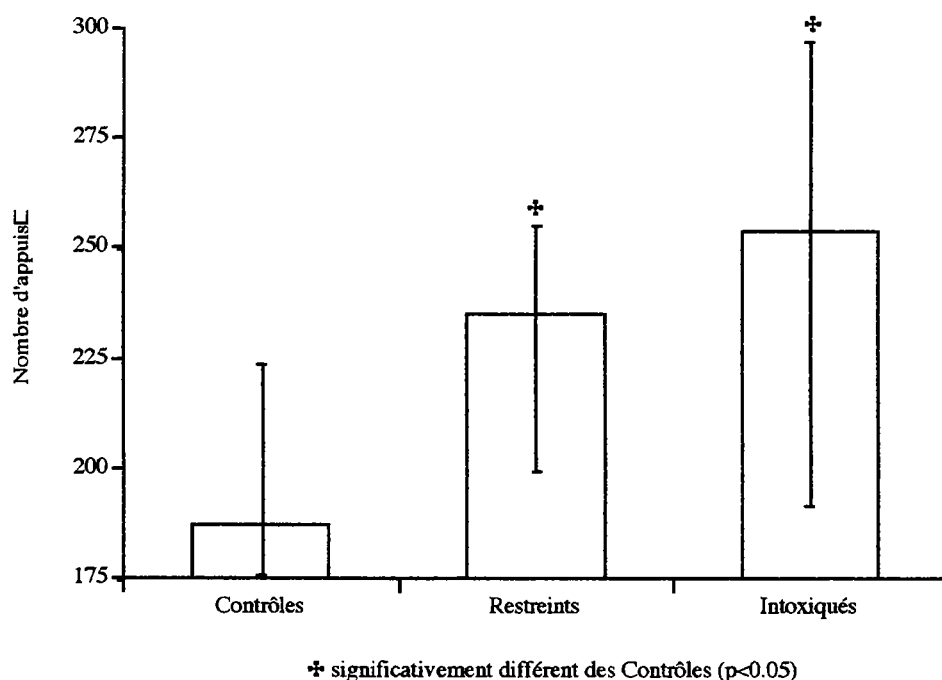


Figure 36 : Nombre d'appuis des 3 groupes lors du premier passage du protocole 3 (médiane \pm quartiles inférieur et supérieur)

Le test de Mann-Whitney au risque 5% met en évidence que les rats contrôles appuient significativement moins lors de cet essai que les rats des deux autres groupes, sans pour autant entraîner une différence significative quant au nombre de croquettes obtenues. (Tableau XV).

Tableau XV :

Significativités aux tests de Kruskal-Wallis et Mann-Whitney
du nombre total d'appuis lors du premier passage du protocole 3.

Boîte de Skinner	Test de Mann-Whitney		
	contrôles - intoxiqués	contrôles - restreints	intoxiqués - restreints
Nombre d'appuis (K-W = 0.0199)	0.015	0.0156	0.801

Ce résultat permet de supposer que les rats développent une stratégie lorsqu'ils sont placés dans une situation de renforcement à intervalle fixe.

Pour vérifier l'existence d'une possible stratégie, il est nécessaire de s'intéresser à la période se situant entre l'acquisition de 2 croquettes.

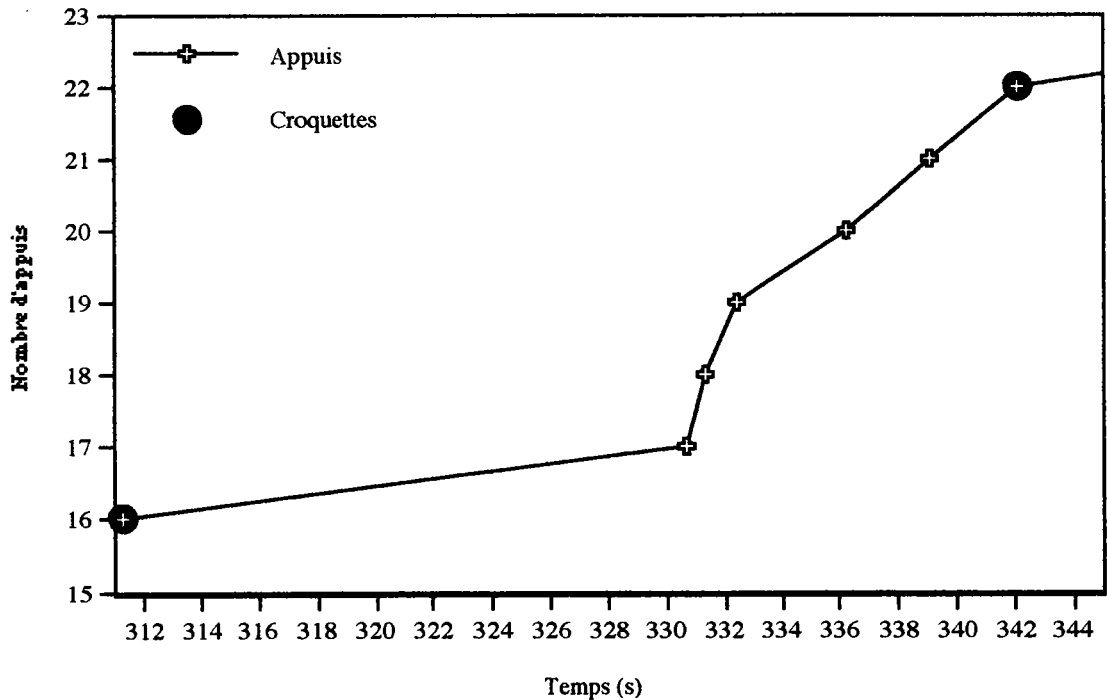


Figure 37 : Exemple de comportement du Rat vis-à-vis de la pédale entre deux récompenses, en fin d'apprentissage

Cette courbe est un agrandissement de la courbe d'apprentissage général (Figure 23) en phase de renforcement à intervalle fixe. Elle représente la succession des appuis effectués par l'animal entre l'obtention de la seizième et de la dix-septième croquette entre les temps 312 et 344 secondes.

Il est possible d'observer que le rat, après son dernier appui rentre dans une période d'inactivité face au levier pendant une durée de 20 secondes. Cette période correspond aux $2/3$ de la durée de l'intervalle fixe pendant lequel le levier est inactif.

Dans les dix secondes suivantes, le rat appuie 6 fois sur le levier afin d'obtenir la croquette. Cette période correspond à la fin de l'intervalle de temps d'inactivité du levier et donc à l'approche du moment de libération de la croquette par un appui actif.

Il est intéressant de noter que cette stratégie ne se développe que dans les derniers essais effectués, lors de la confrontation à la situation avec intervalle fixe; l'animal est au contraire hyperactif immédiatement après l'obtention d'une croquette, puis n'appuie plus sur le levier pendant une période plus ou moins longue et obtient la croquette suivante presque par hasard, en appuyant de nouveau sur ce levier qui commence à l'intriguer. Cette action provoque de nouveau une hyperactivité chez l'animal.

3.5. Labyrinthe Radial de Olton

L'analyse statistique des résultats dégage trois variables, qui présentent des différences significatives entre les trois groupes de rats.

Ces variables sont toutes trois issues du protocole 1, soit de la phase d'apprentissage.

Une de ces Variables, le nombre total d'erreurs effectués lors du premier passage de la phase d'apprentissage, ne doit pas être prise en compte comme un marqueur d'apprentissage car il constitue le premier contact des animaux (mis à part le séjour d'habituation en groupe) avec le dispositif expérimental.

Ainsi, lors du premier contact individuel des rats avec le labyrinthe, l'analyse descriptive montre que les courbes de distribution des fréquences des groupes contrôles et restreints sont très proches de la distribution gaussienne, tandis que celle des animaux intoxiqués est un pic étalé vers la droite (Kurtosis = 2.72, Skewness = 1.62).

Le test de Mann - Whitney met en évidence une différence significative au risque de 5% entre le groupe intoxiqués et les groupes contrôles et restreints ($p < 0.02$), ces derniers réalisant plus d'erreurs de parcours, peut être aussi parce qu'ils effectuent la visite du labyrinthe à une vitesse plus élevée que ne le font les animaux intoxiqués.

Les deux autres variables différenciant les trois groupes sont les heures de première erreur au cours des quatrième et cinquième passages (Figure 38).

Les courbes de distribution des fréquences sont d'allure gaussienne pour les groupes contrôles et restreints lors du quatrième passage mais pas pour les intoxiqués qui ont une courbe leptocurtique et étalée vers la droite (Kurtosis = 4.42; Skewness = 1.71).

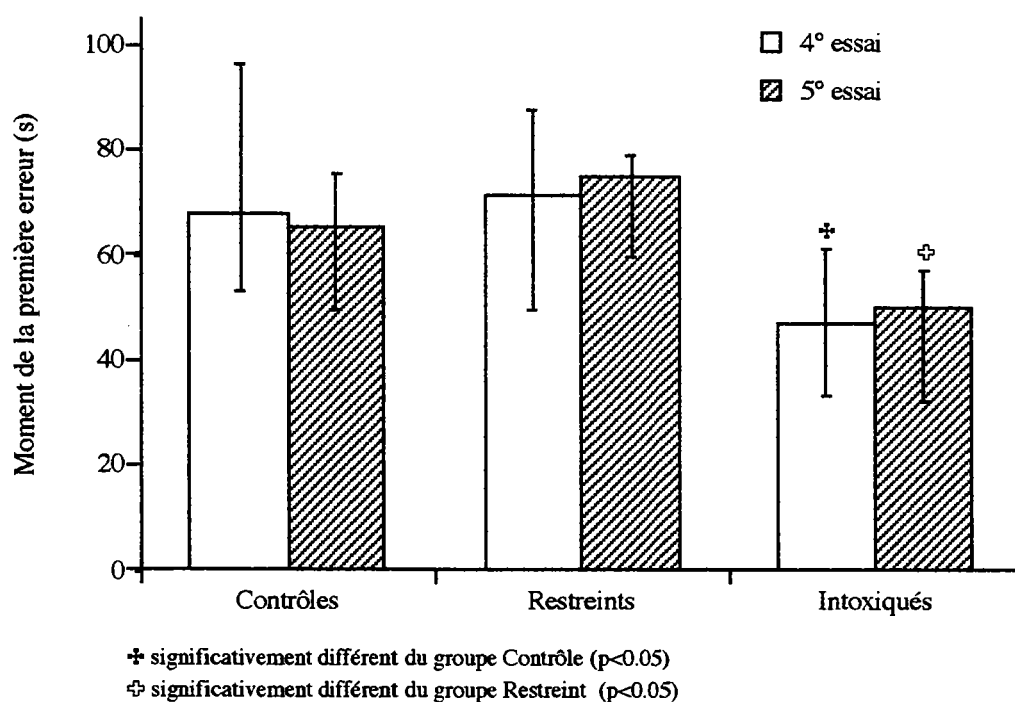


Figure 38 : Moment de la première erreur lors des quatrième et cinquième essais

Le test de Mann-Whitney (Tableau XVIII) révèle une différence significative lors du quatrième passage entre les groupes contrôles et intoxiqués ($p < 0.05$) et du cinquième passage entre les groupes restreints et intoxiqués ($p < 0.01$).

Dans ces deux passages, les rats intoxiqués commettent des erreurs plus tôt que les animaux des autres groupes.

Tableau XVI:

Significativités aux tests de Kruskal -Wallis et Mann-Whitney

Labyrinthe radial de Olton	Test de Mann-Whitney		
	contrôles - intoxiqués	contrôles - restreints	intoxiqués - restreints
Nombre total d'erreur (k-w = 0.0102)	0.018	0.641	0.005
Moment de la première erreur 4° essai (k-w = 0.049)	0.0259	0.703	0.393
Moment de la première erreur 5° essai (k-w = 0.0293)	0.12	0.238	0.007

L'utilisation du labyrinthe radial de Olton montre que des rats développent, afin de s'adapter au mieux à ce nouvel environnements des comportements d'orientation intimement liés au dispositif expérimental. L'existence d'un apprentissage est vérifié pour l'ensemble des rats et ceci, quel que soit le traitement.

L'analyse univariée, de l'ensemble des variables prises en compte dans les tests comportementaux, révèle que seules quelques variables différencient, significativement au test de Mann-Whitney, les individus des trois groupes expérimentaux de cette recherche.

C'est pourquoi, il est nécessaire de recourir à l'utilisation d'une technique d'analyse multivariée de ces variables. La méthode d'interprétation statistique choisie est l'analyse discriminante, car elle peut répondre à la nécessité d'expliquer les différents profils comportementaux pouvant apparaître lors d'une manipulation expérimentale.

ANALYSE MULTIVARIEE

1. Méthode

L'intérêt de l'analyse discriminante est qu'elle se prête à l'interprétation descriptive de ces différences, entre deux ou plusieurs groupes, en fonction de plusieurs variables. Toutefois, elle peut également être utilisée comme méthode d'affectation d'individus extérieurs à l'expérimentation dans des groupes expérimentaux déjà définis.

Cette technique met en correspondance des variables d'intervalles (indépendantes) avec une variable nominale (dépendante) qui, dans cette recherche est le traitement appliqué aux différents lots de rats.

Le principe de cette analyse est de définir les équations de droites qui différencient le mieux possible les groupes d'individus. Ainsi, pour (n) groupes il y aura (n-1) droites qui correspondent aux axes discriminants reflétant la combinaison linéaire des différentes variables prises en compte, de telle sorte que la projection des individus sur ces droites assure la meilleure discrimination.

Ces variables sont sélectionnées selon la méthode de régression pas à pas. Celle-ci détermine pour la première équation la variable la plus discriminative parmi les autres puis selon le même critère ajoute de nouvelles variables jusqu'à ce qu'aucune autre variable ne produise de modification significative dans la variance du système. Ceci est répété pour la seconde fonction mais avec la condition supplémentaires que les valeurs considérées ne soient pas corrélées avec celles de la première fonction.

Une fois les équations déterminées, il est possible de connaître les coordonnées sur ces axes discriminants de chaque individu, mais aussi de chaque groupe qui

sont exprimées en terme de centroïdes correspondant à la moyenne des scores. Il est alors possible de déterminer le groupe d'appartenance le plus probable de chaque individu et de le comparer à son groupe d'appartenance réel. Cependant, cette matrice de classification est liée à la puissance de discrimination de l'équation.

Il est alors important de déterminer la puissance de discrimination de ces fonctions qui assure la meilleure séparation des groupes et celle-ci est évaluée par l'indicateur λ de Wilks.

Le degré de significativité de cet indicateur est évalué par un test du Chi-2. Le résultat de la soustraction $1 - \lambda$ représente la part de variance expliquée par la fonction discriminante.

2. Application à la batterie de tests

L'analyse discriminante, comme l'ensemble des techniques statistiques, est dépendante de conditions d'application qui définissent la validité d'une telle méthode.

- Le nombre de groupe doit être supérieur ou égal à 2, tout en sachant que l'effectif le plus faible ne doit pas être inférieur à 16 individus.
- Le statut des variables est de deux ordres. Celui de la variable dépendante est de niveau nominal et celui des variables indépendantes est de niveau d'intervalle.
- Le nombre de variables indépendantes impliquées dans l'analyse ne doit pas excéder $N-2$ variables, où N correspond à l'effectif sur lequel s'applique l'analyse discriminante.
- De plus, la multinormalité des variables est supposée être respectée, tout en sachant que celles-ci ne doivent pas être des éléments de combinaisons

linéaires d'autres variables.

2.1. Analyse discriminante des résultats du test de la boîte de Skinner

La régression pas à pas retient les variables suivantes :

- **NARC2** : le nombre d'appuis effectués en renforcement continu, au 2^e essai;
- **NARC3** : le nombre d'appuis effectués en renforcement continu, au 3^e essai;
- **NARC4** : le nombre d'appuis effectués en renforcement continu, au 4^e essai;
- **NARC5** : le nombre d'appuis effectués en renforcement continu, au 5^e essai;
- **NB** : le nombre d'essais nécessaires pour obtenir une performance maximale;
- **NTF130** : le nombre d'appuis lors du premier passage à intervalle fixe.

La puissance de discrimination de chacune des équations est caractérisée par les indicateurs suivants :

Tableau XVII
Indicateur de la puissance de discrimination

λ de Wilks	χ^2	ddl	Significativité
0.4931	28.639	12	0.005
0.7043	14.196	5	0.05

L'axe discriminant principal rend compte de 50.8% ($1 - \lambda$) de la variance totale observée, le second rend compte de 29.6% de la variance résiduelle et les deux scores sont significatifs.

Les fonctions mises en évidence par l'analyse discriminante, permettent de rassembler l'ensemble des rats en déterminant le profil commun du groupe.

Ce profil correspond en quelque sorte au centre de gravité de l'ensemble du groupe.

