



HAL
open science

Contribution à l'étude expérimentale des effets de sels aluminiques chez le rat en développement

Guy Muller

► **To cite this version:**

Guy Muller. Contribution à l'étude expérimentale des effets de sels aluminiques chez le rat en développement. Toxicologie. Université Paul Verlaine - Metz, 1993. Français. NNT : 1993METZ022S . tel-01775466

HAL Id: tel-01775466

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775466>

Submitted on 24 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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>

THESE

**Contribution à l'étude expérimentale des effets de sels
aluminiques chez le Rat en développement.**

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

Spécialité
Toxicologie

par

Guy MULLER

Soutenue le 30 Septembre 1993

Membres du jury:

Dr. P.R. LEHR, Directeur de Recherche CNRS, Metz : Président

Pr J.-P. ANGER, Université de Rennes : Rapporteur

Pr B. KRAFFT, Université de Nancy I : Rapporteur

Pr D. BURNEL, Université de Nancy I

Dr D. DESOR, Maître de Conférences, Université de Nancy I

Pr P. VASSEUR, Université de Metz

THESE

**Contribution à l'étude expérimentale des effets de sels
aluminiques chez le Rat en développement.**

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

Spécialité
Toxicologie

par

Guy MULLER

Soutenue le 30 Septembre 1993

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19930705
Cote	S/M ₃ 93/22
Loc	Magasin

Membres du jury:

Dr. P.R. LEHR, Directeur de Recherche CNRS, Metz : Président

Pr J.-P. ANGER, Université de Rennes : Rapporteur

Pr B. KRAFFT, Université de Nancy I : Rapporteur

Pr D. BURNEL, Université de Nancy I

Dr D. DESOR, Maître de Conférences, Université de Nancy I

Pr P. VASSEUR, Université de Metz

Publications nationales et internationales en rapport avec le thème de recherche

Muller G., D. Desor & P. Lehr (1989).

Effets d'une intoxication aluminique à différentes périodes de la gestation sur le développement du Rat.

Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale, 1, 28-29, 1989.

Muller G., V. Bernuzzi, D. Desor, M.F. Hutin, D. Burnel & P. Lehr (1990).

Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods.

Teratology, 42, 253-261.

Muller G., Hutin M.F., D. Burnel & P. Lehr (1991).

Transfert de l'aluminium dans le lait de rates après intoxication au chlorure d'aluminium.

Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique, 99, 43.

Keller J.M., G. Cherroret, G. Muller, S. Collin, I. Durand, M. Dauca & P. Lehr (1991).

Evaluation of the elements in the intestinal epithelial cells of rat during development by X-Ray microanalysis.

Biology of the Cell, 73, 19.

Muller G., M.F. Hutin, D. Burnel & P. Lehr (1992).

Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chloride.

Biological Trace Element Research, 34, 79-87.

Muller G., D. Burnel, A. Gery & P. Lehr (1993).

Element variations in pregnant and non pregnant female rats orally intoxicated by aluminum lactate.

Biological Trace Element Research, (sous presse).

Graff L., G. Muller & D. Burnel (1993).

Evaluation of potential aluminium chelators in vitro by aluminium chelation in water and aluminium mobilization from serum

Soumis à publication

AVANT PROPOS

Le travail que nous présentons dans ce mémoire concrétise une collaboration entre :

- le laboratoire de Toxicologie-Neurotoxicologie
Centre des Sciences de l'Environnement de Metz, Université de Metz
Prof. P. VASSEUR - Dr. P.R. LEHR

- le laboratoire de Chimie Générale Appliquée à la Médecine
Faculté de Médecine, Université de Nancy I
Prof. D. BURNEL

où a été réalisé l'ensemble des dosages par S.E.A.

- le laboratoire de Biologie du Comportement
Faculté des Sciences, Université de Nancy I
Prof. B. KRAFFT - Dr. D. DESOR

où ont été réalisés les tests de conditionnement opérant et le traitement de l'ensemble des résultats relatifs aux tests comportementaux.

Cette étude s'inscrit dans la poursuite des recherches qui ont débuté par les travaux de V. Bernuzzi et ont fait l'objet, en 1988, d'un mémoire de thèse intitulé : 'Contribution à l'étude expérimentale des effets d'intoxications aluminiques précoces chez le Rat : développement physique, maturation neuromotrice, comportement en situations d'apprentissage'.

Je voudrai 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 D. BURNEL,

qui a accepté la codirection de ce travail, et m'a apporté compétences et soutien au cours de ces années, merci pour m'avoir accueilli dans son laboratoire en qualité d'enseignant-chercheur.

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 ce mémoire.

Monsieur le Professeur J.P. ANGER,

qui a accepté avec enthousiasme de siéger dans ce jury et d'être rapporteur de cette thèse.

Monsieur le Docteur D. DESOR, Maître de Conférence

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 l'accueil qu'elle m'a réservé au sein du Centre des Sciences de l'Environnement, et pour son expérience professionnelle dont j'ai bénéficié au cours de nos collaborations.

Je dois adresser, dans mes remerciements une mention particulière à la Fondation pour la recherche médicale (comité Lorraine) qui a financé une partie de ce travail.

Je dois également remercier le Laboratoire S.E.R.B. - L'Arguenon qui m'a permis de financer, au cours de ces recherches, une étude ayant pour thème les potentialités de chélation de l'aluminium par différentes molécules chimiques. Ce travail n'est pas mentionné dans ce mémoire, pour une raison de confidentialité avec le laboratoire.

J'ai une pensée particulière pour toutes les personnes sympathiques du Centre des Sciences de l'Environnement et du laboratoire d'Ecologie à Metz, des laboratoires de Chimie et du Comportement à Nancy, sans oublier mes collègues du Centre d'Essais et de Recherche en Environnement et Pharmacologie de Metz, j'espère que tous sauront se reconnaître.

Abréviations

AAN	Activation neutronique
ANOVA	Analyse de variance
ATP	adénosine triphosphate
BHE	Barrière hématoencéphalique
CAE	Choline acétyl estérase
CAT	Choline acétyl transférase
coll.	Collaborateurs
ddl	degré de liberté
DCPA	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
DFO	Desferrioxamine
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
DTA	Démence de type Alzheimer
EEG	Electroencéphalogramme
EPD	Encéphalopathie progressive des dialysés
GABA	acide δ -aminobutyrique
i.p.	intrapéritonéal
i.v.	intraveineux
j	jour
LAMMA	Laser Micropobe Mass Analysis
M	molaire
min.	minute
mM	millimolaire
n	nombre d'échantillons par lot
N.S.	non significatif
P	probabilité d'erreur, risque de première espèce
PTH	parathormone
SAA	Spectrophotométrie d'absorption atomique
SAB	sérum albumine bovine
SAL	sclérose amyotrophique latérale
s.c.	sous-cutané
SEA	Spectrophotométrie d'émission atomique
VME	Valeur maximale d'exposition
μ g	microgramme
μ l	microlitre
μ M	micromolaire

Sommaire

SOMMAIRE

<i>I. Etude bibliographique</i>	18
1. Introduction	18
2. Propriétés physico-chimiques de l'aluminium	18
3. Utilisations industrielles du métal	20
4. Valeurs limites réglementaires	21
5. Méthodes de dosage	22
6. L'aluminium dans l'environnement	23
7. Sources d'exposition pour l'organisme humain	26
7.1. Eaux de boisson	27
7.2. Aliments	27
7.3. Médicaments et dérivés pharmaceutiques	28
7.3.1. Gels d'alumine et antiacides	
7.3.2. Solutés de perfusion	
7.3.3. Eau et solutés de dialyse	
7.3.4. Vaccins	
7.3.5. Laits infantiles	
7.4. Poussières et fumées	32
8. Voies de pénétration de l'aluminium	15
8.1. Cutanée	32
8.2. Pulmonaire	33
8.3. Parentérale	35
8.4. Orale	37
9. Distribution de l'aluminium dans l'organisme	43
9.1. Transport de l'aluminium dans l'organisme	43
9.2. Excrétion du métal	45
9.3. Fixation tissulaire	47

9.4. Localisation cellulaire	49
9.5. Actions de l'aluminium au niveau cellulaire	50
9.5.1. Au niveau de la membrane	
9.5.2. Au niveau cytoplasmique	
Impact sur les processus de régulation cellulaire	
Impact su le réseau cytosquelettique	
9.5.3. Au niveau du noyau	
9.5.4. Au niveau des enzymes et des neurotransmetteurs	
10. Action de l'aluminium sur le comportement	56
11. Tératogénicité, mutagénicité et carcinogénicité de l'aluminium	58
12. Pathologies associées à une accumulation d'aluminium	59
12.1 Pathologies associées à l'insuffisance rénale	59
12.1.1. Encéphalopathies des insuffisants rénaux	
12.1.2. Ostéodystrophies	
12.1.3. Arthropathies	
12.1.4. Anémies	
12.2 Pathologies associées à l'inhalation de poussières d'aluminium	62
12.3 Pathologies diverses associées à l'accumulation d'aluminium	63
12.4 Hypothèses de pathologies neurodégénératives associées au métal	63
12.4.1. Classification des démences et critères diagnostiques des démences de type Alzheimer (DTA)	
12.4.2. Hypothèses pathogéniques de la DTA	
12.4.3. Sclérose amyotrophyque latérale	
13. Etudes épidémiologiques	70
14. Traitement de l'intoxication aluminique et évaluation de la contamination de l'organisme	70