Les coordonnées du centroïde donnent une vision d'ensemble de celui-ci par une projection sur les axes discriminants. Les coordonnées des centroïdes sont les suivantes et montrent que ceux-ci sont bien identifiés et séparés.

Tableau XVIII

Coordonnées des centroïdes des différents groupes

Groupe	Axe 1	Axe 2
contrôle	0.94775	-0.13002
restreint	-0.31679	0.75572
intoxiqués	-0.52554	-0.73513

Les deux fonctions sont mises à l'épreuve par la comparaison des statuts prédits et des statuts réels.

Tableau XIX

Matrice de classification, comparaison statuts réels/ statuts prédits
(Nombre d'individus et % par rapport à l'effectif du groupe)

Groupes Prédits Groupes Réels	Nombre d'individus	contrôles	restreints	intoxiqués
contrôles	20	14 70%	3 15%	3 15%
restreints	20	3 15%	12 60%	5 25%
intoxiqués	20	3 15%	3 15%	14 70%

La prédiction de l'appartenance des rats, en fonction des variables retenues, à un groupe identifié par l'application d'un traitement est de 64.58%.

L'examen des corrélations des variables avec les axes discriminants permet d'attribuer un sens à ces axes.

• L'axe 1 est corrélé :

- Positivement (+0.57) avec le nombre d'essais nécessaires pour obtenir la performance maximale en renforcement continu.

Les rats contrôles obtiennent cette performance de façon plus tardive que les rats restreints et intoxiqués.

- Négativement (-0.62) avec le nombre d'appuis lors du premier passage en intervalle fixe (30 secondes).

Les rats du groupe contrôles appuient moins que les rats des deux autres groupes; c'est d'ailleurs cette variable qui était différente lors de l'analyse univariée.

Ces résultats nous indiquent que les animaux contrôles semblent plus posés vis-à-vis de la situation, ils atteignent moins vite leur performance maximale lors du passage en renforcement continu mais par contre ne montrent pas de comportement d'hyperactivité lorsqu'une contrainte temporelle est imposée.

L'axe 2 est corrélé :

- Négativement (-0.53) avec le nombre d'appuis en renforcement continu lors du premier passage, NARC2;
- Positivement (+0.44) avec le nombre d'appuis au dernier passage en renforcement continu, NARC5;
- Positivement (+0.16 et +0.14) avec les passages intermédiaires en renforcement continu, respectivement NARC3 et NARC4.

Ici, les performances des animaux restreints sont meilleures que celles des animaux des autres groupes à partir du troisième passage

Les groupes se différencient par leur activité, les animaux contrôles progressent régulièrement dans leurs performances, alors que les animaux restreints et intoxiqués se montrent plus hésitants.

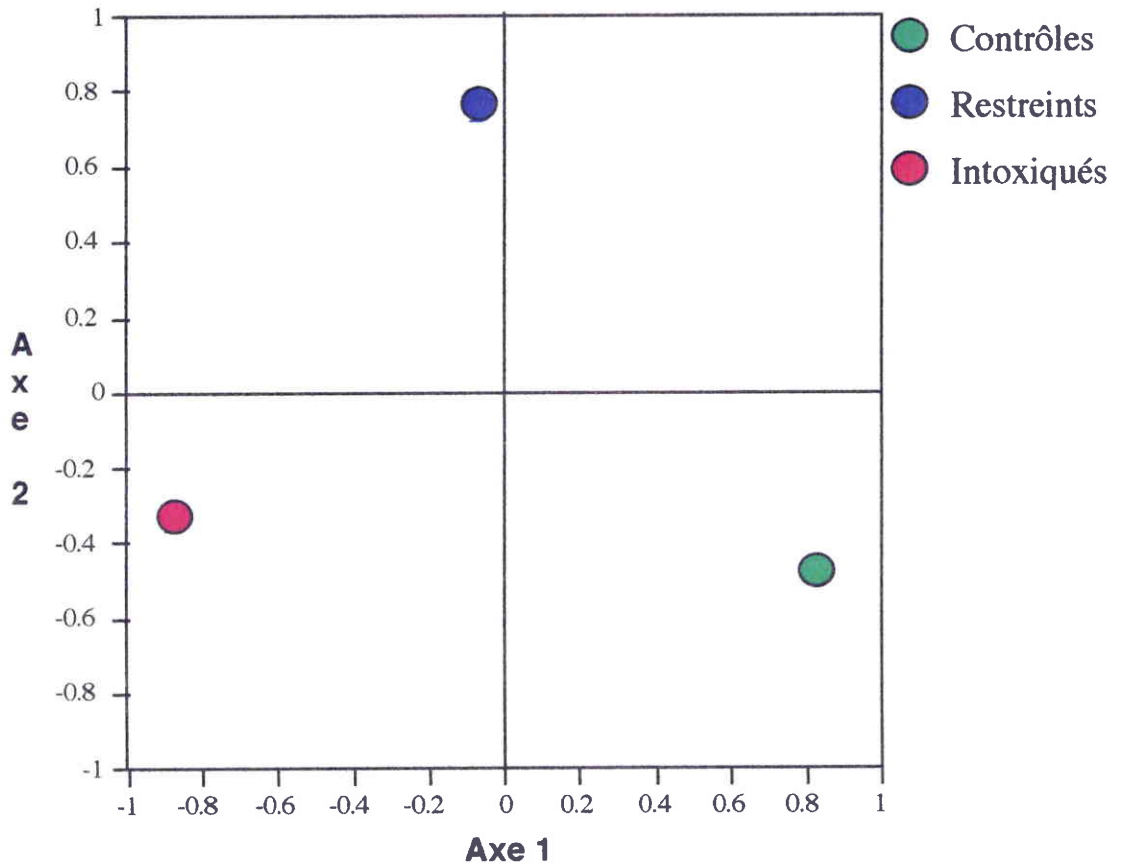


Figure 39 : Représentation des axes discriminants de l'analyse des variables du test de la boîte de Skinner

2.2. Analyse discriminante des résultats du test du labyrinthe aquatique de Morris.

La régression pas à pas retient les variables suivantes :

- **M12** : le temps de réalisation du 2^e essai de la phase d'apprentissage;
- **M13** : le temps de réalisation du 3^e essai de la phase d'apprentissage;
- **M16** : le temps de réalisation du 6^e essai de la phase d'apprentissage;
- **M17** : le temps de réalisation du 7^e essai de la phase d'apprentissage;

- **M21** : le temps de réalisation du 1^{er} essai de la phase de rappel;
- **M22** : le temps de réalisation du 2^e essai de la phase de rappel;
- **M32** : le temps de réalisation du 2^e essai de la phase de test;
- **M34** : le temps de réalisation du 4^e essai de la phase de test;

La puissance de discrimination de chacune des équations est caractérisée par les indicateurs suivants :

Tableau XX
Indicateur de la puissance de discrimination

λ de Wilks	χ^2	ddl	Significativité
0.50	36.950	16	0.0021
0.84	9.347	7	0.22

L'axe discriminant principal rend compte de 50% de la variance totale observée, le second rend compte de 16% de la variance résiduelle; seul le premier score est significatif.

Les coordonnées des centroïdes sont les suivantes et montrent que ceux-ci sont bien identifiés et séparés.

Tableau XXI
Coordonnées des centroïdes des différents groupes

Groupe	Axe 1	Axe 2
contrôle	0.96	0.32
restreint	0.04	-0.6
intoxiqués	-1	0.28

Les deux fonctions sont mises à l'épreuve par la comparaison des statuts prédits et des statuts réels.

Tableau XXII

Matrice de classification, comparaison statuts réels/ statuts prédits
(Nombre d'individus et % par rapport à l'effectif du groupe)

Groupes Prédits Groupes Réels	Nombre d'individus	contrôles	restreints	intoxiqués
contrôles	20	12 60%	5 25%	3 15%
restreints	20	4 20%	12 60%	4 20%
intoxiqués	20	0 0%	3 15%	17 85%

La prédiction de l'appartenance des rats, en fonction des variables retenues, à un groupe identifié par l'application d'un traitement est de 68.33%.

L'examen des corrélations des variables avec les axes discriminants permet d'attribuer un sens à ces axes.

L'axe 1 est corrélé :

- Positivement (+0.51) le temps de réalisation du 4^e essai de la phase de test (M34), les rats contrôles utilisent plus de temps que les animaux restreints et intoxiqués pour atteindre la plate forme lors du quatrième essai après rotation (phase de test).
- Positivement (+0.38) le temps de réalisation du 2^e essai de la phase d'apprentissage (M12) les rats contrôles utilisent plus de temps que les animaux restreints et intoxiqués pour atteindre la plate forme lors du deuxième essai de la phase d'apprentissage.

Les Rats contrôles sont moins performants au 2^e essai de la phase d'apprentissage et au dernier essai de la phase de test.

L'axe 2 est corrélé :

- Positivement (+0.49) le temps de réalisation du 7^e essai de la phase d'apprentissage (M17), les rats contrôles et intoxiqués utilisent plus de temps que les animaux restreints pour atteindre la plate forme lors du dernier essai de la phase d'apprentissage.
- Positivement (+0.46) le temps de réalisation du 3^e essai de la phase d'apprentissage (M13), les rats contrôles et intoxiqués utilisent plus de temps que les animaux restreints pour atteindre la plate forme lors du troisième essai de la phase d'apprentissage.

Le dernier essai de la première phase représente le résultat de l'apprentissage.

A première vue, les 'meilleurs' animaux sont les animaux du groupe restreint, les rats contrôles et intoxiqués semblent moins efficaces, et ont des performances similaires les représentations graphiques de leur centroïde se superposent sur l'Axe 2.

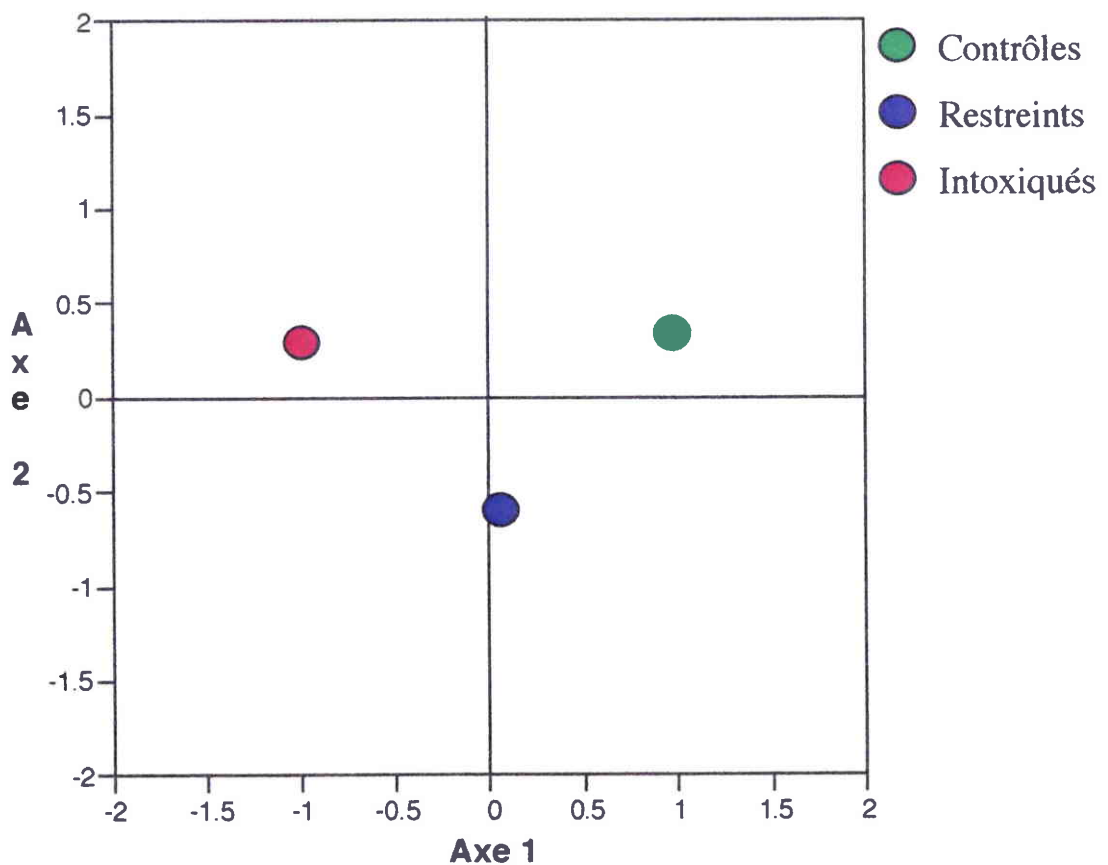


Figure 40 : Représentation des axes discriminants de l'analyse des variables du test de la piscine de Morris

2.3. Analyse discriminante des résultats du test de l'évitement lumineux

La régression pas à pas retient les variables suivantes :

- **DMAIPAO** : la durée moyenne des appuis sur le levier actif durant la phase d'obscurité;
- **DMAPIIL** : la durée moyenne des appuis sur le levier inactif durant la phase lumineuse;
- **DMAPIO** : la durée moyenne des appuis sur le levier inactif durant la phase d'obscurité;
- **DMPO** : la durée moyenne des périodes d'obscurité;
- **NAPIO** : nombre d'appuis sur le levier inactif durant la phase d'obscurité.
- **NOP** : le nombre de périodes d'obscurité.

La puissance de discrimination de chacune des équations est caractérisée par les indicateurs suivants :

Tableau XXIII
Indicateur de la puissance de discrimination

λ de Wilks	χ^2	ddl	Significativité
0.62	25.64	12	0.0120
0.85	8.43	5	0.1338

L'axe discriminant principal rend compte de 38% de la variance totale observée, le second rend compte de 15% de la variance résiduelle seul le premier score est significatif.

Tableau XXIV

Coordonnées des centroïdes des différents groupes

Groupe	Axe 1	Axe 2
contrôle	-0.84	0.019
restreint	0.39	-0.49
intoxiqués	0.44	0.48

Les deux fonctions sont mises à l'épreuve par la comparaison des statuts prédits et des statuts réels.

Tableau XXVMatrice de classification, comparaison statuts réels/ statuts prédits
(Nombre d'individus et % par rapport à l'effectif du groupe)

Groupes Prédits Groupes Réels	Nombre d'individus	contrôles	restreints	intoxiqués
contrôles	20	14 70%	3 15%	3 15%
restreints	20	4 20%	11 55%	5 25%
intoxiqués	20	4 20%	4 20%	12 60%

La prédiction de l'appartenance des rats, en fonction des variables retenues, à un groupe identifié par l'application d'un traitement est de 61.67%.

L'examen des corrélations des variables avec les axes discriminants permet d'attribuer un sens à ces axes.

L'axe 1 est corrélé :

- Positivement (+0.68) avec la durée moyenne des appuis sur le levier inactif durant la phase lumineuse, les animaux contrôles effectuent des appuis de plus courte durée que ceux des animaux restreints et intoxiqués.
- Négativement (-0.25) avec le nombre d'appuis sur le levier inactif durant la phase d'obscurité.

Les groupes intoxiqués et restreints se confondent sur le premier axe discriminant, leur comportement est identique. La contrainte lumineuse étant certainement de moindre importance que celles rencontrées dans la piscine de Morris ou la boîte de Skinner, l'activité des animaux de ces deux groupes est ralentie.

L'axe 2 est corrélé :

- Positivement (+0.59) avec la durée moyenne des appuis sur le levier actif durant la phase d'obscurité, les animaux intoxiqués effectuent des appuis de plus longue durée que les animaux Contrôles et restreints.
- Négativement (-0.44) la durée moyenne des appuis sur le levier inactif durant la phase d'obscurité.

La situation des groupes sur l'axe 2 nous indique que les animaux contrôles appuient moyennement sur le levier actif durant la période d'obscurité, les animaux restreints très peu alors que les intoxiqués présentent un surcroît d'activité dans la zone du levier actif.

La corrélation négative avec la durée moyenne des appuis sur le levier inactif durant la phase d'obscurité confirme que les animaux intoxiqués se cantonnent à une activité autour du levier actif .

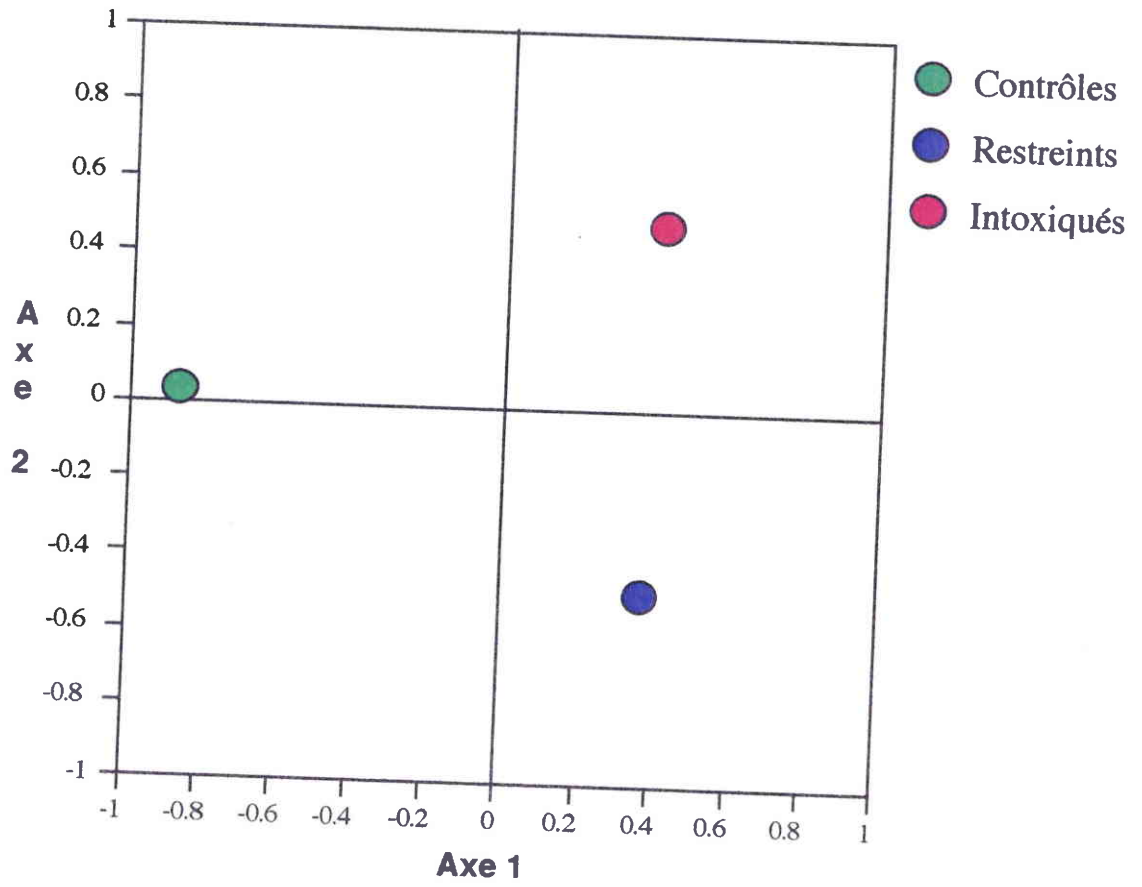


Figure 41 : Représentation des axes discriminants de l'analyse des variables du test d'évitement lumineux

2.4. Analyse discriminante des résultats du test du labyrinthe radial de Olton

Dix-neuf variables sont retenues pour le calcul de l'analyse discriminante, elles concernent essentiellement les derniers essais de chaque protocole, lorsque les animaux sont entraînés à la tâche.

La puissance de discrimination de chacune des équations est caractérisée par les indicateurs suivants :

Tableau XXVI
Indicateur de la puissance de discrimination

λ de Wilks	χ^2	ddl	Significativité
0.17	85.939	38	0.0001
0.54	29.592	18	0.0416

L'axe discriminant principal rend compte de 83% de la variance totale observée, le second rend compte de 46% de la variance résiduelle et les deux scores sont significatifs.

Tableau XXVII
Coordonnées des centroïdes des différents groupes

Groupe	Axe 1	Axe 2
contrôle	1.25	1.02
restreint	0.81	-1.16
intoxiqués	-2.00	0.15

Les deux fonctions sont mises à l'épreuve par la comparaison des statuts prédits et des statuts réels.

Tableau XXVIII

Matrice de classification, comparaison statuts réels/ statuts prédits
(Nombre d'individus et % par rapport à l'effectif du groupe)

Groupes Prédits Groupes Réels	Nombre d'individus	contrôles	restreints	intoxiqués
contrôles	20	16 80%	3 15%	1 5%
restreints	20	3 15%	17 85%	0 0%
intoxiqués	20	1 5%	1 5%	19 95%

La prédiction de l'appartenance des rats, en fonction des variables retenues, à un groupe identifié par l'application d'un traitement est de 86.67%.

L'examen des corrélations des variables avec les axes discriminants permet d'attribuer un sens à ces axes.

L'axe 1 est corrélé :

- Positivement (+0.29) avec le moment de la première erreur lors du 4^e essai du 1^e protocole.
- Positivement (+0.23) avec le moment de la première erreur lors du 1^{er} essai du 2^e protocole.

Lors du premier protocole, les huit branches du labyrinthe sont appâtées, les animaux contrôles et restreints sont plus performants que les intoxiqués, il font leur première erreur (visite d'une branche déjà visitée) plus tard que les animaux intoxiqués. La deuxième Corrélation concerne le second protocole, lorsque seules quatre branches sont appâtées, dans ce cas aussi les animaux intoxiqués sont moins performants que ceux des autres groupes.

L'axe 2 est corrélé :

- Négativement (-0.34) avec le nombre total de branches visitées lors du 5^e essai du 1^e protocole.
- Positivement (+0.28) avec le temps de parcours du 5^e essai du 1^e protocole.

Les animaux contrôles effectuent le test le plus lentement, mais sans faire d'erreur, les restreints sont les plus rapides mais la stratégie adoptée est la moins bonne, leur nombre d'erreurs est le plus élevé. Les animaux intoxiqués se situent entre ces deux performances mais évoluent dans le dispositif comme s'ils y entraient pour la première fois.

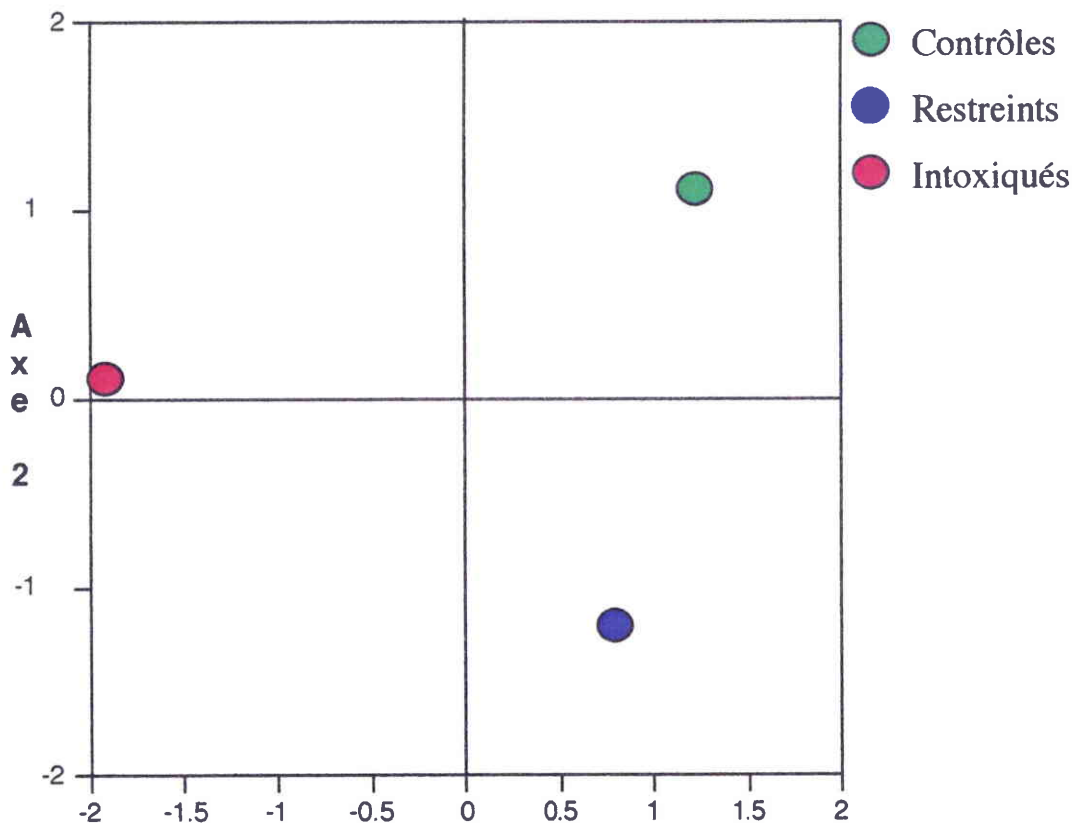


Figure 42 : Représentation des axes discriminants de l'analyse des variables du test du labyrinthe radial de Olton

3. *Conclusion*

Les analyses discriminantes effectuées nous ont permis d'avoir une vision globale des performances et des comportements des animaux et de différencier les groupes dans tout les cas, ce que ne nous avaient pas permis les analyses statistiques univariées.

Au travers des ces résultats, les animaux restreints ont systématiquement montré une activité importante qui n'aboutissait pas obligatoirement à la performance demandée.

Ces animaux ont subi durant la période d'intoxication une sous-alimentation qui a laissé des séquelles, les bonnes performances dans le labyrinthe aquatique de Morris sont essentiellement dues à une mauvaise adaptation des animaux à la fraîcheur de l'eau, les animaux contrôles par contre n'étaient que de médiocres participants mais de très bon nageurs, aussi bien à la surface que sous la surface de la piscine, et leur performance lors du deuxième essai de la phase d'apprentissage indique que le temps relativement long passé à évoluer dans la piscine n'était pas dû à la non connaissance de la situation.

Les Animaux intoxiqués par contre, montrent des comportements atypiques, une activité moindre dans le test d'évitement lumineux et une activité importante dans la piscine de Morris, de médiocres performances dans le labyrinthe de Olton et l'apprentissage le plus précoce des trois groupes dans la boîte de Skinner.

Pour essayer de confirmer ces observations, nous allons effectuer une analyse discriminante globale sur tous les cinq tests comportementaux utilisés.

4. Analyse discriminante Générale

Pour réaliser cette analyse discriminante, nous avons intégré dans les calculs toutes les variables retenues lors des analyses précédentes.

45 variables ont ainsi été entrées dans l'analyse dont 30 ont été retenues après la régression pas à pas.

Une variable est issue du test de l'alternance spontanée, 4 de l'évitement lumineux, 4 du test de Skinner, 5 du labyrinthe de Morris et 15 du test de Olton.

La puissance de discrimination de chacune des équations est caractérisée par les indicateurs suivants :

Tableau XXIX
Indicateur de la puissance de discrimination

λ de Wilks	χ^2	ddl	Significativité
0.0237	158.981	60	< 0.0001
0.1949	69.499	29	< 0.0001

L'axe discriminant principal rend compte de 97 % de la variance totale observée, le second rend compte de 80 % de la variance résiduelle et les deux scores sont significatifs.

Tableau XXX
Coordonnées des centroïdes des différents groupes

Groupe	Axe 1	Axe 2
contrôle	3.18	-1.43
restreint	0.04	2.8
intoxiqués	-3.22	-1.37

Les deux fonctions sont mises à l'épreuve par la comparaison des statuts prédits et des statuts réels.

Tableau XXXI

Matrice de classification, comparaison statuts réels/ statuts prédits
(Nombre d'individus et % par rapport à l'effectif du groupe)

Groupes Prédits Groupes Réels	Nombre d'individus	contrôles	restreints	intoxiqués
contrôles	20	20 100%	0 0%	0 0%
restreints	20	0 0%	20 100%	0 0%
intoxiqués	20	0 0%	0 0%	20 100%

La prédiction de l'appartenance des rats, en fonction des variables retenues, à un groupe identifié par l'application d'un traitement est de 100 %.

L'examen des corrélations des variables avec les axes discriminants permet d'attribuer un sens à ces axes.

L'axe 1 est corrélé :

- Positivement avec les temps de réalisation du test lors des deuxième et troisième passages dans la piscine de Morris et l'heure de la première erreur dans le labyrinthe de Olton lorsque 4 branches sont appâtées
- Négativement avec le nombre de croquettes obtenues dans la boîte de skinner lors du premier passage avec intervalle de renforcement.

L'axe 2 est corrélé :

- Positivement avec le nombre total de branches visitées lors du premier essai lorsque 8 branches sont appâtées

- Négativement avec le nombre total de branches visitées lors du dernier essai lorsque 8 branches sont appâtées et avec le nombre de croquettes obtenues lors du premier essai d'apprentissage dans la boîte de Skinner.

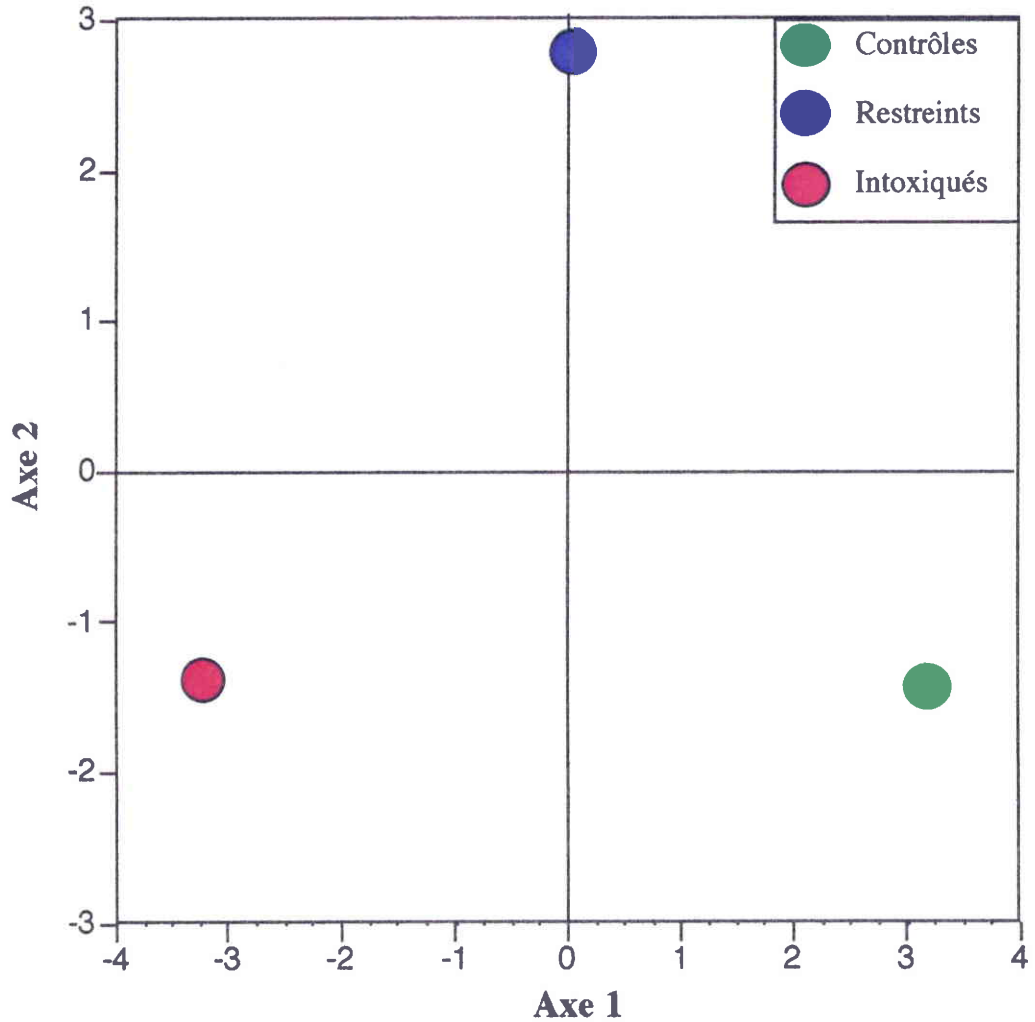


Figure 43 : Représentation des axes discriminants de l'analyse des variables de tous les tests

4.1. Conclusion

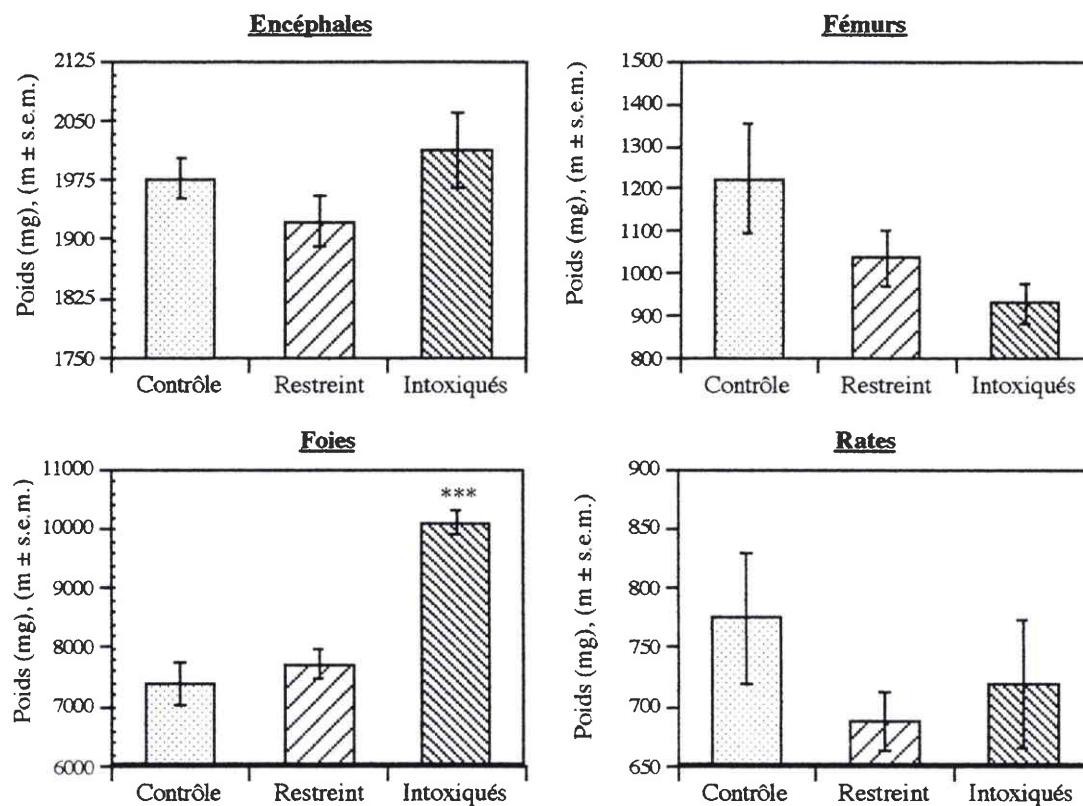
L'analyse discriminante globale permet de séparer les trois groupes de façon parfaite. Etant donné le grand nombre de variables prises en compte dans l'analyse, seule des conclusions très générales quand aux comportements des animaux peuvent être tirées. Cependant quelques phénomènes mis en avant par l'analyse discriminante correspondent aux observations faite lors du déroulement des expériences. Les animaux contrôles évoluent dans les différents tests de façon 'normale'; dans tous les tests leurs performances sont comparables à celles de la littérature.