Conclusion

Objectif de l'étude	73
II. Etude expérimentale	74
Protocole général	74
1. Choix des voies d'administration	74
2. Origine des animaux et conditions d'hébergement	75
3. Traitements d'intoxication des animaux	75
3.1. Traitement des animaux par voie orale, par l'intermédiaire de la nourriture	75
3.2. Traitement par voie intra-péritonéale	75
4. Déterminations analytiques	76
4.1. Dosage de l'aluminium par S.E.A.-D.C.P.	76
4.2. Préparations des échantillons biologiques (plasma, urine, lait, tissus solubilisés) en vue des dosages aluminiques et étalonnage de l'appareil	77
4.3. Dosage des protéines	78
5. Traitement des résultats	79
5.1. Expression des données	79
5.2. Analyses statistiques	80

CHAPITRE I : Traitements par voie orale

Première partie	81
Altérations du développement chez de jeunes rats issus de mères traitées par du lactate d'aluminium à différentes périodes de la gestation	
Introduction	81
1. Matériel et méthodes	83
1.1. Animaux et conditions de traitement des femelles gestantes	83
1.2. Suivi des rates et des jeunes	85
1.2.1. Mères	85
A. Evolution des gestations	
B. Consommation alimentaire et évolution pondérale	
1.2.2. Jeunes	85

A. Taille des portées à la naissance	
B. Mortalité des jeunes avant le sevrage	
C. Evolution pondérale	
1.3. Tests comportementaux réalisés chez les animaux issus des mères traitées	86
1.3.1. Tests de développement neuro-moteur	86
A. Retournement	
B. Agrippement	
C. Réaction antigravitaire	
D. Suspension	
E. Coordination locomotrice	
1.3.2. Tests de conditionnement opérant (Boite de Skinner)	94
A. Matériel et technique	
B. Mesures	
C. Stratégies comportementales	
1.3.3. Tests en apprentissage spatial (labyrinthe radial de Olton)	96
1.4. Techniques et protocoles des dosages réalisés chez le jeune rat ou la mère au 21ème jour postnatal	100
1.4.1. Prélèvement des échantillons biologiques	100
A. Sang	
B. Organes	
1.4.2. Dosages	101
2. Résultats	101
2.1. Mères	102
2.1.1. Evaluation des quantités d'aluminium ingérées	102
2.1.2. Evolution des consommations alimentaires	102
2.1.3. Evolution pondérale au cours de la gestation et de l'allaitement	102
2.2. Jeunes	104
2.2.1. Taille des portées à la naissance	104
2.2.2. Mortalité des jeunes avant le sevrage	104
2.2.3. Evolution pondérale	105
2.2.4. Développement neuromoteur	105
A. Retournement	
B. Agrippement	
C. Réaction antigravitaire	
D. Suspension	
E. Coordination locomotrice	

2.2.5. Conditionnement opérant	108
A. Activité locomotrice	
B. Nombre total d'appuis	
C. Nombre d'appuis actifs	
D. Nombre d'appuis inactifs	
E. Période d'obscurité	
F. Discrimination	
2.2.6. Apprentissage spatial	112
A. Temps de latence	
B. Temps total	
C. Nombre total de branches visitées	
D. Moment de la première erreur.	
E. Stratégies d'élimination	
2.2.7. Mesures et dosages réalisés chez le jeune rat et la mère au 21ème jour postnatal	115
A. Mesures pondérales des principaux organes	
B. Dosages chimiques et biochimiques	
Conclusion et discussion	117
Deuxième partie	121
Evolution des teneurs plasmatique en Al, Ca et P, et des quantités d'Al, Ca et P excrétées dans l'urine chez des rates gestantes traitées par du lactate d'aluminium à différentes périodes de la gestation.	
Introduction	121
1. Matériel et méthodes	122
1.1. Animaux et conditions de traitement des femelles gestantes	122
1.2. Techniques et protocoles de dosages	122
1.2.1. Prélèvements	122
A. Moment des prélèvements	
B. Prélèvement d'urine	
C. Prélèvement de sang	
1.2.2. Dosages	124
A. Aluminium	
B. Calcium total	

C. Phosphore inorganique

2. Résultats	127
2.1. Evaluation des résorptions de foetus aux jours 15 et 20	127
2.2. Dénombrement des foetus aux jours 15 et 20	127
2.3 Evolution des teneurs en aluminium plasmatique et des excrétions d'aluminium urinaire à différents moments de la gestation.	128
2.4. Evolution des teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore inorganique au cours de la gestation	130
2.5 Evolution des quantités de calcium et de phosphore excrétées dans les urines au cours de la gestation	130
 Conclusion et discussion	 133
 Troisième partie	 135
 Variations d'éléments chimiques chez des rates gestantes ou non gestantes traitées oralement par du lactate d'aluminium	
 Introduction	 135
 1. Matériel et méthodes	 136
1.1. Animaux et conditions de traitement	136
1.2. Conditions de prélèvements et préparation des échantillons	137
1.2.1. Sang et organes	137
1.2.2. Hématocrites	137
1.2.3. Foetus	137
1.3. Détermination des éléments chimiques	137
 2. Résultats	 138
2.1. Données concernant les rates adultes	138
2.1.1. Evolutions pondérales	138
2.1.2. Concentrations plasmatiques en Al, Mg, Ca et P, et hématocrites au terme de la gestation	138
2.1.3. Teneurs des différents éléments (Al, Mg, Ca, P, Cu et Zn) dans les organes au 20ème jour de traitement	139

2.2. Données concernant les foetus	141
2.2.1. Dénombrement des foetus et déterminations pondérales au 20ème jour prénatal	141
2.2.2. Teneurs des éléments minéraux dans les foetus	143
Conclusion et discussion	143

CHAPITRE II : Traitements par voie intra-péritonéale

Première partie	147
------------------------	------------

Conséquences d'administrations intrapéritonéales quotidiennes de chlorure d'aluminium (5 ou 10 mg Al/kg/jour) chez des rates adultes pendant une période de trois semaines

Introduction	147
---------------------	------------

1. Matériel et méthode	148
-------------------------------	------------

1.1. Conditions de traitement des rats adultes	148
1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture chez les rats au cours du traitement	148
1.3. Prélèvements du sang, des organes et du fémur	149
1.4. Déterminations analytiques	149
1.4.1. Détermination des teneurs en aluminium et en zinc dans le plasma	149
1.4.2. Déterminations des teneurs en calcium et en phosphore dans le plasma	149
1.4.3. Déterminations des concentrations en aluminium dans les organes et le fémur	149

2. Résultats	150
---------------------	------------

2.1. Consommation alimentaire et prise pondérale	150
2.2. Examen macroscopique des autopsies	150
2.3. Concentrations minérales plasmatiques et hématocrites	152
2.4. Déterminations pondérales des organes et du fémur	153
2.5. Déterminations des teneurs aluminiques dans les organes et l'os	153

Conclusion et discussion	154
---------------------------------	------------

Deuxième partie	156
Conséquences d'administrations intrapéritonéales quotidiennes de chlorure d'aluminium et de lactate d'aluminium (10 mg Al/kg/jour)chez des rats mâles adultes pendant une période de trois semaines	
Introduction	156
1. Matériel et méthode	156
1.1. Conditions de traitement des rats adultes	156
1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture chez les rats au cours du traitement	157
1.3. Prélèvements du sang, des organes et du fémur	157
1.4. Déterminations analytiques	158
1.4.1. Déterminations des concentrations plasmatiques en aluminium, zinc et silicium	158
1.4.2. Déterminations des teneurs en calcium et en phosphore dans le plasma	158
1.4.3. Déterminations de l'aluminium dans les organes	158
2. Résultats	158
2.1. Consommation alimentaire et prise pondérale	158
2.2. Examen macroscopique des autopsies	159
2.3. Concentrations plasmatiques des éléments minéraux et hématocrites	159
2.4. Déterminations pondérales des organes et du fémur	161
2.5. Déterminations des teneurs aluminiques dans les organes et l'os	162
Conclusion et discussion	163

Troisième partie	165
Conséquences d'administration intrapéritonéales quotidiennes de sels d'aluminium ou de sels de sodium chez le rat mâle adulte pendant une période d'une semaine.	
Introduction	165
1. Matériel et méthode	165
1.1. Conditions de traitement des rats adultes	165
1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture chez les rats au cours du traitement	166
1.3. Prélèvements de sang et déterminations de l'aluminium plasmatique et intra-érythrocytaire	167
1.4. Déterminations analytiques	167
1.4.1. Détermination plasmatiques d'aluminium	167
1.4.2. Déterminations des teneurs en calcium et phosphore dans le plasma	167
2. Résultats	168
2.1. Consommation alimentaire et prise pondérale	168
2.2. Examens macroscopiques des autopsies	168
2.3. Concentrations des éléments minéraux	168
2.3.1. Teneurs en aluminium dans le sang et hématocrites	168
2.3.2. Déterminations plasmatiques des teneurs en calcium et en phosphore	171
Conclusion et discussion	171

Quatrième partie	173
Transfert de l'aluminium dans le lait de rates traitées au chlorure d'aluminium.	
Introduction	173
I. Etude préliminaire	174
II. Première étude	175
1. Matériel et méthodes	175
1.1. Conditions de traitement des rates adultes	175
1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture au cours de la période de lactation	176
1.3. Prélèvement de lait	176
1.4. Prélèvement du sang et des organes	177
1.5. Déterminations analytiques	178
1.5.1. Détermination d'aluminium et de silicium dans le plasma	178
1.5.2. Détermination d'aluminium dans le lait et les organes	178
2. Résultats	178
2.1. Mères	178
2.1.1. Consommation alimentaire et prise pondérale	178
2.1.2. Teneurs en aluminium et en silicium	180
2.1.3. Déterminations pondérales	181
2.2. Jeunes	181
2.2.1. Evolution des prises pondérales	181
2.2.2. Teneurs aluminiques dans le plasma et les organes	182
2.2.3. Teneurs en silicium plasmatique	182
2.2.4. Déterminations pondérales	183