Les animaux restreints, bien qu'ils aient récupéré de leur déficit pondéral, semblaient relativement 'indisposés' par la restriction alimentaire qu'ils avaient subie, dans les tests faisant appel à une diminution de poids préliminaire pour permettre un renforcement par la nourriture, les animaux restreints présentaient un comportement typique de recherche de nourriture. Leur hyperactivité les handicapait dans les tâches à accomplir, ils avaient ainsi le souvenir de leur sous nutrition et l'analyses des variables à confirmé cette supposition.

Les animaux intoxiqués présentent un profil différent des deux autres groupes, sans pour autant être incapables de la moindre tâche. Ils semblent éprouver des difficultés lors des tests nécessitant une représentation spatiale de l'environnement. (Alternance spontanée, Piscine de Morris et Labyrinthe radial de Olton).

5. Dosages aluminiques

Les différents organes et os prélevés sont des lieux de fixation de l'aluminium qui permettent l'évaluation du degré d'intoxication, mais également des indicateurs physiologiques de la santé et du développement corporel des rats.



*** Significativement différent des groupes Contrôles et Restreints, $p < 0.0001$.

Figure 44 : Poids des différents organes prélevés ($m \pm s.e.m.$)

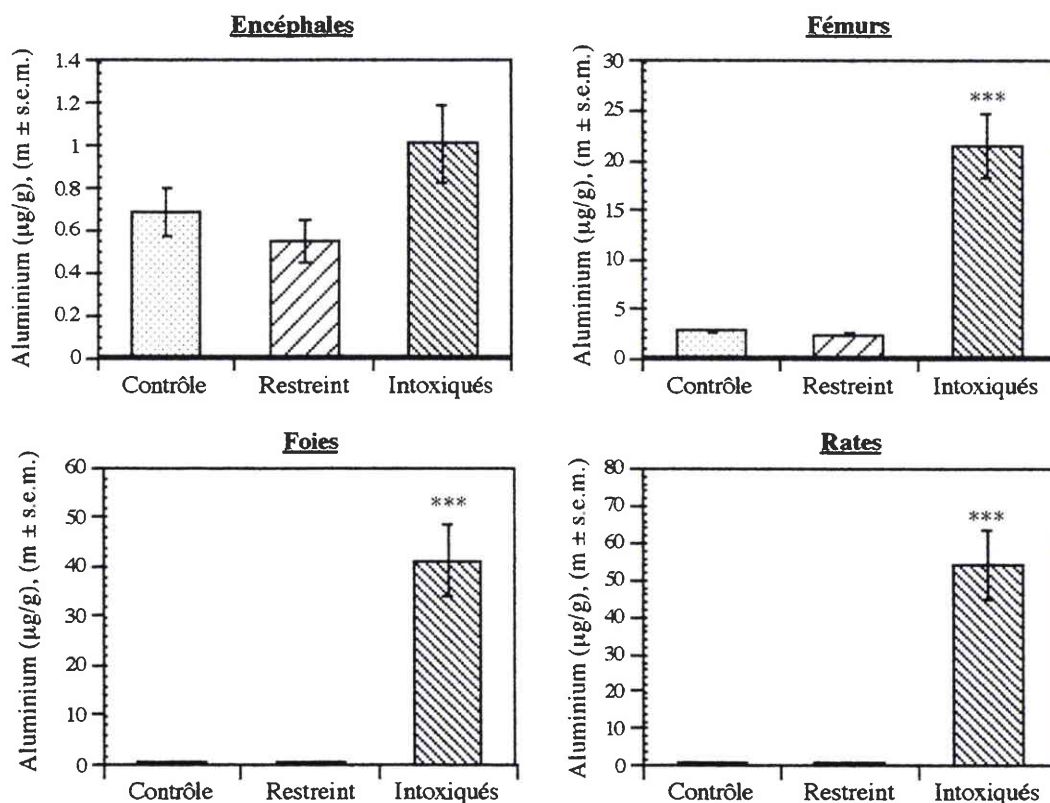
Seuls les foies des animaux intoxiqués présentent une augmentation significative de leur poids par rapport à ceux des animaux des deux autres groupes. Le poids des fémurs n'est pas significativement différent entre les groupes mais il est inférieur chez les animaux intoxiqués et les animaux restreints, la sous nutrition semble avoir une incidence sur la croissance osseuse.

Tableau XXXIII

Résultats de l'analyse de la variance effectuée sur les poids des organes.

variables	F (2,21)	probabilité	contrôles / restreints	contrôles / intoxiqués	restreints / intoxiqués
Encéphale	1.567	0.02322	0.2950	0.5030	0.0937
Fémur	2.825	0.0819	0.1500	0.0287	0.4020
Foie	29.524	< 0.0001	0.3845	< 0.0001	< 0.0001
Rate	2.016	0.1581	0.2048	0.5135	0.0618

Le dosage de l'aluminium montre des quantités d'aluminium de 5 à 50 fois supérieures pour les rats intoxiqués, hormis pour l'encéphale. Il apparaît que les quantités d'aluminium fixées dans celui-ci sont faibles et que cet agent toxique n'aurait pas de conséquence sur la masse de la matière cérébrale (ANOVA, F (2, 21) = 1.57; $p > 0,2$).



*** Significativement différent des groupes Contrôles et Restreints, $p < 0.0001$.

Figure 45 : Concentration relevées dans les organes (m. ± s.e.m.)

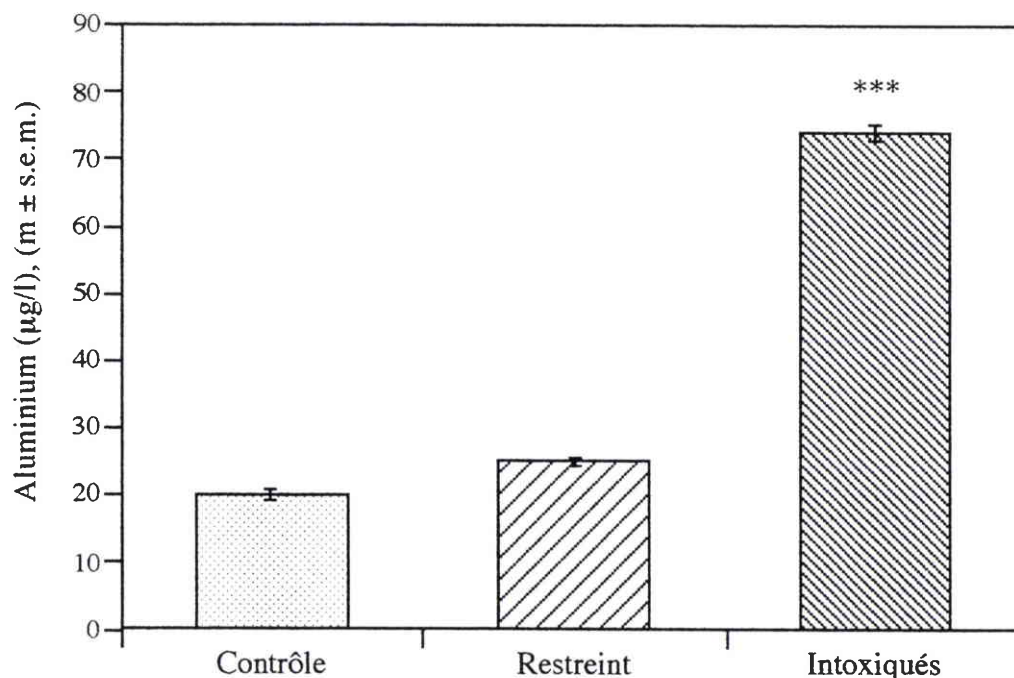
Les quantités d'aluminium relevées dans les fémurs montrent que l'Intoxication aluminique a bien des conséquences au niveau de l'ostéogénèse ($p < 0,01$ entre intoxiqués et restreints), qui semblent irréversibles malgré une alimentation normale. De plus, les résultats montrent que l'aluminium se fixe préférentiellement sur la rate et sur le foie, où il est responsable d'une hépatomégalie prononcée chez les rats du groupe intoxiqués.

Tableau XXXIV

Résultats de l'analyse de la variance effectuée sur les concentrations en aluminium relevées dans les organes.

variables	F (2,21)	probabilité	contrôles / restreints	contrôles / intoxiqués	restreints / intoxiqués
Encéphale	3.018	0.0704	0.4877	0.1068	0.0262
Fémur	34.618	< 0.0001	0.8909	< 0.0001	< 0.0001
Foie	32.529	< 0.0001	0.9627	< 0.0001	< 0.0001
Rate	31.861	< 0.0001	0.9956	< 0.0001	< 0.0001

L'analyse sanguine des différents échantillons révèle également une différence entre les trois groupes expérimentaux.



*** Significativement différent des groupes Contrôle et Restreint, $p < 0.0001$.

Figure 46 : Concentrations d'aluminium sériques (m ± s.e.m.)

6. *Dosages Sanguins*

Tableau : XXXV
Description des variables
(m ± s.e.m.)

	contrôles	restreints	intoxiqués
Proteines	61,061 ± 0,610	57,750 ± 1,081 *	57,417 ± 1,003 *
Albumine	33,928 ± 0,863	29,126 ± 1,196 *	31,717 ± 0,547**
α 1 globulines	13,1 ± 0,416	11,384 ± 0,463 *	10,998 ± 0,198*
α 2 globulines	4,625 ± 0,218	3,880 ± 0,244 *	3,727 ± 0,129*
β globulines	10,083 ± 0,352	8,896 ± 0,321	9,534 ± 0,444
γ globulines	4,264 ± 0,164	3,881 ± 0,224	4,523 ± 0,246
Albumine: ----- Globuline	1,059 ± 0,024	1,040 ± 0,029	1,107 ± 0,025
Créatinie	59,545 ± 1,155	59,667 ± 1,625	63,583 ± 2,872
Urée	8,491 ± 0,270	9,008 ± 0,230	9,575 ± 0,462
Acide Urique	55,636 ± 9,031	41,167 ± 4,651	34,083 ± 7,682

* = Différence significative par rapport aux animaux contrôles, $p < 0,05$

** = Différence significative par rapport aux animaux restreints $p < 0,05$

Il est possible de tirer les mêmes conclusions quant à l'état général des animaux que lors de analyses précédentes. Les animaux restreints et les animaux intoxiqués présentent le même profil : une chute significative de la quantité de protéines totales, des α1 et des α2 globulines.

Ces différences seront plutôt mises sur le compte des périodes répétées de sous nutrition auxquelles ont été soumises les animaux de ces deux groupes, en effet, les différences observées entre les animaux restreints et intoxiqués lors des expériences précédentes ne sont plus visibles ici, il semble que les animaux intoxiqués aient récupéré de leur intoxication qui dans le cas présent a eu lieu 100 jours plus tôt.

Tableau XXXVII
résultats de l'analyse de la variance

variables	F (2,32)	probabilité	contrôles / Restreins	contrôles / intoxiqués	restreints / intoxiqués
Protéines	4.558	0.0181	2.5*	2.749	0.285
Albumine	6.858	0.0033	3.694**	1.7	2.038*
α1 globulines	8.656	0.001	3.211**	3.932***	0.737
α2 globulines	5.471	0.009	2.581*	3.111*	0.542
β globulines	2.443	0.1029	2.205*	1.02	1.212
γ globulines	2.282	0.1184	1.238	0.839	2.124
Albumine ----- Globuline	1.749	0.1902	0.508	1.27	1.818
Urée	2.504	0.0977	1.067	2.235*	1.194
Acide Urique	2.242	0.1227	1.4	2.086*	0.701
Creatinine	1.259	0.2976	0.041	1.375	1.363

* = Différence significative à $p < 0,05$

* = Différence significative à $p < 0,01$

* * * = Différence significative à $p < 0,001$

7. Conclusion

Une intoxication à raison de $10 \text{ mg Al.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est suffisante pour instaurer une surcharge en aluminium dans le foie, les os et la rate.

La concentrations retrouvées dans l'encéphale sont à la limite d'être significative ($F_{2,21} = 3.018, p = 0.0704$).

Les analyses sanguines révèlent, comme dans les études précédentes, que les animaux restreints d'une part et intoxiqués d'autre part présentent le même profil : une chute significative des protéines totales, des α 1 et des α 2 globulines.

Ces différences seront plutôt mises sur le compte des périodes répétées de sous nutrition auxquelles ont été soumises les animaux de ces deux groupes, en effet, les différences observées entre les animaux restreints et intoxiqués lors des expériences précédentes ne sont plus visibles ici, il semble que les animaux intoxiqués aient récupéré de leur intoxication qui dans le cas présent à eu lieu 100 jours plus tôt. En regardant de plus près les résultats, on peut observer une légère diminution des quantité d'albumine sérique, des β globulines et une

augmentation des γ globulines, ces trois observations, associées a la diminution des α_1 et α_2 globulines est le profil caractéristique d'un syndrome cirrhotique. Cette constatation va de pair avec l'hépatomégalie observée.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les effets d'une intoxication aluminique ont été étudiés sur des femelles nullipares à raison de 10 et 15 mg Al.kg⁻¹.j⁻¹ puis sur des femelles en lactation à raison de 10 mg Al.kg⁻¹.j⁻¹. La durée de ces intoxications a été de douze jours afin de rester en conformité avec les études antérieures de Bernuzzi et coll. 1989 puis de Muller et coll. 1990.

Les résultats obtenus montrent que les animaux nullipares, intoxiqués à 10 mg Al.kg⁻¹, présentent spontanément une diminution de leur consommation de nourriture associée à un retard pondéral conséquent. Un groupe d'animaux non traités mais qui est soumis à une restriction alimentaire identique (animaux restreints), présentent un retard significatif de leur évolution pondérale aussi bien vis-à-vis d'un groupe d'animaux contrôles que du groupe d'animaux intoxiqués. Les animaux restreints tout en conservant une activité métabolique et locomotrice normale sont sous alimentés et perdent du poids. Les mesures de la consommation d'oxygène des animaux, permettent de montrer que les animaux diminuent leur métabolisme après sept jours de traitement, ceci pour pallier le manque de nourriture.

Les animaux intoxiqués quant à eux ne se différencient pas des animaux contrôles dans leur consommation d'oxygène. Lors de l'intoxication à 15 mg Al.kg⁻¹.j⁻¹ des femelles nullipares, comme lors de l'intoxication des femelles en lactation à 10 mg Al.kg⁻¹.j⁻¹, les animaux intoxiqués ne présentent plus cette différence d'évolution pondérale qui était observée à 10 mg Al.kg⁻¹.j⁻¹ chez les femelles nullipares.