III. Deuxième étude	184
1. Matériel et méthodes	184
1.1. Conditions de traitement des rates adultes	184
1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture au cours de la période de lactation	185
1.3. Tests de maturation neuro-motrice	185
1.4. Prélèvement de sang et de lait	185
1.5. Déterminations analytiques	185
1.5.1. Dosage de l'aluminium et du zinc	185
1.5.2. Dosage des protéines	186
1.5.3. Dosage du sodium et du potassium	186
A. Appareillage	
B. Solutions utilisées	
C. Préparation des échantillons	
1.5.4. Dosage du calcium	187
2. Résultats	188
2.1. Rats adultes	188
2.1.1. Consommation alimentaire et prise pondérale	188
2.1.2. Déterminations analytiques dans le lait	191
2.1.3. Déterminations analytiques dans le plasma	191
2.2. Jeunes rats	192
2.2.1. Evolution pondérale	192
2.2.2. Développement neuro-moteur	193
Conclusion et discussion	194
 III. Conclusion générale	 198
 IV. Références bibliographiques	 202
 V. Annexes	 237

Etude bibliographique

I. Etude bibliographique

1. INTRODUCTION

Les pathologies consécutives à des intoxications aluminiques ont été révélées en secteur hospitalier depuis une vingtaine d'années avec l'apparition d'encéphalopathies chez des 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 avéré être un contaminant de solutés (bain de dialyse, solutions parentérales).

C'est pourquoi l'aluminium a fait l'objet de nombreux articles d'ordre clinique, complétés depuis 1980 par des études expérimentales basées sur le métabolisme et la toxicité du métal.

Les principaux articles consacrés à l'aluminium avant 1986 ont fait l'objet d'articles de synthèse par Campbell et coll. ('57), Sorenson et coll. ('74), Alfrey ('83) et Ganrot ('86).

Ce chapitre a pour but de rappeler les principaux travaux réalisés depuis 1970 relatifs aux contaminations, aux phénomènes toxiques et aux pathologies observées chez l'Homme. L'aluminium dans l'environnement ne sera présenté qu'au travers des aspects essentiels.

2. PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES DE L'ALUMINIUM.

L'aluminium (Al) qui appartient au groupe III B de la classification périodique a une masse atomique variant entre 24 et 29, et un nombre atomique de 13 ; il n'existe qu'un seul isotope stable : ^{27}Al . Les isotopes radioactifs possèdent des demi-vies trop brèves (23 min. pour ^{28}Al) ou trop longues (740 000 ans pour ^{26}Al) et n'étaient pas utilisés dans les études biologiques. Toutefois, des travaux récents (Bjornstad et coll., '92 et Oughton et coll., '92) ont montré que l'aluminium-26 pouvait être utilisé comme traceur dans des tissus biologiques.

L'aluminium est le 3ème élément dans la nature après l'oxygène (46.6%) et le silicium (27.7%) (Emmons, '60 cité par Sorensen et coll., '74). Il est le plus abondant métal de la lithosphère (8.13%) et se trouve à l'état naturel sous forme de silicates d'aluminium ou d'oxyde d'aluminium.

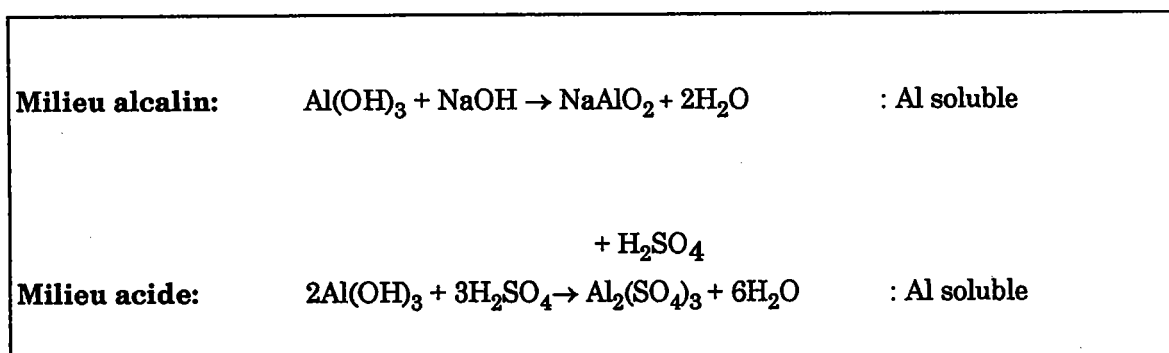
Les aluminosilicates dont la forme la plus pure est le kaolin ($2\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) sont soit des minéraux primaires (feldspaths, feldspathoïdes, micas, pyroxènes, amphiboles), soit des minéraux d'altération (chlorite, minéraux des argiles,...)

L'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) anhydre ou hydraté (bauxite) constitue le principal minerai exploité. A l'état pur, cet oxyde anhydre constitue le corindon, impur c'est l'émeri constituant des pierres précieuses: rubis, saphir, émeraude... Le minerai d'aluminium le plus exploité, la bauxite, est un mélange de différents oxydes hydratés qui contient toujours des oxydes de fer et de silice.

L'aluminium et le fer sont les deux principaux métaux retrouvés dans les émissions atmosphériques d'origine naturelle (poussières continentales et volcaniques) et anthropogénique. (Lantzy et Mackenzie., '79).

Le rayon ionique court (0.54 Å) (Martin, '86b) de l'atome d'aluminium confère à ce cation une forte attirance pour les anions, formant ainsi des sels très stables. Ainsi, les sels d'aluminium sont-ils souvent peu solubles dans l'eau ; les sels solubles forment des solutions incolores.

L'aluminium en solution aqueuse conduit à la formation d'hydroxyde d'aluminium $\text{Al}(\text{OH})_3$ et qui donne naissance à des composés amphotères, d'une part des sels d'aluminium en milieu acide comme le chlorure d'aluminium (AlCl_3) ou le sulfate d'aluminium ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$), d'autre part des aluminates (AlO_2^-) en milieu alcalin tels que l'aluminate de sodium (AlO_2Na).



En solution aqueuse $3 < \text{pH} < 11$, l'aluminium forme des sels très peu solubles ; notamment avec des ions phosphates, mais forme des complexes organo-aluminiques solubles, avec les doublets libres de l'oxygène (acides-alcools) et de l'azote, et avec les groupements -OH phénoliques (Tam et McColl., '90).

L'aluminium existe également sous forme combinée hydroxylée ou complexée avec des acides aminés ; il peut former des complexes solubles avec les acides humiques ou fulviques.

Par ailleurs, l'aluminium peut exister sous forme de nombreuses combinaisons hydroxylées donnant des solutions colloïdales composées de très fines particules en suspension dans l'eau.

Les sites de fixation de Al^{3+} correspondent à des atomes d'oxygène, particulièrement s'ils sont chargés négativement. Les groupements carboxylique, catécholate et phosphate sont les principaux groupes fixant fortement Al^{3+} .

Le potentiel d'électrode du système rédox (Al^{3+}/Al) est de -1,66 V.

L'aluminium est un métal doté de nombreuses propriétés physico-chimiques qui l'ont rendu extrêmement intéressant pour l'industrie.

3. UTILISATIONS INDUSTRIELLES DU METAL

L'Alun est connu depuis la plus haute antiquité. Pott en 1746 montra qu'il dérivait d'une "terre" particulière, l'alumine, que Marggraf isola de l'argile en 1754. Davy (1810) puis Oersted (1825) obtinrent un métal encore très impur, mais la première préparation d'aluminium pur est généralement attribuée à Wöhler (1827) qui réduisait par le potassium le chlorure d'aluminium anhydre. En 1846, on prit rapidement conscience de ses remarquables propriétés physiques et de son intérêt industriel. Le chimiste H. Sainte-Claire Deville découvre en 1854 la première méthode chimique qui permet la préparation industrielle d'aluminium métallique. Mais ce n'est que grâce aux procédés d'électrolyse (1886) que la fabrication de l'aluminium fut réalisée en quantités industrielles.

Depuis, la production n'a pas cessé de croître et actuellement la production annuelle d'aluminium dépasse toutes les autres productions de métaux, à l'exception du fer. La production mondiale était de 19 340 milliers de t

d'aluminium en 1990 (Sources: World Metal Statistics). L'aluminium peut être obtenu pur à 99.9 % . La densité (2.7) et les propriétés ductile et malléable de l'aluminium confèrent à ce métal une large utilisation dans les domaines des constructions aéronautiques, navales et automobiles. Il est utilisé pur ou entre dans la composition d'alliages.

L'alumine hydratée et le borate d'aluminium sont utilisés dans l'industrie du verre. Les composés organo-aluminiques sont des catalyseurs de polymérisation dans la synthèse de certaines matières plastiques. Le kaolin rentre dans la composition de certains élastomères.

L'inaltérabilité de l'aluminium à l'air est due à la formation, à la surface du métal, d'une pellicule protectrice extrêmement fine et homogène d'oxyde d'aluminium (Al_2O_3) conférant au métal sa résistance chimique; l'aluminium anodisé est ainsi obtenu industriellement par électrolyse. L'aluminium a remplacé le fer dans la fabrication d'ustensiles divers et d'emballages de produits alimentaires.

Divers composés aluminiques participent à la fabrication ou entrent dans la composition de peintures, teintures, cosmétiques, adjuvants alimentaires ou médicaments.

4. VALEURS LIMITES REGLEMENTAIRES

Il n'existe pas actuellement de législation qui concerne spécifiquement les rejets liquides et atmosphériques d'aluminium à partir des installations classées. Seuls, par arrêtés préfectoraux, certains ateliers de traitement de surface (décret du 26 septembre 1985) doivent respecter une teneur maximale de 5mg/l de rejets liquides ; la limitation des rejets atmosphériques est fixée pour les fonderies, rejetant de l'aluminium, à 5mg/m³.

La valeur limite réglementaire de concentration des agents chimiques dans l'atmosphère des locaux de travail (Circulaire du 13 mai 1987) indique des valeurs maximales d'exposition (VME) de 5, 5 et 2 mg/m³, respectivement pour l'Al pulvérulent, fumées de soudage et composés alkylés.

Toutefois, les émissions atmosphériques de dioxyde d'azote (NO_2) et de dioxyde de soufre (SO_2) font l'objet d'une réglementation stricte ; ces substances oxydées donnent les acides nitrique et sulfurique qui favorisent la solubilisation de métaux, dont l'aluminium.

5. METHODES DE DOSAGES

Ce n'est que depuis 1972, date à laquelle Alfrey et coll. font état d'encéphalopathies survenues chez des dialysés que l'aluminium fut dosé dans les milieux biologiques. Depuis, de nombreuses techniques de dosage ont été décrites dans la littérature (Savory et coll., '88). Les principales méthodes de dosage et de localisation de l'aluminium sont rappelées et résumées dans le tableau 1.

Techniques de dosage de l'aluminium dans l'eau et les tissus biologiques

Spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA et SAAE) et Spectrophotométrie d'émission atomique (SEA à ICP ou DCP)

Ces techniques de Spectrométrie sont actuellement les plus utilisées dans le domaine biologique.

Activation neutronique (AAN)

C'est une technique peu utilisée en biologie, en raison du coût et d'une méthodologie complexe pour la détermination de Al.

Polarographie impulsionnelle

Cette technique qui était assez longue et nécessitait des volumes d'échantillons importants n'est plus utilisée.

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

D'autres techniques de dosage peuvent être trouvées dans la littérature, citons les techniques de Fluorescence (Salinas et coll., '88 ; Rojas et coll., '88 ; Garcia et coll., '90) et la technique de détection de citrate-Al par HPLC (Datta et coll., '90).

Techniques de localisation du métal dans les tissus

Technique à l'aluminon

Cette technique est basée sur une réaction histochimique entre l'aluminium et l'aluminon (acide aurine-tricarboxylique) qui forme un complexe coloré en rouge.

**Tableau 1. METHODES DE DOSAGES
ET DE LOCALISATION DE L'ALUMINIUM**

SAA	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.	1985a
	Andersen	1988
	Koch et coll.	1989
Wang et coll.	1991	
SAAE	Alderman & Gitelman	1980
	Bertholf et coll.	1983
	Gitelman et coll.	1989
SEA - I.C.P.	Allain et Mauras	1979
	Roberts et Williams	1988
	Koch et coll.	1989
AAN	Blotcky et coll.	1976
Polarographie	Burnel et coll.	1982
R.M.N.	Koch	1990
	Nagata et coll.	1992
Fluorescence X	Sorenson et coll.	1974
Localisation de l'aluminium dans les tissus		
Microanalyse ionique		
	Truchet	1976
Technique de coloration histochimique		
	Irwin	1955
	Ohtsuki et coll.	1989
LAMMA	Muller et coll.	1982
	Vandeputte et coll.	1989
	Schmidt et coll.	1990

SAA : Spectrophotométrie d'absorption atomique

SAAE : Spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique

SEA : Spectrophotométrie d'émission atomique

AAN : Activation neutronique

RMN : Résonance magnétique nucléaire

LAMMA : Microsonde à impact laser (Laser micropobe mass analysis)

Laser Micropobe Mass Analysis : LAMMA

La microsonde à impact laser permet l'analyse semi-quantitative des ions minéraux. Cette technique a été appliquée à la détermination de l'aluminium dans le sérum et le liquide synovial de patients traités par dialyse (Muller et coll., '82), et peut être utilisée pour la localisation et la détermination des métaux sur des coupes histologiques de tissu.

Bien que l'aluminium "règne" dans le monde minéral, il ne se trouve qu'à de très faibles concentrations dans les organismes vivants. Ce niveau infime de concentration est en partie responsable des surestimations des dosages aluminiques réalisés antérieurement à 1972.

Le principal problème est l'abondance de cet élément dans l'environnement qui interfère en tant que contaminant sur la précision de l'analyse.

La difficulté de quantification du métal est également liée à l'omniprésence de l'aluminium dans les réactifs et matériaux d'analyse (Clavel et coll., '83) ; le risque de contamination est un des problèmes majeurs du dosage de l'aluminium.

L'utilisation de tubes de prélèvements en polypropylène ou en polyéthylène, indemnes de contamination par l'aluminium est recommandée (Clavel et coll., '83). Les acides utilisés (HCl, HF, HNO₃...) doivent être de qualité ultra pure afin d'éviter une contamination des échantillons (Cornelis et Schutyser, '84).

Les analyses d'aluminium doivent être réalisées sur des échantillons (eau, sérum, urine, liquides de dialyse,...) prélevés et stockés dans des tubes inertes.

La conservation des échantillons est réalisée à 4°C, toutefois les échantillons doivent être congelés à -20°C s'ils doivent être stockés. L'acidification des échantillons d'eau est nécessaire, l'acidification des échantillons d'urine et de liquide de dialyse est fortement recommandée afin d'éviter une précipitation des métaux (Wilhelm et Ohnesorge, '90).

6. L'ALUMINIUM DANS L'ENVIRONNEMENT

Les teneurs en aluminium total ne donnent que peu d'informations sur la biodisponibilité et la toxicité du métal. Ainsi, l'aluminium complexé, contrairement à la forme dissoute, n'est pas biodisponible pour l'ensemble

des organismes vivants.

La biodisponibilité du métal dépend du type d'exposition, de sa spéciation, des conditions physico-chimiques du milieu (pH, présence de complexants, température et environnement ionique et moléculaire), ainsi que des conditions physiologiques des organismes.

La biodisponibilité des différentes formes de l'aluminium ainsi que les mécanismes de toxicité ou de tolérance dépendront également de l'organisme vivant et de son stade de développement.

L'aluminium, en général sous forme insoluble, se trouve dans le sol en concentrations variables (3 à 60 %). L'enrichissement du sol par une eau acide provoque une solubilisation de l'aluminium qui, entraîné par les eaux de lessivage, se retrouve dans les eaux superficielles des cours d'eau ou dans les eaux souterraines (Driscoll, '85). Dans ces eaux à pH neutre, les minéraux aluminiques sont insolubles et les concentrations en aluminium dissous sont extrêmement faibles. Des effluents chargés en aluminium et rejetés dans un cours d'eau dont le pH est voisin de 7 favoriseront l'enrichissement des sédiments par ce métal. Cependant, un pH inférieur à 5 favorise l'augmentation de la teneur en aluminium dissous dans l'eau (Sorensen et coll., '74). Les pluies acides induisent donc, dans certaines régions, une augmentation importante de la teneur en aluminium des eaux des lacs et des rivières ; ainsi la concentration d'aluminium dissout peut varier dans l'eau de 10 à 1000 $\mu\text{g/l}$ (Platts et coll., '77, Birchall et Chappell '87).

La concentration atmosphérique en aluminium est très variable (0.1 à 10 $\mu\text{g/m}^3$; Sorenson et coll., '74) en fonction de la proximité de certaines industries polluantes et des conditions météorologiques. Ces concentrations aluminiques comparées au milieu rural sont généralement supérieures en milieu urbain.

L'intérêt nouveau pour la "biogéochimie" de l'aluminium et ses effets sur l'environnement a apporté de nombreuses informations sur les teneurs et spéciations du métal, le cycle de l'aluminium et ses interactions avec d'autres éléments, la biodisponibilité et la toxicité pour la flore et la faune. En raison de l'importance des publications dans ce domaine, seuls seront évoqués les aspects essentiels.

L'aluminium est présent dans toutes les plantes, mais certaines

espèces (cryptogames) qui vivent sur des terrains acides ont développé la capacité de concentrer l'aluminium sans être affectées par des effets toxiques. Toutefois, de nombreuses espèces végétales sont sensibles à l'aluminium, la dissolution du métal dans les sols étant un facteur limitant de la croissance des plantes (Foy, '74, cité par Ganrot, '86 ; Bennet et Breen, '89). L'aluminium complexe les phosphates inorganiques au niveau racinaire et inhibe la biodisponibilité des phosphates pour la plante (Morimura, '78, cité par Ganrot, '86 ; Jensen et coll., '89).

Abondant dans la rhizosphère, l'aluminium peut également inhiber, en terrain acide, l'élongation racinaire de conifères (*Picea abies*) par compétition avec l'absorption du Ca et du Mg (Godbold et coll., '88).

Ainsi, l'aluminium du sol en relation avec les pluies acides pourrait être une cause du dépérissement des forêts (ex : Vosges).

L'aluminium peut être la cause d'une diminution des populations d'invertébrés aquatiques ou d'espèces de poissons. Les formes inorganiques et ioniques du métal affectent les échanges ioniques au niveau des branchies ainsi que les mécanismes de transfert ioniques.