Muller (1993) émet l'hypothèse que la présence d'ascite qui est un symptôme d'inflammation pourrait masquer la chute de poids de ce groupe d'animaux. A 15 mg Al.kg⁻¹.j⁻¹ la quantité de liquide dans la cavité péritonéale serait plus importante et pourrait expliquer le fait qu'il n'y ait plus de différence dans l'évolution pondérale des animaux intoxiqués par rapport à celle des animaux contrôles, les femelles en lactation sont dans un état physiologique différent, et

seraient plus réceptives à l'intoxication. Nous avons constaté par ailleurs, à travers leurs cris, que les animaux intoxiqués étaient plus sensibles aux manipulations.

Les analyses sanguines destinées à mettre en évidence un syndrome inflammatoire n'ont pas confirmé son existence mais laissent seulement suspecter sa présence.

Les composés aluminiques sont connus pour entraîner une diminution du péristaltisme intestinal (Hava et coll., 1973) et retarder la vidange gastrique (Hurwitz et coll., 1976) ainsi, les animaux intoxiqués bénéficieraient d'une meilleure assimilation des éléments nutritifs présents dans leur ration alimentaire, et leur évolution pondérale serait ainsi 'normale', contrairement aux animaux restreints qui eux subissent pleinement la sous nutrition imposée.

L'effet bénéfique de ces modifications physiologiques était connu dans les années 60, époque où des compléments alimentaires à base de craie (bentonites et kaolinites) étaient utilisés pour l'élevage de poulets (Almquist et coll., 1967; Quisenberry et coll., 1968). Ces compléments permettaient une diminution de la ration alimentaire des animaux (un bénéfice pécunier) tout en augmentant les rendements de croissance.

Mais à cette époque, il n'était pas fait état du rôle de l'aluminium dans cette nouvelle forme de complémentation alimentaire.

Cette seconde hypothèse semble plus en conformité avec nos résultats, mais l'existence de certaines modifications des paramètres sanguins implique que l'intoxication aluminique, si elle n'est pas responsable d'un état inflammatoire aigu entraîne des perturbations métaboliques qui se sont révélées au travers de l'évolution pondérale.

Lors des tests du double compartiment, on peut observer chez les animaux intoxiqués, une baisse significative d'activité associée à une diminution du temps passé dans le premier compartiment.

Les performances des animaux restreints se situent entre celles des animaux intoxiqués d'une part et contrôle d'autre part, sans pour autant qu'il y ait de différence significative.

Les effets de l'intoxication aluminique s'additionneraient à ceux de la sous nutrition et les animaux intoxiqués évoluent dans la boîte à double compartiment de façon ralentie, mais il n'est pas possible de savoir si ce comportement est dû aux douleurs que ressentent les animaux, et qui les obligent à se déplacer doucement, ou bien aux effets de l'aluminium.

Dans la seconde partie de cette étude, nous nous sommes intéressés à évaluer les dysfonctionnements pouvant apparaître dans les comportements d'apprentissage suite à une intoxication aluminique, en laissant aux animaux un temps de récupération entre la fin de la période d'intoxication et le début des tests de façon à exclure tout effet du traitement sur les capacités physiques des animaux.

Les résultats obtenus montrent que le rat est capable de réaliser des apprentissages dans des situations expérimentales complexes en faisant appel à des compétences spatio-temporelles. L'existence de ces compétences a permis une évaluation des troubles mnésiques qu'une intoxication à l'aluminium pouvait engendrer chez des rats adultes.

L'application de tests comportementaux a montré que des rats intoxiqués ne présentaient pas de difficulté à acquérir les informations nécessaires à la construction d'une représentation spatiale des relations existantes entre les différents éléments des environnements expérimentaux. Cependant, cette acquisition semble nécessiter un certain temps d'adaptation pour être maximale; ce qui porte à croire que l'intoxication à l'aluminium a des effets néfastes sur les mécanismes et les structures impliqués directement dans la mise en mémoire des informations, en ayant pour conséquence un ralentissement de ceux-ci; dans le test d'alternance spontanée, les animaux intoxiqués alternent moins que les animaux des deux autres groupes lors du protocole où l'intervalle de temps entre les deux phases est de 30 secondes.

Les performances réalisées dans les tâches spatiales (test du labyrinthe radial de Olton) et temporelles (test d'évitement lumineux) sont similaires et montrent que les animaux ne présentent pas de difficulté à accéder et à utiliser les informations stockées en mémoire de référence. Mais lorsqu'il se produit une modification importante dans la tâche à exécuter (test du labyrinthe aquatique de Morris et test de la boîte de Skinner), il apparaît une difficulté d'adaptation à celle-ci.

Eichenbaum et coll., dans une étude de 1990 montrent que pour révéler des déficits de mémorisation apparaissant à la suite d'une lésion de l'hippocampe, il est nécessaire que la tâche à accomplir soit basée sur une représentation spatiale et temporelle de l'environnement mais qu'ils n'apparaissent pas lorsque l'apprentissage consiste en une réponse à un stimulus.

L'analyse univariée des résultats permet d'entrevoir le rôle de l'aluminium sur les capacités d'apprentissage des animaux intoxiqués mais laisse toutefois une très petite marge pour permettre la différenciation de ces animaux des animaux du groupe restreints.

Les analyses multivariées que nous avons pratiquées ont permis de séparer totalement les trois groupes d'animaux. L'aluminium joue donc un rôle dans le comportement des rats dans les différents tests et son action s'additionne à celle de la sous nutrition puisque le lot d'animaux restreints se situe dans tous les cas à mi-chemin entre les animaux contrôles et les animaux intoxiqués.

Après une intoxication de 12 jours, l'aluminium se fixe préférentiellement dans le foie, la rate et les os, et provoque une inflammation certainement transitoire durant la période d'injection.

Certaines modifications des constantes sanguines perdurent longtemps après l'arrêt du traitement (3 mois) mais ne permettent de conclure à aucune pathologie installée.

Malgré cela, l'aluminium entraîne une altération des capacités d'adaptation des animaux à une tâche spécifique.

Il serait intéressant de réitérer cette dernière étude en diminuant les doses journalières d'aluminium injectées et en augmentant la durée du traitement, de manière à pallier la sous nutrition inhérente à une intoxication 'pseudo-aiguë' au chlorure d'aluminium et à révéler entièrement l'importance de l'aluminium dans la modification de capacités de mémorisation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABERCROMBIE DE, FOWLER RC, (1997). Possible aluminum content of canned drinks. *Toxicol Ind Health* . 13(5) : 649-654.

ABRAMSON M. J., WLODARCZYK J. H., SAUNDERS N. A. and HENSLEY M. J. (1989). Does aluminum smelting cause lung disease ? *Amer. Rev. Resp. Dis.* 139 : 1042-1057.

ABREO K., GLASS J. and SELLA M. L. (1990). Aluminum inhibits hemoglobin synthesis but enhances iron uptake in friend erythroleukemia cells. *Kidney Int.* 37 : 677-681.

AL-SALEH I. AND SHINWARI N., (1996). Aluminum in Saudi children. *Biometals* . 9(4) : 385-392 .

ALFASSI Z. B. and RIETZ B. (1994). Determination of aluminium by instrumental neutron activation analysis in biological samples with special reference to NBS SRM 1577 bovine liver. *Analyst.* 119 : 2407-2410.

ALFREY A. C. (1980). Aluminum metabolism in uremia. *Neurotoxicology* 1 : 43-53.

ALFREY A. C. (1988). Physiology of aluminum in man. in GITELMAN H. J. (1988) Aluminum and Health : A Critical review. *New York : Marcel Dekker.*

ALFREY A. C., HEGG A. and CRASWELL P. (1980). Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.* 33 : 1509-1516.

ALFREY A. C., MISHALL J. M., BURKS J., CONTIGUGLIA S.R., RUDOLPH H., LEWIN E. and HOLMES J. H. (1972). Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.* 18 : 257-261.

ALFREY A. C., SEDMAN A. and CHAN Y. L (1985). The compartmentalization and metabolism of aluminum in uremics rats. *J. Lab. Clin. Med* 105 : 227-233;

ALFREY A.C. (1986). Systemic toxicity of aluminum in man. *Neurobiology of aging* . 7: 5543-544

ALFREY A.C., LE GENDRE G.R. and KAEHNY W.D. (1976). The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N. Engl. J. Med.* 294 :184-188.

ALFREY A.C., M.D.(1984). Aluminum intoxication *New England Journal of Medicine.* 310, 1113-1115

ALLEN D. D. and YOKEL R. A. (1992). Dissimilar aluminum and gallium permeation of the blood-brain barrier demonstrated by in vivo microdialysis. *J. Neurochem.* 58 : 903-908.

ALMQUIST H.J., CHRISTENSEN H.L. and MAURER S. (1967) The effect of bentonites on nutrient retention by turkeys. *Feedstuffs*, May 20, 54.

ANDRESS D. L., KOPP J. B., MALONEY N. A., COBURN J. W. and SHERRARD D. J. (1987). Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients of hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 316 : 292-296.

ANDRESS D. L., MALONEY N. A., ENDRESS D. B. and SHERRARD D. J. (1986). Aluminum-associated bone disease in chronic renal failure : high prevalence in a long-term dialysis population. *J. Bone Miner. Res.* 1 : 391-398.

ANGLADE F., CHRISTIN D., MARCHALAND C., TROUILLER G., BAUDOIN C., CHAPOUTHIER G. (1993). Analyse du comportement du rat dans la piscine de Morris : nouvelle méthodologie et application pharmacologique. *C.R.Acad.Sci.Paris, Sciences de la vie.*316: 603-606.

ARIEFF A.I., COOPER J.D., ARMSTRONG D. and LAZAROWITZ V.C. (1979). Dementia, renal failure and brain aluminum. *Annals of Internal Medicine* 90, 741-747.

BAKIR A. A, HRYHORCZUK, D. O., AHMED S., HESSL S. M., LEVY P. S. and al. (1989). Hyperaluminemia in renal failure : the influence of age and citrate intake. *Clin. Nephrol.* 31 : 40-44.

BARRAT L. J. and LAWRENCE J. R. (1975). Dialysis-associated dementia. *Austral. NZ. J. Med.* 5 : 62-65.

BAUDART G.A. (1975). Reflexion sur une mutation. *Revue de l'Aluminium.* 117-120.

BAXTER M., BURRELL J. A. and MASSEY R. C. (1988) . The effects of fluoride on the leaching of aluminum saucepans during cooking. *Food Addit. Contam.* 5 : 651-656.

BELLIA J. P. and BIRCHALL J. D. and ROBERTS N. B., (1996). The role of silicic acid in the renal excretion of aluminium. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 26 (3) : 227-233.

BERLYNE D. E. (1960). Conflict, arousal and curiosity. *New York : McGraw Hill.*

BERLYNE G.M., BEN ARI J., KNOPF E., YAGIL R., WEINBERGER G., DANOVITCH G.M. (1972) Aluminum toxicity in rats. *The Lancet*, march 11

BERNUZZI V., DESOR D. AND LEHR P.R. (1989). Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology* 40:21-27.

BERRY J.P., HENOC P., GALLE P. (1978). Phagocytosis by cells of the pulmonary alveoli ; transformation of crystalline particles. *Am. J. Pathol.*, 93, 27-44.

BIRCHALL J. D. (1992). The interrelationship between silicon and aluminum in the biological effects of aluminum. *In Aluminum Biology and Medicine, Ciba Found. Symp.169 : 50-61.Chichester : Wiley.*

BIRCHALL J.D. and CHAPPELL J.S. (1987) The solution chemistry of aluminium and silicon and its biological significance. *Life Sci.* 33 : 311-316.

BJORNSTAD H. E., OUGHTON D. H. and SALBU B. (1992). Determination of aluminium-26 using a low-level liquid scintillation spectrometer. *Analyst* 117 : 435-438.

BONHAUS D. W., MC CORMACK, K. M., MAYOR G. H., MATTSON J. C. and HOOK J. B. (1980). The effects of aluminum on microtubular integrity using in vitro and in vivo models. *Toxicol. Lett.* 6 : 141-147.

BOUKARI M., ROTTEMBOUR J., JAUDON M. C., CLAVEL J. P., LEGRAIN M. and GALLI A. (1978). Influence de la prise prolongée de gels d'alumine sur les taux sériques d'aluminium chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. *Nouv. Presse Méd.* 7 : 85-88.

BOURDON R. (1984). Métabolisme de l'aluminium. Aluminium et insuffisance rénale, *PARIS 25-26 mai 1984: 103-115.*

BOURDON R., DRUEKE T., PETIT L. (1987). Aluminium : Pathologie, Biochimie, Exploration. Hôpital Widal F.

BROWN D.J.A. (1983). Effects of calcium and aluminium concentrations on the survival of Brown Trout (*Salmo trutta*) at low pH. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 30 : 582-587.

BURNATOWSKA-HLEDIN M. A., MAYOR G. H. and LAU K. (1985). Renal handling of aluminum in the rat : clearance and micropuncture studies. *Am. J. Physiol.* 249 : F 192-197.

BURNEL D., HUTIN M. F., MASSON A., KESSLER M., HURIET C. and GAUCHER A. (1982). Intérêt du dosage de l'aluminium osseux par polarographie impulsionnelle. *Pathol. Biol.* 30 : 27-32.

CAMPBELL I. R., CASS J. S., CHOLAK J. and KEHOE R. A. (1957). Aluminium in the environment of man. A review of his hygienic status. *Arch. Indust. Health.* 15 : 349-448

CANN C. E., PRUSSIN S. G. and GORDAN G. S. (1979). Aluminum uptake in parathyroid glands. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49 : 543-545.

CANNATA J. B., FERNANDEZ-SOTO I., FERNANDEZ M. J., FERNANDEZ-MARTIN j., Mc GREGOR S. J. and Al (1991). Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum. *Kidney Int.* 39 : 799-803.

CANNATA J.B.,BRIGGS J.D. and JUNOR B.jr. (1984).Aluminum intoxication and parathyroid hormone function. *Aluminium et insuffisance rénale, PARIS 25-26 mai 1984: 227-238*

CARTIER F., ALLAIN P. GARY J. CHATEL M., MENAULT F. and PECKER S. (1978) Encephalopathie myoclonique progressive des dialysés. *Nouv. presse Méd.* 7: 97-102

CHAZAN J. A., BLONSKY S. L., ABUELO J. G. and PEZZULLO J. C. (1988). Increased body aluminum. An independent risk factor patients undergoing long-term hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 148 : 1817-1820.

CHAZAN J. A., LEW N. L. and LOWRIE E. G. (1991). Increased serum aluminum. An independent risk factor for mortality in patients undergoing long term hemodialysis. *Arch. Intern. Med.* 151 : 319-322.

CHERRORET G., CAPOLAGHI B., BURNEL D., DESOR D., KELLER J.M. ET LEHR P.R. (1994). Effet d'une intoxication par intubation gastrique chez le Rat adulte. Etude comparative avec le Rat en développement. *Bull. Acad. Soc. Lorr. Sci.* 33:61-76 .

CHERRORET G., DESOR D., HUTIN M-F., BURNEL D., CAPOLAGHI B. AND LEHR P.R. (1996). Effects of aluminum chloride on normal and uremic adult male rats. Tissue distribution. brain cholineacetyltransferase activity and some biological variables. *Biol. Tr. Elem. Res.* 54 : 43-53 .

CHEUNG W. Y. (1982). Calmodulin. *Scient. Amer.* 246 : 62-70.

CLARKSON E.M., LUCK V.A., HYNSON W.V., BAILEY R.R., EASTWOOD J.B., WOODHEAD J.S., CLEMENTS V.R., O'RIORDAN J.L.H. and DE WARDENER H.E. (1972). The effects of aluminium hydroxyde on calcium, phosphorus and aluminium balances, the serum parathyroide hormone concentration and the aluminium content of bone in patients with chronic renal failure. *Clin. Sci.* 43 : 519-531.

CLAVEL J.P., LAVIROTTE P. and GALLIA (1983). Contamination par le cuivre, le zinc ou l'aluminium des prélèvements sanguins destinés au dosages de ces métaux. *Pathol. Biol.* 31 : 851-854.

COCHRAN M., ELLIOTT D. C., BRENNAN P. and CHAWTUR V. (1990b). Inhibition of protein kinase C activation by low concentrations of aluminium. *Clin. Chim. Acta.* 194 : 167-172.

COCHRAN M., GODDARD G. and LUDWIGSON N. (1990a). Aluminum absorption by rat duodenum : further evidence of energy-dependent uptake. *Toxicol. Lett.* 23 : 287-294.

CORNELIS R. and SCHUTYSER J. (1984). Analytical problems related to Al-determination in body fluid, water and dialysate. *Contr. Nephrol.* 38 : 1-11.

COURNOT-WITMER G., ZINGRAFF J., PLACHOT J. J, ESCAIG F., LEFEVRE R., BOUMATI P., BOURDEAU A., GARABEDIAN M., GALLE P., BOURDON R., DRÜEKE T. and BALSAN S. (1981). Aluminum localisation in bone from hemodialyzed patients : relationship to matrix mineralisation. *Kidney Int.* 20 : 375-385.