Des études limnologiques ont montré que la concentration en aluminium peut parfois être augmentée dans des algues de lacs acidifiés (Canada) (Stokes et coll., '85). La présence d'aluminium a été observée chez des mollusques (moule, huître) et des crustacés marins (crevette, crabe) d'origines diverses (Chassard-Bouchaud et Galle, '86). L'aluminium peut s'avérer toxique à l'égard des populations aquatiques ; on suppose que l'aluminium inorganique soluble des lacs acidifiés affecterait la survie des truites (Brown, '83). Il faut toutefois noter que les populations aquatiques sont très sensibles aux variations de pH indépendamment des teneurs minérales.

La survie des poissons dans des eaux ayant un pH acide peut être liée au rapport Ca/Al, l'aluminium s'avérant plus toxique pour de faibles teneurs en calcium (Hunn et coll., '87 ; Sayer et coll., '91). Des études effectuées en Europe et en Amérique du nord dont les lacs acides ont typiquement des concentrations faibles en calcium démontrent cet effet toxique de l'aluminium (Wright et coll., '80, cité par Brown, '83).

Une étude réalisée chez des ombles de fontaine (*Salvelinus fontinalis*) provenant de lacs acidifiés montre un impact sur les branchies. C'est l'exposition chronique à un pH faible et une faible concentration de calcium éventuellement associée à une concentration en aluminium importante qui semblent être responsables d'un déséquilibre de l'osmorégulation du poisson (Chevalier et coll., '85).

Pour l'ensemble des familles de poissons, c'est le pH qui est principalement responsable de la présence d'une population dans un cours d'eau. En effet, l'ensemble des espèces cessent de se reproduire, déclinent ou disparaissent suite à l'acidification de leur milieu (pH <5.5). Toutefois le métal peut s'avérer toxique et cette toxicité varie avec sa forme chimique, les fractions ioniques étant généralement les plus nocives, principalement chez les alevins (Weatherley et coll., '90). La toxicité de l'aluminium aqueux est directement contrôlée par le pH et les concentrations en ligands potentiels avec lesquels le métal peut s'unir.

Des études en laboratoire ont montré que des poissons exposés dans des eaux acides sont affectés par une fuite d'électrolytes à partir du plasma corrélée à une réduction de l'osmolarité qui peut altérer les fonctions physiologiques de l'animal. A ces perturbations physiologiques imputables à des eaux acides peuvent s'ajouter des effets toxiques de métaux, dont l'aluminium. Le métal a pour origine les retombées atmosphériques, mais provient le plus souvent d'une mobilisation des métaux à partir des sédiments et des minéraux des sols.

Les effets toxiques de l'acidité et de l'aluminium ont pu être démontrés chez le poisson (*Salmo gairdneri*) : une toxicité ionorégulatrice causée par l'acidité et l'aluminium, une toxicité respiratoire causée par l'aluminium (Playle et coll., '89).

En présence d'un excès de Si, l'aluminium forme des complexes d'hydroxy-aluminosilicates qui diminuent la biodisponibilité et la toxicité de l'aluminium, à pH acide (Birchall et coll., '89).

Le pH, et les teneurs en Ca, Si et Al sont les principaux facteurs mis en cause dans la toxicité des eaux acides chez les animaux aquatiques.

7. SOURCES D'EXPOSITION POUR L'ORGANISME HUMAIN

L'aluminium existe dans les sols, l'air et l'eau mais se retrouve également dans les tissus animaux et végétaux.

L'organisme humain est donc constamment exposé à ce métal qui a de plus de nombreuses utilisations industrielles.

7.1. Eaux de boisson

L'eau destinée à la distribution peut contenir, dès son origine de captation, de l'aluminium sous forme soluble et/ou sous forme particulière d'argile (silicates d'alumine) en suspension. Les traitements de clarification utilisent des sels d'aluminium (sulfate d'aluminium) ou des sels de fer, afin de débarrasser les eaux de surface des matières colloïdales.

La teneur en aluminium des eaux de distribution dépend donc des origines de l'eau brute et des conditions de traitement de cette eau (Simpson et coll., '88).

Les concentrations en aluminium dissous dans les eaux de surface varient généralement de 10 à 1000 µg/l.

La directive de la C.E.E. (15 juillet 1980) relative à la qualité des eaux de consommation humaine a retenu, pour la concentration en aluminium, le niveau guide de 50µg/l et fixe la concentration maximale admissible (CMA) à 200µg/l. (Montiel et coll., '82). Cette concentration a été retenue par le décret français du 3 janvier 1989.

Les teneurs peuvent parfois être élevées, ainsi en France dans les Vosges des concentrations de 400µgAl/l dans l'eau de distribution ont été déterminées (Muller et Burnel, '90, résultats non publiés).

L'ingestion d'aluminium par l'eau de boisson reste très faible, en comparaison de l'apport par les aliments (Turnquest et Hallenbeck, '91).

7.2. Aliments

L'aluminium se trouve en quantités assez importantes (10 à 40mg/kg) dans certains végétaux (laitue, champignons, cerises, oignons, pomme de terre, petits pois...) mais se trouve à des teneurs nettement inférieures dans les produits d'origine animale (2 à 10 mg/kg pour la viande) (Schamschula et coll., '88 ; Wang et coll., '91).

Le thé peut renfermer des teneurs qui varient de 2 à 40 mg Al/kg de feuilles et de 2 à plus de 6mg Al / l de thé (Flaten et Odegard, '88). Toutefois, des travaux expérimentaux réalisés chez le Rat montrent que l'aluminium présent dans le thé est très peu absorbé au niveau intestinal (Fairweather-tait et coll., '91).

Certaines boissons ("cola" et bière) contiennent de l'aluminium qui atteint des teneurs de 800µg Al/l (Duggan et coll., '92).

L'apport alimentaire journalier moyen varie de 4 mg Al (Alfrey, '84), à 50 mg Al (Greger, '85). Au terme de l'ensemble des études réalisées, l'apport

quotidien estimé varie de 10 à 100 mg Al/jour (Campbell et coll., '57).

Les ustensiles de cuisine (casseroles, percolateur à café...) ou les boîtes de conditionnement alimentaire (boîtes de conserve, couvercles de yaourts...) peuvent être une source de contamination de l'alimentation (Lione et coll., '84 ; Inoue et coll., '88), mais celle-ci est faible comparée à des aliments présentant de fortes teneurs en aluminium. La contamination des aliments par les ustensiles de cuisine est évaluée à moins de 5% (Lee, '89).

Plusieurs sels d'aluminium sont utilisés comme additifs alimentaires, par exemple l'additif E173 (Lione, '83), les levures artificielles peuvent également être à l'origine de contaminations importantes.

Les chewing gum pourraient être à l'origine de 0.5 à 22% de l'apport alimentaire d'aluminium par jour (Lione et Smith, '82).

Les estimations des teneurs aluminiques moyennes dans l'alimentation en Europe et en Amérique du nord sont de 5-20 mg Al/jour chez un adulte, mais avec de fortes fluctuations ; une ingestion de 50 mg Al/jour semble plus juste en Amérique du nord. Il semblerait que ces teneurs aluminiques soient plus réduites en Europe car les adjuvants à base d'aluminium sont moins utilisés et le mode d'alimentation est différent. Dans une étude récente réalisée aux Etats-Unis, l'organisme F.D.A concluait que la teneur en aluminium dans l'alimentation (probablement inférieure à 15 mg/jour) ne semblait pas suffisante à entraîner une rétention du métal dans l'organisme.

La proportion d'aluminium alimentaire est toutefois négligeable lors de la prise orale de médicaments à base d'aluminium.

7.3. Médicaments et dérivés pharmaceutiques.

7.3.1. Gels d'alumine et Antiacides

Certaines propriétés physico-chimiques de l'aluminium ont conduit à l'utilisation de ce métal dans le domaine thérapeutique. Ce métal peut également être retrouvé dans certains médicaments en tant que contaminant.

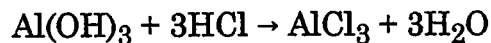
Ainsi, les antiacides à base d'aluminium (Hurwitz et coll., '76 ; Gorsky et coll., '79 ; DiJoseph et coll. '90) et les gels d'alumine (Berlyne et coll., '70 ; Boukari et coll. '78 ; Brahm, '86 ; Larson et coll., '86 ; Burgess et coll. '92) sont les principales sources d'apport chez l'Homme. Toutefois, certains

médicaments contiennent des sels d'aluminium dans l'excipient ou l'enrobage.

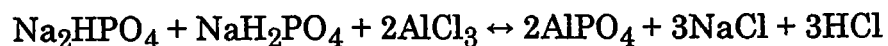
La propriété chimique de l'aluminium à former avec les phosphates des complexes insolubles de phosphates d'alumine est à la base de l'utilisation des gels d'alumine en thérapeutique afin de diminuer l'hyperphosphatémie des patients insuffisant rénaux et diminuer les calcifications des tissus mous (Spencer et Lender, '79).

L'hydroxyde d'aluminium correspond à la formulation chimique pour laquelle les taux de solubilité et d'absorption intestinale sont les plus faibles, mais qui se caractérise par son action anti acide et sa capacité à fixer les phosphates (Yokel, '89a).

Au niveau stomacal, l'hydroxyde d'aluminium réagit avec l'acide chlorhydrique pour former des chlorures d'aluminium:



Puis le chlorure d'aluminium peut réagir avec les phosphates:



(Vatier et coll., 87).

Les phosphates d'alumine (AlPO_4) seront éliminés dans les fèces ; la phosphatémie et la phosphaturie seront diminuées.