CRAPPER D. R and DALTON A. J (1973). Aluminum induced neurofibrillary degeneration, brain electrical activity and alterations in acquisition and retention. *Physiol. Behav.* 10 : 935-945.

CRAPPER D. R. and TOMKO G. J. (1975). Neuronal correlates of an encephalopathy associates with aluminum neurofibrillary degeneration. *Brain Res.* 97 : 253-264.

CRAPPER D. R., KARLIK S. and DE BONI U. (1978). Aluminum and other metals in senile (Alzheimer) dementia. In *Alzheimer's disease : Senile Dementia and Related Disorders (Aging Vol. 7)*. R. Katzman, R. D Terry, and K. L. Bick, Eds. Raven Press, New York, 471-495.

CRAPPER D. R., KRISHNAN S. S and QUITTKAT S. (1976). Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. *Brain.* 99 : 67-80.

CRAPPER D. R., QUITTBAT S., KRISHNAN S. S., DALTON A. J. and DE BONI U. (1980). Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy and experimental aluminum encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 50 : 19-24.

CRAPPER D.R., KRISHNAN S.S., DALTON A.J. (1973). Brain aluminum distribution in Alzheimer disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science*, 180: 511-513 .

CRAPPER McLACHLAN D.R., KRUCK T.P., LUKIW W.J. and KRISHNAN S.S. (1991) Would decreased aluminum ingestion reduce the incidence of alzheimer's disease? *Can. Med. Assoc. J.* 145, 7: 793-804

CRAPPER-MC LACHLAN D. R. (1986). Aluminum and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 7 : 525-532.

DAY J. P., BARKER J., EVANS L. J. A., PERKS J., SEABRIGHT P. J., ACKRILL P., LILLEY J. S., DOWN P. V. and NEWTON G. W. A. (1991). Aluminium absorption studied by Al-26 tracer. *Lancet.* 337 : 1345.

DE BONI U., CRAPPER M. C. and LACHLAN D. A. (1980). Senile dementia and Alzheimer's disease : a current view. *Life Sci.* 27 : 1-14.

DE BONI U., OTVOS A., SCOTTJ. W. and CRAPPER D. R. (1976). Neurofibrillary degeneration induced by systemic aluminum. *Acta Neuropathol.* 35 : 285-294.

DE BONI U., SEGER M. and CRAPPER Mc LACHLAN D. R. (1980). Functional consequences of chromatin bound aluminum in cultured human cells. *Neurotoxicology* 1 : 65-81.

DE BONI U., SCOTT J.W. and CRAPPER D.R. (1974). Intracellular aluminum binding; A histochemical study. *Histochemistry*, 40, 31-37

DEFOSSEZ A., PERSUY P., TRAMU G. and DELACOURTE A. (1986). Etude immunohistochimique des lésions élémentaires de la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale* 12 : 161-168.

DEMBER W. M. et FOWLER H. (1958). Spontaneous alternation behavior. *Psychol. Bull.* 55 : 412-427.

DENT C. E. and WINTER C. (1974). Osteomalacia due to phosphate depletion from excessive aluminum hydroxide ingestion. *Br. Med. J.* 1 : 551-

DOUGLAS R. J. (1966). Cues for spontaneous alternation. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 62 : 171-183.

DOUGLAS R. J. (1967). The hippocampus and behavior. *Psychol. Bull.* 67 : 416-442.

DOUGLAS R. J. (1975). The development of hippocampal function : implications for theory and for therapy. *In the Hippocampus*, R.L. Isaacson and K. H. Pribram, Eds. Plenum Press, N. Y., Vol. 2 : 327-361.

DRISCOLL C.T. (1985). Aluminium in acidi surface waters: chemistry, tranport and effects. *Environ. Health Perspect.* 63 : 93-104.

DRUECKE T., PETIT L. (1986). Aluminium: Pathologie, Biochimie, Exploration. *Cahiers de toxicologie clinique et expérimentale*, 1, (1986)

DRUECKE TB, JOUHANNEAU P, BANIDE H, LACOUR B, YIOU F, RAISBECK G. (1997). Effects of silicon, citrate and the fasting state on the intestinal absorption of aluminium in rats. *Clin Sci (Colch)*. 92(1):63-67

EDEN T. (1976). Tea. *London. Longman*. 8-15.

EICHENBAUM H., STEWART C. and MORRIS R. G. (1990). Hippocampal representation in place learning. *J. Neurosci*. 10 : 3531-3542.

ELLEN G., EGMOND E., VAN LOON J. W., SAHERTIAN E. T. and TOLSMA K. (1990) . Dietary intakes of some essential and non essential trace elements, nitrate, nitrite and N-nitrosamines, by Dutch adults : estimated via a 24-hour duplicate portion study. *Food Addit. Contam*. 7 : 207-221.

ELLIOT .H.L., MACDOUGALL A.I., FELL G.S. (1978). Aluminum toxicity syndrome. *Lancet june 3* .

ELLIS H.A., McCARTHY J.H. and HERRINGTON J. (1979) Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride: relationship to impaired bone mineralisation. *Journal of clinical pathology* 32: 832-844

EVERLEETH D. F. and MEYERS V. C. (1936). Studies on aluminum. II. Storage of intravenously injected aluminum in the dog. *J. Biol. Chem*. 113 : 467-471.

EXLEY C., CHAPPELL J. S. and BIRCHALL J. D. (1991). A mechanism for acute aluminum toxicity in fish. *J. Theor. Biol*. 151 : 417-428.

FATEMI S. J. A., KADIR F. H. A. and MOORE G. R. (1991). Aluminum transport in blood serum. *Biochem. J*. 280 : 527-532.

FEINROTH M., FEINROTH M. V. and BERLYNE G. M. (1982). Aluminum absorption in the rat everted gut sac. *Miner. Electrolyte. Metab*. 8 : 29-35.

FERSTER C. B. and SKINNER B. F. (1957). Schedules of reinforcement. *New York Appleton - Century - Crofts*.

FLATEN T.P. and ODEGARD M. (1988). Tea, aluminium and Alzheimer's disease. *Fd Chem. Toxic*. 26: 11/12; 959-960

FLEMING J. and JOSHI G. (1987). Ferritin : Isolation of aluminum-ferritin complex from brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 : 7866-7870.

FLENDRIG J. A., KRUIS H, DAS H. A. (1976). Aluminium intoxication : the cause of dialysis dementia ? *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.* 13 : 355-361.

FOWLER H. (1965). Curiosity and exploratory behavior. *London : Collier MacMillan.*

FOY C. D. (1974). Effects of aluminum on plant growth. *In : The Plant Root and Its Environment (E. W Carson, Ed.), Univ. Press of Virginia , Charlottesville. 601-642.*

FREUNDLICH M. ABITBOL C., ZILLERUELO G. and STRAUSS J. (1985). Infant formula as a cause of aluminum toxicity in neonatal uraemia. *Lancet II* : 527-529.

FULTON B. and JEFFERY E. H. (1990). Absorption and retention of aluminum from drinking water. 1. Effect of citrid and ascorbic acids on aluminum tissue levels in rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14 : 788-796.

GALLE P. (1981) Mecanisme d'élimination rénale de deux éléments du groupe IIIA de la classification périodique:l'aluminium and l'indiu. *C.R. Acad. Sc. Paris, t. 292 .*

GALLE P. (1984) Physiopathologie cellulaire de l'aluminium Aluminium and insuffisance rénale, *PARIS 25-26 mai 1984: 119-137*

GALLE P., BERRY J.-P. and DUCKETT S. (1980). Electron microprobe ultrastructural localization of aluminum in rats brain. *Acta Neuropathol.* 49 : 245-247.

GALLE P., CAMPOS H.and GIUDICELLI C. (1983). Localisation ultrastructurale de l'aluminium dans les cellules parathyroïdiennes de malades en dialyse chronique. *C.R. Acad. Sci. Ser III-Vie.* 296 : 545-550.

GANROT P.O.(1986). Métabolism and possible health effects of aluminum
Environmental health perspectives Vol. 65, 363-441

GARRUTO R.M., SHANKAR S.K., YANAGIHARA R., SALAZAR A.M., AMYX H.L. and GAJDUSEK D.C. (1989) Low-calcium, high-aluminum diet induced motor neuron pathology in cynomolgus monkeys. *Acta Neuropathol.* 78: 210-219

GILLI P., DE BASTIANI P., FAGIOLI F., BUONCRISTIANI U., CAROBI C., STABELLINI N., SQUERZANTI R., ROSATI G. and FARINELLI A. (1980). Positive aluminium balance in patients on regular peritoneal treatment : an effect of low dialysate pH ? *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 17 : 219-225.

GILLI P., FAGIOLI F., MALACARNE F., BEDANI P.L., BUONCRISTIANI U., CAROBI C., LOCATELLI F. AND FARINELLI A. (1984). Serum aluminum levels and peritoneal dialysis. *Int. J. Artif. Organs.* 7:107-110.

GODBOLD D. L., FRITZ E. and HUTTERMAN A. (1988). Aluminum toxicity and forest decline (root elongation/Ca uptake/X-ray microanalysis). *Proc. Natl. Accad. Sci. USA.* 85 : 3888-3892.

GONDA Z, LEHOTZKY K (1996). Effect of prenatal aluminium lactate exposure on conditioned taste aversion and passive avoidance task in the rat. *J Appl Toxicol.* 16(6), 529-532

GRAMICCIONI L., INGRAO G., MILANA M. R., SANTARONI P. AND TOMASSI G., (1996). Aluminium levels in Italian diets and in selected foods from aluminium utensils. *Food. Addit. Contam.* 13(7):767-774.

GRAFF L., MULLER G. and BURNEL D. (1995a). *In vitro and in vivo* comparative studies on chelation of aluminum by some polyaminocarboxylic acids. *Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology.* 88 : 271-292.

GRAFF L., MULLER G. and BURNEL D. (1995b). *In vitro and in vivo* evaluation of potential aluminum chelators. *Veterinary and Human Toxicology.* 37 : 455-461.

GRAFF L. and BURNEL D. (1995c). A possible nonaluminium oral phosphate binder? A comparative study on dietary phosphorus absorption. *Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology.* 89 : 373-388.

GREGER J. L. (1987). Aluminum and tin. *World Rev. Nutr. Diet.* 54 : 255-285.

GREGER J. L. (1988). Aluminum in the diet and mineral metabolism. *In Metal Ions in Biological Systems, ed. H. Sigel, New York : Marcel Dekker.* 24 : 199-215.

GREGER J. L. and BAIER M. J. (1983a). Effect of dietary aluminum on mineral metabolism of adult males. *Amer. J. Clin. Nutr.* 38 : 411-419.

GREGER J. L. and BAIER M. J. (1983b) . Excretion and retention of low or moderate levels of aluminum by human subjects. *Food Chem. Toxicol.* 21 : 473-477.

GREGER J. L. and POWERS C. F. (1992). Assesment of exposure to parenteral and oral aluminum with and without citrate using a desferrioxamine test in rats. *Toxicology.* 76 : 119-132.

HAMILTON E. I., MINSKI M. J. and CLEARY J. J (1972-1973). The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom. An environmental study. *Sci. Total Environ.* 1 : 341-371.

HARRIS W. R and SHELDON J. (1990). Equilibrium constants for the binding of aluminum to human serum transferrin. *Inorg. Chem.* 29 : 119-124.

HAVA M. AND HURWITZ A. (1973). The relaxing effect of aluminum and lanthanum on rat and human gastric smooth muscle in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 22:156-161; 1973.

HENRY D. A., GOODMAN W. G. and NUDELMAN R. K. (1984). Parenteral aluminium administration in the dog. I. Plasma kinetics, tissue levels, calcium metabolism and parathyroid hormone. *Kidney Int.* 25 : 362-369.

HEUSNER A. (1963).Analyse de la variation nyctémérale du métabolisme énergétique chez le rat blanc.*Thèse de doctorat, Faculté des science de STRASBOURG.*

HEWITT C. D., O'HARA M., DAY J. P. and BISHOP N. (1987). Exposure of infants to aluminum from milk formulae and intravenous fluids. *Trace Element. Analytical Chemistry in Medicine an Biology*, Eds. Brätter P. & Schramelz P., Walter de Gruyter & Co., Berlin, vol. 4 : 382-388.

HILL J.O., LATIFF A. AND DIGIROLAMO M. IN GRIGGIO M.A., LUZ J. AND CARVALHO S.M.T. (1992). The effect of fasting and refeeding on oxygen consumption by rats. *Brazilian j. Med. Biol. Res.* 25 : 205-208.

HOLLAND J. G. and SKINNER B. F. (1961). The analysis of behavior. *New - York Mc Graw - Hill Book Company.*

HUBER C. T. and FRIEDEN E. (1970). The inhibition of ferroxidase by trivalent and other metal ions. *J. Biol. Chem.* 245 : 3979-3984.

HURWITZ A., ROBINSON R. G,VATS T-S., WHITTIER F. C. AND HERIN W.F. (1976). Effects of antacids on gastric emptying. *Gastroenterology* 71 : 268-273.

HYDES D. J. (1979). Aluminum in seawater:control by inorganic processes. *Science* 205 1260-1262.

INOUE T., ISHIWATA H. and YOSHIHARA K. (1988). Aluminum levels in food-simulating solvents and various foods cooked in aluminum pans. *J. Ag. Food Chem.* 36 : 599-601.

IRWIN D. A. (1955). Histochemical reaction for the demonstration of Al in tissue. *Arch. Indis. Health.* 12 : 218.

ITTEL T. H., BUDDINGTON B., MILLER N. L. and ALFREY A. C. (1987) . Enhanced gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats. *Kidney Int.* 32 : 821-826.

ITTEL TH, STEINHAUSEN C, KISLINGER G, KINZEL S, NOLTE E, SIEBERTH HG, (1997). Ultrasensitive analysis of the intestinal absorption and compartmentalization of aluminium in uraemic rats: a ²⁶Al tracer study employing accelerator mass spectrometry. *Nephrol Dial Transplant.* 12(7):1369-1375.

JEDERLENIC P. J., ABRAHAM J. L., CHURG A., HIMMELSTEIN J. S., EPLER G. R. ET GAENSLER E. A. (1990). Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 142 : 1179-1184.

JENSEN P., PETERSSON S., DRAKENBERG T. and ASP H. (1989). Aluminum effects on vacuolar phosphorus in roots of beech (*Fagus Sylvatica*) . *J. Plant. Physiol.* 134 : 37-42.

JONES J. C. and BENNETT B. G. (1986) . Exposure of man to environmental aluminum-an exposure commitment assessment. *Sci. Total Environ.* 52 : 65-82.

KAENHY W.D., M.D., HEGG A.P., B.S., ALFREY A.C., M.D. (1977) Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *New england journal of medecine*, 296,1389-1390.

KARLIK S. J., EICHHORN G. L., LEWIS P. N. and CRAPPER D. R. (1980). Interaction of aluminum species with deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* 19 : 5991-5998.

KATYAL R, DESIGAN B, SODHI CP, OJHA S. (1997). Oral aluminum administration and oxidative injury. *Biol Trace Elem Res.* 57(2):125-130.

KING S. W., Wills M. R. and SAVORY J. (1979). Serum binding of aluminium. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 26 : 161-169.

KIRSCHBAUM B. B., SCHOOLWERTH A. C. (1989a). Acute aluminum toxicity associated with oral citrate and aluminum-containing antacids. *Am. J. Med. Sci.* 297 : 9-11.

KIRSCHBAUM B. B., SCHOOLWERTH A. C. (1989b). Hyperaluminaemia associated with oral citrate and aluminium and aluminium hydroxyde. *Hum. Toxicol.* 8 : 45-47.

KLEIN G. L. HEYMAN M. B., LEE T. C, MILLER N. L., MARATHE G. and al. (1988). Aluminum-associated hepatobiliary dysfunction in rats : Relationships to dosage and duration of exposure. *Pediatr. Res.* 23 : 275-278.

KLEIN G.L. (1995). Aluminum in parenteral solutions revisited-again. *Am. J. Clin. Nutr.* 61:449-456.

KLOPPPEL H, FLIEDNER A, KORDEL W, (1997). Behaviour and ecotoxicology of aluminium in soil and water-review of the scientific literature. *Chemosphere*35(1-2):353-363.

KONISHI Y., YAGYU K., KINEBUSHI H., SAITO N., YAMAGUCHI T. and OHTSOKI Y. (1996). Chronic effect of aluminium ingestion on bone in calcium-deficient rats. *Pharmacol. Toxicol.*, 9(6) : 429-434.

LAI J. C. K., GUEST J. F., LEUNG T. K. C., LIM L. and DAVISON A. N. (1980). The effects of cadmium, manganese and aluminum on sodium-potassium-activated and magnesium-activated adenosine triphosphatase activity and choline uptake in rat brain synaptosomes. *Biochem. Pharmacol.* 29 : 141-146

LAI J. C. K., LIM L. and DAVISON A.N. (1982). Effects of Cd^{2+} , Mn^{2+} and Al^{3+} on rat brain synaptosomal uptake of noradrenalin and serotonin. *J. Inorg. Biochem.* 17 : 215-225.

LAMOUR Y. and DAVOUS P. (1983). Démences de type Alzheimer : données récentes. *Presse Méd.* 12 : 1415-1420.

LANTZY R. J. and MACKENZIE F. T. (1979). Atmospheric trace metals : global cycles and assessment of man's impact. *Geochimica and Cosmochimica Acta* 43 : 511-525.

LEVEQUE C, SOULIE D, SARRAZIN JL, HOR F, DESGEORGES M, CORDOLIANI YS., (1996). Toxic aluminum encephalopathy. Predominant involvement of the limbic system on MRI. *J Neuroradiol.* 23(3):168-172.

LIEBERHERR M., GROSSE B, COURNOT-WITMER G., THIL C. L. and BALSAN S. (1982). *In vitro* effects of aluminum on bone phosphatases : a possible interaction with β PTH and vitamin D3 metabolites. *Calcif. Tissue Int.* 34 : 280-284.

LIONE A, (1985). Aluminum intake from non-prescription drugs and sucralfate. *Gen. Pharmacol.* 16 : 223-228.

LIONE A. (1983). The prophylactic reduction of aluminium intake. *Food Chem. Toxicol.* 21 : 103-109.

LIPMAN J. J., COLOWICK S. P., LAWRENCE P. L. and ABUMRAD N. N. (1988). Aluminum induced encephalopathy in the rat. *Life Sci.* 42 : 863-875.

MAHURKAR S. D., DHAR S. K., SALTA S., MEYERS L.Jr., SMITH E. C. and DUNEA G. (1973). Dialysis dementia. *Lancet* i 1412-1415.

MANSOUR J. M., EHRLICH A. and MANSOUR T. E. (1983). The dual effect of aluminum as activator and inhibitor of adenylate cyclase in the liver fluke *Fasciola hepatica*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 112 : 911-912.

MARKESBERY W. R., EHMANN W. D., ALLAUDIN M. and HOSSIAN T. I. M. (1984). Brain trace element concentrations in aging. *Neurobiol Aging* 5 : 19-28.

MARQUIS J. K. and LERRICK A. J. (1982). Noncompetitive inhibition by aluminum, scandium and yttrium of acetylcholinesterase from *Electrophorus electricus*. *Biochem. Pharmacol.* 31 : 1437-1440.

MARQUIS J.K. (1982) Aluminum neurotoxicity : An experimental perspective *Bull. Environm. Contam. toxicol.* 29,43-49.

MARTIN R. B. (1986a) Citrate binding of Al^{3+} and Fe^{3+} . *J. Inorg. Biochem.* 28 : 181-187.

MARTIN R. B. (1986b). The chemistry of aluminium as related to biology and medicine. *Clin. Chem.* 32 : 1797-1806.

MARTIN R. B. (1992). Aluminum specification in biology. *In Aluminum Biology and Medicine, Ciba Found. Symp.* 169 : 5-25.

MARTIN R.B., SAVORY J., BROWN S., BERTHOLF R.L., and WILLS M.R. (1987). Transferrin binding of Al^{3+} and Fe^{3+} . *Clinical chemistry*, 33, 405-407.

MARTINEZ-PALOMI A., MEZA I., BEATY G. and CEREJIDO M. (1980). Experimental modulation of occluding junctions in a cultured transporting epithelium. *J. Cell. Biol.* 87 : 736-745.

MARTYN C.N., BARKER D.J.P., OSMOND C., HARRIS E.C., EDWARDSON J.A. and LACEY R.F. (1989) Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *The Lancet*, january 14: 59-62

MASON L. and WEINKOVE C. (1983). Radioenzymatic assay of catecholamines : reversal of aluminum inhibition of enzymatic O-methylation by desferrioxamine. *Ann. Clin. Biochem.* 20 : 105-111.

MAYOR G. H., KEISER J. A., MAKDANI D. and KU P. K. (1977); Aluminum absorption and distribution : effects of parathyroid hormone. *Science*. 197 : 1187-1189.

MAYOR G. H., SPRAGUE S. M., HOURANI M. R. and SANCHEZ T. V. (1980). Parathyroid hormone-mediated aluminum deposition and egress in the rat. *Kidney Int*. 17 : 40-44.

MC CARTHY J. T., MILLINER D. S., KURTZ S. B., JOHNSON W. J. and MOYER T. P. (1986). Interpretation of serum aluminum values in dialysis patients. *Amer. J. Clin. Pathol*. 86 : 629-636.

MC DERMOTT J. R., SMITH A. I., IQBAL K. and WISNIEWSKI H. M. (1977). Aluminum and Alzheimer's disease. *Lancet II* : 710.

Mc DERMOTT J.R., SMITH A.I. (1978). Brain aluminum concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet* . 29, 901-905.

MC LAUGHLIN A.I.G., KAZANIS G., KING E. (1962). Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. *Brit. J. Industr. Med*.19: 253-263.

McKINNEY T. D., BASINGER M., DAWSON E. and JONES M. M. (1982). Serum aluminum levels in dialysis dementia. *Nephron*. 32 : 53-56.

MESSING B., PFEIFFER A., GINESTON J. L. CHAPPUIS P., LEFLON P., BUISINE A. and TERRIER J. L. (1986). Quels sont, en nutrition parentérale chez l'adulte, les solutés responsables de l'apport aluminique excessif ? *Presse Med*. 15 : 1425.

MILLER C. A and LEVINE E. M. (1974). Effects of aluminium salts on cultured neuroblastoma cells. *J. Neurochem*. 22 : 751-758.

MILLER R. G., KOPFLER F. C., KELTY K. C., STOBBER J. A. and ULMER N. S. (1984) . The occurrence of aluminum in drinking water. *J. Am. Water Assoc*. 76 : 84-91.

MORIMURA S. and MATSUMOTO H. (1978). Effects of aluminum on some properties and template activity of purified pea DNA. *Plant Cell Physiol*. 19 : 429-436.

MORRIS R. (1984) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in th rat. *journal of Neurosciences Methods*. 11, 47-60.

MORRIS R.G.M. (1981) Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation* 12, 239-260.

MORRIS R.G.M., SCHENK F., TWEEDIE F., JARRARD L.E. (1990). Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *Eur.J.Neurosci*.2: 1016-28.

MUFSON E. J., BOTHWELL M. and KORDOWER J. H. (1989). Loss of nerve growth factor receptor-containing neurons in Alzheimer's disease : a quantitative analysis across subregions of the basal forebrain. *Exp. Neurol.* 105 : 221-232.

MULLER G. (1993). Contribution à l'étude expérimentale des effets de sels aluminiques chez le Rat en développement. *Thèse de Doctorat. Université de Metz*

MULLER G., BERNUZZI V., DESOR D., HUTIN M.F., BURNEL D. AND LEHR P.R. (1990). Developmental altérations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods *Teratology*, 42, 253-261.

MULLER G., HUTIN M-F., BURNEL D. AND LEHR P.R. (1991). Transfert d'aluminium dans le lait de rates après intoxication au chlorure d'aluminium. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimies et de Biophysique*, 99 : 43.

MULLER G., HUTIN M-F., BURNEL D. AND LEHR P.R. (1992). Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chloride. *Biol. Tr. Elem. Res.* 34:79-87.

MUSSI I., CALZAFERRI G., BURATTI M. and ALESSIO L. (1984). Behaviour of plasma aluminum levels in occupationally exposed subjects *Int. Arch. Environ. Health.* 54 : 155-161.

NAGEL J., SVEC D., WATERS T. and PIREMAN P. (1977). IgE synthesis in man.I-Development of specific IgE. Antibodies after immunization with tetanus diphteria (Td) toxoids. *J. Immunol.* 118 : 334-341.

NEILL D, LEAKE A, HUGHES D, KEITH AB, TAYLOR GA, ALLSOP D, RIMA BK, MORRIS C, CANDY JM, and EDWARDSON JA ., (1997). Effect of aluminium on expression and processing of amyloid precursor protein. *J Neurosci Res.* 46(4):395-403.

NETTER P., KESSLER M., BURNEL D., HUTIN M.F., DELONS S., BENOIT J and Aluminium in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminium compounds. *J. Rheumatol.* 11 : 66-70.

NETTER P., KESSLER M., GAUCHER A., BURNEL D and FENER P. (1991). Aluminum and dialysis associated arthropathy. *Nephron.* 59 : 669.

NYHOLM N. E. I. (1981). Evidence of involvement of aluminum in causation of defective formation of eggshells and of impaired breeding in wild passerine birds. *Environ. Res.* 26 : 363-371.

OLTON D. S. and SAMUELSON R. J. (1976). Remembrance of places passed : spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav.* 2 : 97-116.

OLTON D.S., COLLISON C. and WERZ M.A.(1977) Spatial memory and radial arm maze performance of rats. *Learning and Motivation* . 8, 289-314.

OLTON D.S., PAPAS B.C. (1979). Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, 17 : 669-682.

ONDREICKA R., GINTER E., KORTUS J.,(1966). Chronic toxicity of aluminum in rats and mice and his effects on phosphorus metabolism. *Brit. J. industr. Med.*, 23, 305-312 .

OPPENHEIM W. L., NAMBA R., GOODMAN W. G. and SALUSKY I. B. (1989). Aluminum toxicity complicating renal osteodystrophy. *J. Bone. Joint Surg.* 71 : 446-452.

OUGHTON D. H., SALBU B. and BJORNSTADT H. E. (1992). Use of an aluminum-26 tracer to study the deposition of aluminium species on fish gills following mixing of limed and acidic waters. *Analyst* 117 : 619-621.

PARKINSON I.S., WARD M.K. AND KERR D.N.S. (1981). Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia : The aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J. Clin. Pathol.* 34:1285-1294.

PARNETTI L, SENIN U, MECOCCHI P. (1997). Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. The way forward. *Drugs* .53(5):752-768.

PARTRIDGE N. A., REGNIER F. E., WHITE J. L. and HEM S. (1989). Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminum. *Kidney Int.* 39 : 598-601.

PATOCKA J. (1971) The influence of Al^{+++} on cholinesterase and acetylcholinesterase activity. *Acta. biol. med. germ.* 26: 845-846

PENNINGTON J. A. T. (1987) . Aluminum content of foods and diets. *Food Addit. Contam.* 5 : 161-232.

PENNINGTON J.A. ET SCHOEN S.A. (1995) Estimates of dietary exposure to aluminium. *Food Addit. Contam.*, 9(1), 119-128

PETIOT J., POSTAIRE E., PROGNON P. and HAMON M. (1983). Dosage par spectrométrie d'absorption atomique des traces d'aluminium contenues dans des solutés pour hémodialyse ou hémofiltration. *Ann. Pharmaceutiques françaises.* 41, n ° 3 : 229-237.

PETIT T.L., BIEDERMAN G.B. and McMULLEN P.A. (1980). Neurofibrillary degeneration, dendritic dying back, and learning-memory deficits after aluminum administration: implications for brain aging. *Experimental Neurobiology* 67, 152-162

PICCOLI A., ANDRIANI M., MATTIELO G., NORDIO M., MODENA F. and DALLA ROSA C. (1989). Serum aluminum level in the veneto chronic haemodialysis population : cross-sectional study on 1026 patients. *Nephron*. 51 : 482-490.

PLATTS H. M. GOODE G. C. and HISLOPE J. S. (1977). Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *Brit. Med. J.* 2 : 657-660.

POULSEN L. K. and WEEKE B. (1985). Aluminum hydroxide absorbed allergens used in modified RAST. *Allergy*. 40 : 405-416.

POYNARD T., KLEPPING C., AUDIGIER J. C. BARTHELEMY C., BEL A., DELMONT J., FOURNET J., GAUCHER P. and RACHAIL (1990). Randomised doubled-blind clinical trial of aluminum phosphate versus ranitidine in acute treatment of duodenal ulcer. *Digestion*. 47 : 105-110.

PRIEST N. D., NEWTON D. and TALBOT R. J., (1991). Metabolism of aluminium - 26 and gallium - 67 in a volunteer following their injection as citrates. *UKAEA Harwell report AEA-EE-0206*.

PRIOR J. C., CAMERON E. C., KNICKERBOCKER W. J, SWEENEY V. P. and SUCHOWERSKI O. (1982). Dialysis encephalopathy and osteomalacic bone disease. A case-controlled study. *Am. J. Med.* 72 : 33-42.

PROVAN S. D. and YOKEL R. A. (1988). Aluminum uptake by the in situ rat gut preparation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245 : 928-931.

QUISENBERRY J.H. (1968) The use of clay in poultry feed. *Clays and clays minerals* 16: 267-270

RAJWANSHI P., SINGH V., GUPTA M.K., KUMARI V., SHRIVASTAV R., RAMANAMURTHY M. ET DASS S. (1997) Studies on aluminium leaching from cookware in tea and coffee and estimation of aluminium content in toothpaste, baking powder and paan masala. *Sci.Total. Environ.*, 193(3), 243-249

REDHEAD K., QUINLAN G. J., DAS R. G. and GUTTERIDGE J. M C. (1992). Aluminium-adjuvanted vaccines transiently increase aluminium levels in murine brain tissue. *Pharmacol. Toxicol.* 70 : 278-280.

- REJ R. and BRETAUDIÈRE J.-P. (1980). Effects of metal ions on the measurement of alkaline phosphatase activity. *Clin. Chem.* 26 : 423-428.
- ROBERTS E. (1986) Alzheimer's disease may begin in the nose and may be caused by aluminosilicates. *Neurobiology of aging* 7: 560-567
- ROBERTS E. (1986). Alzheimer's disease may begin in the nose and may be caused by aluminosilicates. *Neurobiol. Aging* 7 : 561-567.
- RÖLLIN H.B., THEODOROU P. ET CANTRELL A.C. (1996) Biological indicators of exposure to total and respirable aluminium dust fractions in a primary aluminium smelter. *Occup. Environ. Med.*, 53(6); 417-421
- ROSENLOF K., FYHRQUIST F. and TENHUNEN R. (1990). Erythropoietin, aluminum and anaemia in patients on haemodialysis. *Lancet.* 335 : 247-249.
- ROSKAMS A. J. and CONNOR J. R (1990). Aluminum access to the brain : a role for transferrin and its receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 : 9024-9027.
- SALIB E. and HILLIER V. (1996). A case control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *Br. J. Psychiatry.* 9(2) : 244-249.
- SAMPSON M., CLARKSON D. and DAVIES D. D. A. (1965). DNA-synthesis in aluminum treated roots of barley. *Science* 148 : 1476-1477.
- SANCHEZ DJ, GOMEZ M, LLOBET JM, CORBELLA J, DOMINGO JL., (1997). Effects of aluminium on the mineral metabolism of rats in relation to age. *Pharmacol Toxicol.* 80(1):11-17.
- SAVORY J. and WILLS M.R. (1984). Dialysis fluids as a source of aluminium accumulation. *Contr. Nephrol.* 38 : 12-23.
- SAVORY J. S., BROWN R. L., BERTHOLF N., MENDOZA N. and WILLS M. R. (1988). Aluminium. *Methods in Enzymology.* 158 : 289-301.
- SCHAEFER K., VONHERRAT D. and ERLEY C. M. M. (1988). Treatment of uremic hyperphosphatemia-Is there still a need for aluminum salts ? *Am. J. Nephrol.* 8 : 173-178.
- SCHAMSCHULA R. G., SUGAR E., DUPPENTHALER J. L., TOTTH K. and BARMES D. E. (1988). Aluminum, calcium and magnesium content of hungarian foods and dietary intakes by children aged 3, 9 and 14 years. *Acta Physiol. Hung.* 72 : 237-251.
- SCHENK F. (1985). Developments of place navigation in the rats from weaning to puberty. *Behav. Neural Biol.* 43: 69-865.

SCHREIBER S. C. and ZIESAT H. Jr. (1976). Dementia dialytica: a new psychotic organic brain syndrome. *Conpr. Psychiatr.* 17 : 781-785.

SCHROEDER H. (1994). Effets à court and à long terme d'un traitement chronique précoce au diazépam sur la maturation du métabolisme énergétique cérébral and sur le comportement du rat. *Thèse de Doctorat, Université de Nancy I*, 69.

SCHROEDER H., HUMBERT A. C., DESOR D. and NEHLIG A. (1997). Long term consequences of neonatal exposure to diazepam on cerebral glucose utilisation, learning, memory and anxiety. *Brain Research, in press*.

SELKOE D. J., LIEM R. K. H., YEN S. H. and SELANSKI M. L. (1979). Biochemical and immunochemical characterization of neurofilaments in experimental neurofibrillary degeneration induced by aluminum. *Brain Res.* 163 : 235-252.