Certains sels d'aluminium, minéraux et organiques, sont utilisés comme antiacides gastriques, astringents, antiseptiques, analgésiques et antidiarrhéiques (Lione, '83).

Le phosphate d'aluminium a été utilisé dans le traitement de l'ulcère duodénal (Poynard et coll., '90).

Les sels solubles d'aluminium (acétates, acétolactates, acétotartrates, chlorates,...) sont en général astringents et légèrement antiseptiques, tandis que les sels insolubles administrés per os (carbonate basique, hydroxyde, phosphate,...) exercent une action antiacide au niveau stomacal.

Les sels d'aluminium, réputés pour exercer une activité antiacide sont généralement associés à d'autres composés car ils ne présentent pas d'activité neutralisante puissante ; deux médicaments (Phosphalugel et Alternigel) ne sont constitués que par un seul sel d'aluminium. L'action à

long terme des antiacides consiste en un accroissement de la sécrétine acide lié à l'alcalinité antrale, la posologie de ces sels d'aluminium est de 6 à 10 g/j.

L'hydroxyde d'aluminium qui est doué d'un pouvoir couvrant et qui est un bon absorbant, réagit avec les protéines par ses propriétés astringentes ; il précipite particulièrement la pepsine. Ces propriétés astringentes sont responsables de la constipation due aux composés de l'aluminium.

D'autres sels solubles comme le formiate d'aluminium possède des propriétés antisudorales , le salicylate d'aluminium a un pouvoir antidiarrhéique.

7.3.2. Solutés de perfusion

Il existe parfois des teneurs substantielles d'aluminium dans des solutés de perfusion (Messing et coll., '86 ; Sedman et coll. '85 ; Hewitt et coll., '87) et dans des solutions prêtes à l'emploi pour dialyse péritonéale et pour hémofiltration. Il semblerait que les matériaux utilisés pour le conditionnement ou des catalyseurs de fabrication soient responsables en grande partie de ces contaminations, les teneurs aluminiques retrouvées dans les solutions augmentent avec le temps de stockage (Victor et coll., '88).

Les dosages de solutions commerciales d'albumine utilisées en plasmaphérèse ont révélé des teneurs substantielles en aluminium (>300 µg/l, Milliner et coll., '85 ; 10-1109 µg/l, Gammelgaard et Sandberg, '89).

7.3.3. Eau et solutés de dialyse

Les caractéristiques de l'eau pour hémodialyse sont définies dans une monographie "Eau pour hémodialyse" dans la dixième édition de la Pharmacopée Française. La norme "eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse" fixe la limite à 30 µg d'aluminium par litre, cette norme est actuellement révisée à la baisse. Le projet de proposition de directive européenne indique une valeur maximale admissible de 10 ppb dans les liquides de dialyse, teneur que proposait Mion, en 1985.

7.3.4. Vaccins

L'aluminium peut entrer comme adjuvant dans la composition de vaccins, sous forme d'hydroxyde d'aluminium colloïdal ou hydraté.

Dès 1926, l'aluminium en tant qu'adjuvant a été incorporé dans la préparation du vaccin antidiphtérique afin d'en augmenter les propriétés antigéniques. Les vaccins, qui comportent de l'aluminium en tant qu'adjuvant résultent du mélange de l'antigène avec le métal (hydroxyde ou phosphate d'aluminium). Ainsi, l'aluminium est-il souvent rencontré dans les vaccins contre la diphtérie et le tétanos (Phanuphak et coll., '89 ; Shirodkar et coll., '90).

Les composés aluminiques retrouvés dans les vaccins peuvent stimuler la synthèse des IgE et engendrer des réactions d'hypersensibilité allergique chez l'Homme (Nagel et coll., '77 ; Vassilev, '78 ; Poulsen et Weeke, '85).

L'injection i.m. d'hydroxyde d'aluminium chez la Souris entraîne l'apparition localisée de granulomes inflammatoires qui persistent dans le temps (Goto et Akama, '82).

7.3.5. Laits infantiles

Les laits infantiles (1er et 2 ème âge) peuvent renfermer des teneurs importantes en aluminium (1 à 2 mg Al /kg) (Hewitt et coll., '87 ; Burnel et Muller, résultats non publiés). Des déterminations de métal dans le lait ont révélé des concentrations de 35 à 2080 µg Al/l qui pouvaient induire des intoxications chez de jeunes enfants (Hewitt et coll. '87).

Des teneurs importantes d'aluminium dans le lait (230µg/l) peuvent induire des intoxications létales chez de très jeunes enfants urémiques (Freundlich et coll., '85).

Des solutions anhydres de chlorure d'aluminium à 6.25 % dans de l'alcool éthylique sont utilisées dans le traitement des folliculites chroniques (Shelley et Hurley, '80).

7.4. Poussières et fumées.

La concentration en aluminium dans l'air ambiant est de l'ordre de 10µg Al/m³, toutefois les teneurs sont corrélées à l'existence d'activités industrielles (forges). Les émissions atmosphériques d'aluminium et de fer sont les plus importantes des métaux (Lantzy et Mackenzie, '79).

Un facteur d'enrichissement constant entre le sol et l'air ambiant qui témoigne de contaminations des sols liées aux rejets industriels peut être établi. Ainsi en périphérie de sites industriels, des teneurs dans le sol de

200 à 600 mg Al/kg peuvent être trouvées.

L'atmosphère de certains lieux de travail est parfois fortement enrichie par des poussières ou des fumées émises au cours des procédés de fabrication industrielle.

La contamination de l'organisme humain liée à l'exposition s'effectue principalement par les voies orales et pulmonaires.

Estimation des quantités d'aluminium ingérées dans le nord de l'Amérique (d'après Epstein, 1988).

Catégorie	Origine	mg Al/jour
Nourriture	Aliment naturel	2-10
	Additifs	20-50
	Contamination alimentaire de fabrication	<3.5
	Total ingéré, selon :	
	Valeurs de la Littérature	10-100
	Greger	20-40
	Etude de la F.D.A	9-14
Eau naturelle		<1
Air, poussières, fumées,...		<1
Médicaments	Antiacides	50-1000
	Aspirine	10-100

8. VOIES DE PENETRATION DE L'ALUMINIUM

Les voies de pénétration sont : l'absorption cutanée, la voie pulmonaire, la voie parentérale et la voie entérale.

8.1. Cutanée

Certains composés aluminiques entrent dans la composition de déodorants, d'antitranspirants et d'autres produits cosmétiques. L'aluminium semble pénétrer dans la couche cornée mais ne traverse pas l'épiderme. La peau pourrait être une barrière efficace (Alfrey, '83 ; Skalsky et Carchman, '83), mais les potentialités d'absorption cutanée de l'aluminium à partir de ces produits sont encore insuffisamment étudiées.

8.2. Pulmonaire

C'est la principale voie de pénétration en pathologie professionnelle.

D'anciens documents du début du siècle font état de l'effet curatif de l'aluminium chez des patients atteints de silicose, jusqu'à la découverte des effets fibrotiques du métal chez l'Homme.

Des travaux expérimentaux récents (Dubois et coll., '88), réalisés sur un modèle de silicose chez le Mouton, montrent que l'inhalation de lactate d'aluminium supprime significativement la silicose, réduit les processus pathologiques et la diminution de rétention des cristaux au niveau des poumons. Une étude réalisée chez le Rat révèle des résultats semblables (Brown et coll., '89). Il apparaît qu'en superficie des grains de silice existent des sites précurseurs où se fixent des sites catalytiques Fe^{III}/Fe^{II} à l'origine des processus de fibrose. Le traitement par l'aluminium a pour effet de remplacer les atomes de fer par l'aluminium, bloquant ainsi les sites catalytiques et permettant une réduction des fibres (Pezerat, '93, communication personnelle).

Ainsi, des ouvriers exposés à des silicates d'alumine ne montrent pas de pathologies pulmonaires, cette absence d'effet est confirmée expérimentalement chez le Hamster (Musk et coll., '88). Toutefois chez des ouvriers exposés à des teneurs atmosphériques en Al_2O_3 , l'aluminémie est significativement augmentée (Röllin et coll., '91).

D'autres études montrent les effets fibrotiques de cette exposition aluminique:

En 1962, Mc Laughlin et coll., observent une intoxication professionnelle chez un ouvrier exposé pendant plus de 13 ans et ayant développé une fibrose pulmonaire et une encéphalopathie. L'autopsie a révélé des teneurs aluminiques particulièrement importantes dans les poumons, le foie et le cerveau.

Waldron Edward et coll. ('71) constatent une augmentation de l'aluminémie (3 fois supérieure aux témoins) chez des ouvriers d'une fabrique dont l'atmosphère est chargée en poussières d'alumine. Il semblerait que les ouvriers exposés à des poussières d'aluminium accumulent le métal mais ne l'excrètent que lentement et à de faibles concentrations (Ljunggren et coll., '91) : ainsi la clearance de l'aluminium

stockée est relativement longue (Ungvary et coll., '83).

L'aluminémie et l'aluminurie d'ouvriers exposés sont en corrélation avec la teneur atmosphérique en métal des locaux de travail (Szczekocki et Chmielewski, '78). Sjögren et coll. ('83) confirment cette observation. L'aluminémie dépend donc de la teneur en métal de l'ambiance de travail, du temps d'exposition et de la nature des émissions (fumées de soudure, poussières...) (Sjögren et coll., '88).

L'aluminium est facilement inhalé quand le métal est issu d'activités de soudure, il existe alors une corrélation entre le temps d'exposition et l'aluminémie. Une fraction du métal est rapidement excrétée dans l'urine, l'autre fraction est excrétée lentement, certainement après redistribution du métal dans l'organisme (Sjögren et coll., '85).

L'inhalation d'oxydes d'aluminium entraîne l'apparition d'irritations et d'inflammations pulmonaires chez le Rat (White et coll., '87). Cette observation est confirmée chez des ouvriers exposés au métal et présentant des fibroses pulmonaires (Jederlinic et coll., '90). Toutefois les potentialités fibrotiques de ces poussières sont substantiellement inférieures à ceux de l'amiante, du charbon ou de la silice (Abramson et coll., '89).

L'aluminium atmosphérique peut exister sous forme de fines particules solides de différentes tailles, dans les fumées, gaz et vapeurs. Ainsi les lobules pulmonaires seront les sites principaux d'absorption du métal présent dans les gaz ou les vapeurs (Mussi et coll., '84).

L'aluminium peut être inhalé et capté par les macrophages alvéolaires (Tatrai et coll. '83). L'effet toxique du métal a son origine dans la rupture de la membrane des lysosomes dans les macrophages: les enzymes lysosomaux libérés digèrent le macrophage, le métal est libéré et peut être réitéré. Cette libération de l'aluminium à partir des macrophages peut expliquer les teneurs élevées d'aluminium dans le sérum d'ouvriers exposés aux poussières de ce métal. Le macrophage lésé libérerait des facteurs stimulant les fibroblastes et la formation de collagène. La poussière d'aluminium peut être une substance fibrinogène, une exposition intense à l'aluminium peut induire des emphyèmes.

Les travaux de Berry et coll. ('78) sur le Rat, montrent que les poussières captées par les macrophages alvéolaires sont secondairement dissoutes au niveau des lysosomes. Les substances et en particulier l'aluminium sont alors véhiculées dans l'organisme par les voies sanguines et lymphatiques.

Ce phénomène se produit à l'état normal et en permanence chez tout individu, exposé à des teneurs faibles en aluminium atmosphérique.

L'aluminium est normalement éliminé par voie fécale et urinaire sans apparition de phénomènes pathologiques. Cette libération de l'aluminium à partir des macrophages peut expliquer les aluminémies élevées chez les ouvriers exposés.

La voie olfactive pourrait être une voie de passage direct de l'aluminium dans le cerveau. Selon Roberts ('86), les aluminosilicates pourraient franchir la barrière olfactive et atteindre les lobes olfactifs. Ces aluminosilicates favoriseraient la létalité des cellules cérébrales en accélérant la production de protéines amyloïdes. L'aluminium et le silicium ont pu être localisés au centre de plaques séniles, leurs teneurs étant corrélées à l'âge.

Si cette hypothèse est confirmée alors les aérosols contenant de l'aluminium (en plus des atmosphères chargées en aluminium) serait une source importante de contamination pour l'organisme.

8.3. Parentérale

C'est le passage direct de l'aluminium dans le flux hémique chez des insuffisants rénaux subissant des dialyses péritonéales ou des hémodialyses et chez des patients perfusés par des solutés contaminés.

Expérimentalement, l'aluminium administré, par voie parentérale à des rats normaux et urémiques, entraîne une augmentation importante des concentrations aluminiques dans le sérum, le foie, la rate, le coeur, les muscles striés, le cerveau et les os (Berlyne et coll. '72 ; Yokel '83). Une injection intra-veineuse de lactate d'aluminium ou de citrate d'aluminium chez le Lapin conduit rapidement à une élévation de la teneur aluminique hépatique (Yokel et coll., '91).

En 1976, Alfrey et coll. pensent qu'en dehors de la prise prolongée de gels d'alumine c'est l'aluminium des liquides de dialyse qui est la cause probable des encéphalopathies. Flendrig et coll. ('76) et Platts et coll. ('77) confirment cette hypothèse, suite à des encéphalopathies mortelles induites par des contaminations accidentelles de l'eau de dialyse par ce métal.

Une corrélation entre la teneur aluminique du bain de dialyse et l'aluminémie du patient peut exister en fin de séance de dialyse (Cartier et coll., '78 ; Winney et coll., '84). Toutefois une faible teneur en aluminium du bain de dialyse n'exclut pas une élévation de l'aluminémie en fin de dialyse (Piccoli et coll., '89), particulièrement en dialyse péritonéale (Smith et coll.,

'80). C'est le gradient de concentration 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 le patient dialysé rénal (Kaehny et coll., '77 b).

L'aluminémie chez un individu indemne de toute pathologie spécifique est inférieure à 20 μ g Al/l. Du fait de la liaison protéique, 20% de l'aluminium sérique reste diffusible (soit 4 μ g Al/l sérum). Le transfert du métal du bain de dialyse vers le sang est donc théoriquement nul lorsque la teneur en aluminium du bain de dialyse est inférieure à 4 μ gAl/l (Petiot et coll., '83).

Une teneur inférieure à 5 μ g Al/l de liquide de dialyse peut être estimée acceptable pour éviter la contamination du patient lors des séances de dialyse (De Wolff, '85). Les techniques de traitement de l'eau par osmose inverse permettent d'obtenir des teneurs inférieures à 2 μ gAl/l.

Gilli et coll. ('80) confirment que les aluminémies sont plus importantes chez les patients dialysés que chez les sujets normaux, mais l'aluminémie ne reflète pas le degré d'intoxication chez ces malades. Les patients traités par dialyse péritonéale présentent généralement des teneurs aluminiques supérieures à celles de patients traités par hémodialyse. L'acidité des dialysats utilisés lors des dialyses péritonéales (pH<5.5) faciliterait le passage du métal dans l'organisme.

Des teneurs élevées en aluminium peuvent être trouvées dans l'urine, le plasma et les os, chez des patients recevant une nutrition parentérale pendant de longues périodes (Klein et coll., '82).

L'administration parentérale d'aluminium chez des chiens (1mg Al/kg/jour) pendant des durées de 3 à 5 semaines entraîne une rétention substantielle du métal dans les tissus (Henry et coll., '84).

Les risques d'intoxication par l'aluminium ont été évalués chez des enfants prématurés alimentés par voie parentérale pendant des durées de trois semaines. Les concentrations aluminiques dans le plasma, l'urine et les os sont significativement supérieures chez ces enfants par rapport à des enfants nés à terme et nourris par voie orale (Sedman et coll., '85).

Le cas d'un enfant alimenté pendant plusieurs semaines par voie parentérale et décédé suite à une encéphalopathie induite par l'accumulation d'aluminium dans le cortex cérébral a été rapporté (Bishop et coll., '89). L'origine du métal était liée à une contamination aluminique des

solutés nutritifs.

Chez des enfants (nés à terme ou prématurés) recevant une nutrition parentérale, les concentrations urinaires en aluminium augmentent proportionnellement aux teneurs en métal trouvées dans les perfusats (Koo et coll., 1986). Les concentrations trouvées dans l'os sont également élevées. Il semblerait que par rapport à l'adulte, l'excrétion aluminique chez l'enfant soit incomplète. Des enfants prématurés et ayant été alimentés par voie parentérale par différents solutés contaminés présentent une augmentation de l'aluminémie qui est inversement corrélée à l'âge de l'enfant (Stockhausen et coll., '90).

L'intoxication aluminique reste un risque iatrogène chez les malades soumis à la nutrition parentérale prolongée.

Toutefois les efforts réalisés quant à la qualité des eaux de dialyse et une surveillance des teneurs aluminiques chez le patient devraient conduire à une diminution des pathologies induites par ce métal.

8.4. Orale

Cette pénétration correspond à la voie d'entrée principale du métal dans l'organisme (hormis la voie pulmonaire).

Dès 1966, Ondreicka et coll. constatent que l'administration pendant 24 jours par voie orale d'un régime à base d'aluminium à la dose de 2835 ppm à des rats adultes, se traduit par une augmentation de l'aluminémie.

En 1970, Berlyne et coll. ont évoqué la possibilité qu'une surcharge orale en aluminium puisse induire une hyperaluminémie, en particulier chez des insuffisants rénaux traités par des gels d'alumine (Berlyne et coll., '70, '72).

L'absorption digestive de l'aluminium est généralement faible (15µg/jour) selon Alfrey ('84), mais peut être augmentée chez certains patients absorbant de fortes quantités de sels aluminiques (gels d'alumine ou antiacides).

L'administration orale et quotidienne d'aluminium, pendant quelques jours, à des sujets urémiques mais non dialysés se traduit par une augmentation de l'aluminémie et de l'aluminurie (Recker et coll., '77 ; Mauras et coll., '82 ; Brahm, '86 et Allain et coll., '90). L'élévation de ces teneurs aluminiques est corrélée à la dose ingérée, au temps de traitement, et à l'état physiologique des individus. Ainsi, pour la même quantité

ingérée, l'aluminémie sera supérieure chez des patients dialysés (Knoll et coll., '84).

Les travaux de Kaehny et coll. ('77 a) confirment que le tractus gastro-intestinal n'est pas une barrière totalement imperméable à l'aluminium. En effet, l'aluminémie et l'aluminurie augmentent considérablement après ingestion de fortes doses de différents composés aluminiques, mais les teneurs plasmatiques et urinaires dépendent également du composé aluminique. Ainsi, l'absorption gastro-intestinale est inférieure quand l'aluminium est ingéré sous forme de phosphate d'aluminium. Quand il s'agit d'hydroxyde, de carbonate ou d'acétate d'aluminium, l'absorption digestive de l'aluminium sera alors supérieure, la solubilité de ces sels étant plus importante.