SIEGEL N., and HAUG A. (1983). Aluminum interaction with calmodulin : Evidence for altered structure and function from optical and enzymatic studies *Biochemica and Biophysica Acta*, 744,36-45

SIM M, DICK R, RUSSO J, BERNARD B, GRUBB P, KRIEG E JR, MUELLER C, McCAMMON C., (1997). Are aluminium potroom workers at increased risk of neurological disorders? *Occup Environ Med.* 54(4):229-235.

SJOGREN B., ELINDER C. G., LIDUMS V. and CHANG G. (1988). Uptake and urinary excretion of aluminum among welders. *Int. Arch. Occup. Envir. Health.* 60 : 77-79.

SKALSKY H.L., CARCHMAN R.A. (1983) Aluminum homeostasis in man. *Journal of the american college of toxicology, Volume 2, Number 6.*

SLANINA P., FALKEBORN Y., FRECH W. and CEDERGREN A. (1984). Aluminium concentrations in the brain and the bone of rats fed citric acid, aluminium citrate or aluminium hydroxyde. *Food. Chem. Toxicol.* 22 : 391-397.

SLANINA P., FRECH W., BERNHARSON A. and CEDERGREN A. (1985). Influence of dietary factors on aluminium absorption and retention in the brain and bone of rats. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 56 : 331-336.

SLANINA P., FRECH W., EKSTROM L. G., LOOF L., SLORACH S. and CEDERGREN A. (1986). Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids. *Clin. Chem.* 32 539-541.

SMITH D. B., JAMES A. L., BURKS J. S. and ALFREY A. C. (1980). Dialysis encephalopathy in peritoneal dialysis. *J. Amer. Med. Assoc.* 244 : 365-366.

SOLHEIM L. P. and FROMM H. J. (1980). A simple method for removing aluminum from adenosine-5'-triphosphate. *Anal. Biochem.* 109 : 266-269.

SORENSEN J. R. J., CAMPBELL I. R., TEPPER L. B. and LINGG R. D. (1974). Aluminium in the environment and human health. *Environ. Health. Perspect.* 8 : 3-95.

SPENCER H. and LENDR M. (1979) Adverse effect of aluminium containing antiacids on mineral metabolism. *Gastroenterology.* 76 : 603-606.

SPENCER H., KRAMER L., NORRIS C. and WIATROWSKI E. (1981). Effect of aluminum hydroxide on plasma fluoride and fluoride excretion during a high fluoride intake in men. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56 : 140-144.

SPENCER H., KRAMER L., NORRIS C. and WIATROWSKI. (1980). Effect of aluminium hydroxide on fluoride metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 28 : 529-535.

SPOFFORTH J., EDIN L.R.C.P. and ENG M.R.C.S. (1921) Case of aluminum poisoning. *The Lancet i, June 18, 1301.*

STAURNES M., SIGHOLT T. and REITE O. B. (1984). Reduced carbonic anhydrase and Na-K-ATPase activity in gills of salmonids exposed to aluminum-containing acid water. *Experientia* 40 : 226-227.

STITCH S. R (1957). Trace elements in human tissues. I. A semiquantitative spectrographic survey. *Biochem. J.* 67 : 97-109.

STOCKES P. M., BAYLEY R. C. and ROULX G. R. (1985). Effects of acidification on metal availability to aquatic biota, with special reference to filamentous algae. *Environ. Health Perspect.* 63 : 79-87.

STOFFYN M. (1979). Biological control of dissolved aluminum in seawater : experimental evidence. *Science* 203 : 651-653.

STONE C. J., Mc LAURIN D. A., STEINHAGEN W. H., CAVENDER F. L. and HASEMAN J. K. (1979). Tissue deposition patterns after chronic inhalation exposures of rats guinea pigs to aluminum chlorhydrate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49 : 71-76.

STORER N. L. and NELSON T. S. (1968). The effect of various aluminum compounds on chick performance. *Poultry Sci.* 47 : 244-247.

SZCZEKOcki W. and CHMIELEWSKI J. (1978). Incidences of occupational exposure to aluminum oxide dusts. *Balls Inst. Mart . Trop. Med. Gdynia* 37-42.

TAM S. C. and Mc COLL J. G. (1990). Aluminium and calcium binding affinities of some organic ligands in acidic conditions. *J. Environ. Qual.* 19 : 514-520.

TARTRAI E., ADAMS Z., TIMAR M. and UNGVARY G. (1983). Comparative histopathological and biochemical analysis of early stages of exposure to non-silicogenic aluminium silicates and strongly silicogenic quartz-dust in rats. *Exp. Pathol.* 23 : 163-171.

TAYLOR A. and WALKER A.W. (1992). Measurement of aluminium in clinical samples. *Ann. Clin. Biochem.* 29 : 377-389.

TIPTON I. H. and COOK M. J. (1963). Trace elements in human tissues. Part. II. Adults subjects from the United States. *Health Phys.* 9 : 103-145.

TRAMBOUZE Y., PASCAL P., CHRETIEN A., HUTTER J.-C. and FREUNDLICH W. (1961). *Nouveau traité de chimie minérale. Tome VI.* Masson and Cie, Editeurs.

TRAPP G. A. (1980). Studies of aluminum interaction with enzymes and proteins-the inhibition of herokinase. *Neurotoxicology* 1 : 89-100.

TRAPP G. A. (1983). Plasma aluminum is bound to transferrin.

TRAPP G. A., MINER G. D., ZIMMERMAN R. L., MASTRI A. R. and HESTON L. L. (1978). Aluminum levels in brain in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiat.* 13 : 709-718.

VALLS M., JADOT G., BRUGUEROLLE B., BUSSIÈRE H. and BOUYA R. (1979). Variations circadiennes des protéines plasmatiques chez le rat adulte en synchronisation naturelle. *J. Physiol. (Paris)*, 75 : 811-814.

VAN DER VOET G. B. and DE WOLFF F. A. (1986). Intestinal absorption of aluminum in rats : Effect of intraluminal pH and aluminum concentration. *J. Appl. Toxicol.* 6 : 37-41.

VAN DER VOET G. B. and DE WOLFF F. A. (1987). The effect of di- and trivalent iron on the intestinal absorption of aluminum in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90 : 190-197.

VAN DER VOET G. B., VAN GINKEL M.F and DE WOLFF F. A. (1989). Intestinal absorption of aluminum in rats : stimulation by citric acid and inhibition by dinitrophenol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99 : 90-97.

VAN LANDEGHEM GF, D'HAESE PC, LAMBERTS LV, BARATA JD, DE BROE ME, (1997). Aluminium speciation in cerebrospinal fluid of acutely aluminium-intoxicated dialysis patients before and after desferrioxamine treatment; a step in the understanding of the element's neurotoxicity. *Nephrol Dial Transplant*;12(8):1692-1698.

VANDEPUTTE D., VAN GRIEKEN R. E., JACOB W. A., SAVORY J., BERTHOLF R. L. and WILLS M. R. (1989) Ultrastructural localisation of aluminium maltol-treated rabbits by laser microprobe mass analysis. *Biomedical and Environmental Mass Spectrometry*. 18 : 598-602.

VICTOR R., CHAN A. K. and MATTOON M. (1988). Aluminium phosphate but not calcium phosphate stimulates the specific IgE response in guinea pigs to tetanus toxoid. *Allergy*. 33 : 155-159.

VOISIN C., FISEKCI F., DIDIER A., COUSTE B., BASTIEN F., BROCHARD P. ET PAIRON J.C. (1996) Mineralogical analysis of the respiratory tract in aluminium oxide - exposed workers. *Eur. Respir J.*, 9(9), 1874-1879., 139-142

WALKER P. R., LEBLANC J. and SIKORSKA M. (1989). Effects of aluminum and other cations on the structure of brain and liver chromatin. *Biochemistry*. 28 : 3911-3915.

WANG Y., LU C., XIAO Z. and Wang G. (1991). Determination aluminum in foods by stabilised temperature platform graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J. Agr. Food. Chem.* 39 : 724-726.

WEATHERLEY N. S., ROGERS A. P., GOENAGA X. and ORMEROD S. J. (1990). The survival of early life stages of brown trout (*Salmo trutta L.*) in relation to aluminium speciation in upland Welsh streams. *Aquatic Toxicol.* 17 : 213-230.

WHISHAW I.Q., PETRIE B.F. (1988). Cholinergic blockade in the rat impairs strategy selection but not learning and retention of non spatial visual discrimination problems in a swimming pool. *Behav. Neurosci.* 102: 662-77.

WHITE L. R., STEINEGGER A. F. and SCHLATTER C. (1987). Pulmonary response following intratracheal instillation of potroom dust from an aluminum reduction plant into rat lung. *Environ. Res.* 42 : 534-545.

WILLS M.R., SAVORY J. (1983). Aluminum poisoning: Dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. *The lancet* , 2, 29-33.

WINNEY R. J., COWLE J. F., CUMMING A. D., SHORT A. I., SMITH G. D. and ROBSON J. S. (1984). Epidemiology of aluminum toxicity in a "low incidence" area. *Contr. Nephrol.* 38 : 47-58.

WISNIEWSKI H. M. and SOIFER D. (1979). Neurofibrillary pathology : current status and research perspectives. *Mech. Ageing Dev.* 9 : 119-142.

WISNIEWSKI H. M., SURTMAN J. A. and SHEK J. W. (1982). Chronic model of neurofibrillary changes induced in mature rabbits by metallic aluminum. *Neurobiol. Aging.* 3 : 11-22.

WOLFER D.P., LIPP H.P. (1992). A new computer program for detailed offline analysis of swimming navigation in the Morris water-maze. *J.Neurosci.methods.*41: 65-74.

WONG P. C. L., LAI J. C K., LIM L. and DAVISON A. N. (1981). Selective inhibition of L-glutamate and gammaaminobutyrate transport in nerve ending particles by aluminum, manganese and cadmium chloride. *J. Inorg. Biochem.* 14 : 253-260.

XU Z. X, TANG J. P., BADR M. and MELETHIL S. (1992). Kinetics of aluminum in rats. III. Effect of route of administration. *J Pharm. Sci.* 81 : 160-163.

YASE Y. (1980). The role of aluminum in CNS degeneration with interaction of calcium. *Neurotoxicology.* 1 : 101-109.

YOKEL R. A. (1983). Persistent aluminum accumulation after prolonged systemic aluminum exposure. *Biol. Trace Element Res.* 5 : 567-574.

YOKEL R. A. and Mc NAMARA P. J. (1988). Influence of renal Impairment, chemical form and serum protein binding on intravenous and oral aluminum kinetics in the rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 95 : 32-43.

YOKEL R. A. and Mc NAMARA P. J. (1989). Elevated aluminum persists in serum and tissues of rabbits after a six-hour infusion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99 : 133-138.

YOKEL R.A., LIDUMS V. and UNGERSTEDT U. (1991) Aluminum mobilization by desferrioxamine assessed by microdialysis of the blood, liver and brain. *Toxicology* 66: 313-324

YOKEL R.O., PROVAN S.D., MEYER J.J. and CAMPBELL S.R. (1988) Aluminum intoxication and the victim of Alzheimer's disease: Similarities and differences. *Neurotoxicology* 9 (3): 429-442

YOSHIDA H. and YOSHIMASU F., (1996). Alzheimer's disease and trace elements. *Nippon Rinsho.* 54 : 111-116.

YOSHIDA S., YANO I., WAKAYAMA I., MITANI K. et YASE Y. (1990). Morphometric analysis of neurodegenerative changes induced by low calcium-magnesium and excessive aluminum intake. *Biomed. Res.* 11 : 11-18.

ANNEXE

1. Index des figures.

FIGURE 1 : PRINCIPAUX MODES D'ACTION DE LA CALMODULINE	34
FIGURE 2 : SCHEMA DE LA BOITE A DOUBLE COMPARTIMENT	62
FIGURE 3 : CONSOMMATION DE NOURRITURE DES ANIMAUX TEMOINS, CONTROLES ET INTOXIQUES	64
FIGURE 4 : EVOLUTION DU POIDS DES ANIMAUX	65
FIGURE 5 : CONSOMMATION D'OXYGENE DES ANIMAUX	67
FIGURE 6 : EFFET DU JEUNE SUR LE POIDS DES ANIMAUX ET LEUR CONSOMMATION D'OXYGENE	68
FIGURE 7 : CONSOMMATION DE NOURRITURE DES ANIMAUX CONTROLES ET INTOXIQUES	77
FIGURE 8 : EVOLUTION DU POIDS DES ANIMAUX	78
FIGURE 9 : CONSOMMATION D'OXYGENE DES ANIMAUX	79
FIGURE 10 : CONSOMMATION DE NOURRITURE DES ANIMAUX CONTROLES ET INTOXIQUES	86
FIGURE 11 : EVOLUTION DU POIDS DES RATES	87
FIGURE 12 : EVOLUTION DU POIDS DES ANIMAUX DES PORTEES	88
FIGURE 13 : CONSOMMATION D'OXYGENE DES ANIMAUX	89
FIGURE 14 : DISPOSITIF DU LABYRINTHE EN T	101
FIGURE 15 : VUE SUPERIEURE DU DISPOSITIF A EVITEMENT LUMINEUX	103
FIGURE 16 : NOMENCLATURE DES DIFFERENTS TYPES D'APPUIS EN SITUATION D'EVITEMENT LUMINEUX	104
FIGURE 17 : VUE SUPERIEURE DE LA BOITE DE SKINNER	108
FIGURE 18 : VUE SUPERIEURE DU LABYRINTHE RADIAL DE OLTON	112
FIGURE 19 : CONSOMMATION DE NOURRITURE DES RATES	115
FIGURE 20 : EVOLUTION DES POIDS DES RATES DURANT LES 12 JOURS DE TRAITEMENT	116
FIGURE 21 : EVOLUTION DES POIDS DES DIFFERENTS GROUPEES DURANT TOUTE L'EXPERIMENTATION	117
FIGURE 22 : EVOLUTION DES POIDS DE LA POPULATION DURANT TOUTE L'EXPERIMENTATION	117
FIGURE 23 : DISTRIBUTION DES FREQUENCES RELATIVES DES PHASES D'APPRENTISSAGES	118
FIGURE 24 : LATENCE DE PARCOURS LORS DU PROTOCOLE 1	119
FIGURE 25 : TEMPS DE PARCOURS LORS DU PROTOCOLE 1	119
FIGURE 26 : LATENCE DE PARCOURS LORS DU PROTOCOLE 2	120
FIGURE 27 : TEMPS DE PARCOURS LORS DU PROTOCOLE 2	121
FIGURE 28 : TEMPS DE LATENCE LORS DU PROTOCOLE 3	122
FIGURE 29 : TEMPS DE PARCOURS LORS DU PROTOCOLE 3	122
FIGURE 30 : FREQUENCE DES REUSSITES D'ALTERNANCE	124
FIGURE 31 : DUREE MOYENNE DES APPUIS SUR LE LEVIER INACTIF EN PHASE LUMINEUSE	126
FIGURE 32 : COURBE D'APPRENTISSAGE DES 3 GROUPEES DE RATS DANS LE LABYRINTHE AQUATIQUE DE MORRIS	127
FIGURE 33 : INDICES DE MEMORISATION ET D'ADAPTATION DES ANIMAUX DES DIFFERENTS GROUPEES	129
FIGURE 34 : COURBES D'APPRENTISSAGE DES 3 GROUPEES EN RENFORCEMENT CONTINU	130
FIGURE 35 : COURBE D'APPRENTISSAGE DE TYPE INTERVALLE FIXE DANS LA BOITE DE SKINNER	131
FIGURE 36 : NOMBRE D'APPUIS DES 3 GROUPEES LORS DU PREMIER PASSAGE DU PROTOCOLE 3	132
FIGURE 37 : EXEMPLE DE COMPORTEMENT DU RAT VIS-A-VIS DE LA PEDALE ENTRE DEUX RECOMPENSES,	133

FIGURE 38 : MOMENT DE LA PREMIERE ERREUR LORS DES QUATRIEME ET CINQUIEME ESSAIS	135
FIGURE 39 : REPRESENTATION DES AXES DISCRIMINANTS (SKINNER).....	143
FIGURE 40 : REPRESENTATION DES AXES DISCRIMINANTS (MORRIS).....	146
FIGURE 41 : REPRESENTATION DES AXES DISCRIMINANTS (EVITEMENT LUMINEUX).....	150
FIGURE 42 : REPRESENTATION DES AXES DISCRIMINANTS (OLTON).....	153
FIGURE 43 : REPRESENTATION DES AXES DISCRIMINANTS DE L'ANALYSES GLOBALE.....	157
FIGURE 44 : POIDS DES DIFFERENTS ORGANES PRELEVES	159
FIGURE 45 : CONCENTRATION RELEVES DANS LES ORGANES	160
FIGURE 46 : CONCENTRATIONS D'ALUMINIUM SERIQUES	161