Cette absorption digestive dépend également des conditions physiologiques de l'individu. Salusky et coll. ('84) et Milliner et coll. ('87) constatent chez des enfants dialysés et traités par des gels d'alumine que l'aluminémie corrélée avec la quantité de métal ingéré est inversement proportionnelle à l'âge et au poids corporel des enfants. Salusky et coll. ('91) montrent que chez les enfants dialysés les teneurs maximales conseillées (30 mg Al/kg/j chez les enfants) par Winney et coll. ('86) entraînent néanmoins au terme de traitements longs (1 an) une augmentation notable de l'aluminémie.

Cette augmentation de l'absorption du métal chez l'enfant, comparativement à l'adulte, serait liée à une immaturité de la barrière gastro-intestinale (Tsou et coll., '91), cette potentialité d'absorption pourrait être de 10 à 100 fois supérieure chez l'enfant comparé à l'adulte (Andreoli et coll., '84).

L'absorption gastro-intestinale de l'aluminium dépend donc de l'état physiologique de l'individu, de la dose ingérée et de la forme physico-chimique du métal (Yokel et Mc Namara, '88).

En présence du contenu stomacal acide ($\text{pH } 2 \pm 1$), l'aluminium est sous forme soluble d'un cation hydraté ($\text{Al}(\text{OH}_2)_6^{3+}$), puis au cours de son cheminement dans le tractus digestif, les sécrétions de l'appareil digestif élèvent le pH jusqu'à 7.5, le métal précipite alors sous forme de carbonate, d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium (Partridge et coll., '89).

Comme l'aluminium doit être sous forme soluble pour être disponible, l'absorption du métal a lieu en milieu acide, donc essentiellement au niveau du duodénum chez les mammifères. La réduction des sécrétions acides stomacales par la ranitidine diminue la biodisponibilité des sels

d'aluminium ingérés (Rodger et coll., '91).

La muqueuse intestinale qui comporte des anions complexants et des protéines (l'aluminium se fixerait sur les sites du fer^{III} de la transferrine, Purves et coll. '88, Molitoris et coll. '89) retiendrait l'aluminium. Puis, la muqueuse se saturerait et relarguerait progressivement l'aluminium vers les surfaces absorbives précédant le passage du métal dans le flux circulant (Van der Voet et Wolff, '84, '86 et '87a,b).

Les mécanismes de l'absorption intestinale de l'aluminium ne sont pas entièrement élucidés.

Une alimentation carencée en magnésium ou en calcium favorise l'absorption intestinale de l'aluminium chez le Singe (Garruto et coll., '89). Provan et Yokel ('88 a) constatent expérimentalement que l'absorption intestinale de l'aluminium est diminuée en absence de sodium ou lors de l'utilisation d'inhibiteurs des canaux sodiques (verapamil), au contraire, cette absorption est augmentée en présence d'activateurs des canaux sodiques. Cependant, Van der Voet et de Wolff ('87a) indiquent qu'une perfusion intestinale, chez le Rat, avec une solution dépourvue en sodium stimule l'absorption de l'aluminium. L'absorption intestinale d'aluminium serait également stimulée par une alimentation enrichie en zinc (Wenk et Stemmer, '83).

Provan et Yokel ('90) et Yokel et Mc Namara ('90) démontrent expérimentalement qu'une diminution de la teneur en Ca²⁺ du milieu de perfusion intestinale entraîne une augmentation de l'aluminémie. L'aluminium inhiberait le transport actif du calcium au niveau du duodénum, mais serait inefficace quant au passage passif du calcium au niveau de l'iléon (Adler et coll., '89).

Toutefois, l'administration par gavage d'hydroxyde d'aluminium (10mgAl/kg/j) à des poulets pendant 22 jours ne perturbe pas l'absorption intestinale du calcium, et n'entraîne pas d'augmentation de l'aluminémie (Blahos et coll., '89).

Le fer sous forme Fe²⁺ stimulerait l'absorption et le stockage de l'aluminium dans la muqueuse intestinale (Van der Voet et de Wolff, '87c).

Skalsky et Carchman ('83) proposent deux mécanismes de l'absorption intestinale de l'aluminium :

- un transport actif permanent mais saturable, par les voies de l'ion Fe^{3+} .
- un transport passif qui devient prédominant au-delà de 125 mg Al ingéré par jour.

Adler et Berlyne ('85) envisagent :

- un transport actif saturable, dépendant de la vitamine D, Al^{3+} serait alors en compétition
- un transport insaturable d'absorption duodénale avec les sites de fixation de Ca^{2+}

Il semblerait que le transport saturable d'absorption aluminique soit inhibé par le dinitrophénol (DNP), l'absence de glucose ou par le froid (Feinroth et coll., '82 ; Van der Voet et coll. '89).

L'aluminium serait en compétition avec le calcium pour des sites de fixation des protéines solubles (PM 9000 à 10 000) de la barrière intestinale (Adler et coll., '86). Cochran et coll. ('90a) confirment que l'absorption de l'aluminium au niveau duodénal est liée à un transport actif.

Le passage de l'aluminium au niveau de la barrière intestinale dépend des teneurs sodique et calcique de la lumière intestinale, et semble lié aux pompes Ca^{2+} -ATPase et Na^+/K^+ -ATPase des entérocytes (Provan et Yokel, '88b). L'aluminium (Al^{3+}) pourrait principalement utiliser les structures trans-intestinales du Ca^{2+} , Fe^{3+} , Na^{2+} par analogie de charge, de taille et d'hydratation (Van der Voet et de Wolff, '87a).

Plusieurs facteurs favorisent le transfert de l'aluminium à travers la barrière intestinale :

- l'absorption intestinale de l'aluminium dépend de sa forme chimique, de sa concentration et du pH (Van der Voet & de Wolff, '86). Comme l'aluminium doit être sous forme soluble pour être absorbé, l'absorption du métal a donc lieu en milieu acide, donc essentiellement au niveau de l'estomac, du duodénum et du jéjunum (Provan et Yokel, '88a).

- l'hyperparathyroïdie constituerait un facteur favorisant l'absorption intestinale de l'aluminium (Mayor & coll., '77, '80). Randall et coll. ('82) montrent que l'injection de parathormone (PTH) à des rats entraîne une élévation de l'aluminémie.
- les calciférols à action vitaminique D stimuleraient l'absorption d'aluminium tout comme ils stimulent l'absorption intestinale d'autres métaux (Mg, Cd, St...) (Long et coll., '80 cités par Alfrey, '83). Les concentrations tissulaires en aluminium sont augmentées chez le poulet à qui on administre par voie orale de la vitamine D. L'administration de vitamine D3 à des patients hémodialysés recevant des gels d'alumine induit une élévation de l'aluminémie, liée à une augmentation de l'absorption intestinale d'aluminium (Demontis et coll., '86 ; '89). Cette élévation de l'aluminémie n'est pas constatée par McCarthy et coll. ('86).
- le fluor peut se complexer avec l'aluminium et réduire sa biodisponibilité (Spencer et coll., '80 ; Alfrey, '83).
- l'acide citrique forme avec l'aluminium un complexe facilement absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, le citrate associé aux gels d'alumine augmente considérablement la biodisponibilité du métal (Slanina et coll. '85 ; Martin, '86a ; Bakir et coll., '86 ; Weberg et Berstad '86 ; Van der Voet et coll., '89 ; Molitoris et coll. '89 ; Walker et coll., '90). Des travaux expérimentaux réalisés chez le Rat montrent qu' hormis l'acide citrique d'autres acides (acide ascorbique, glucuronique, lactique, malique, oxalique, tartrique,...) favorisent également l'absorption intestinale d'aluminium (Domingo et coll., '91).
- l'immaturation de la barrière gastrointestinale liée à l'âge de l'organisme peut faciliter le passage du métal :

En 1980, Nathan et Pedersen décrivent un cas d'encéphalopathie d'un enfant urémique non dialysé, recevant oralement pendant 4 ans de l'hydroxyde d'aluminium (équivalent à une quantité cumulée de 960 g Al). L'autopsie a révélé une concentration importante d'aluminium dans le cerveau (50µg Al/g).

Griswold et coll. ('83) décrivent le cas d'un enfant non dialysé atteint d'insuffisance rénale recevant du 6ème au 31ème mois une médication orale

à base d'aluminium ; l'aluminémie élevée (supérieure à 300µg Al/l) a favorisé l'accumulation du métal dans les tissus entraînant une ostéomalacie et une encéphalopathie.

Randall ('83) décrit un cas d'encéphalopathie chez un enfant non dialysé traité par du carbonate d'aluminium ; l'aluminémie était supérieure à 300µg/l.

De jeunes enfants présentant une insuffisance rénale, dialysés et traités aux gels d'alumine, sont particulièrement sujets à une intoxication aluminique de part l'absorption plus importante du métal (Alfrey, '84 ; Andreoli et coll., '84 ; Salusky et coll., '84).

Les niveaux plasmatiques d'aluminium sont corrélés avec la dose orale de médication aluminique, les enfants les plus jeunes ont les taux les plus élevés. Toutefois, l'aluminémie n'est pas le reflet de la quantité cumulée de métal ingéré (Milliner et coll. '87 ; Tsou et coll. '91).

L'alimentation lactée des jeunes enfants est riche en phosphates, ainsi les enfants qui présentent une insuffisance rénale doivent ingérer des quantités notables d'aluminium afin de maintenir une phosphatémie à une valeur normale. De plus, le tractus gastro-intestinal immature des nouveaux nés et des jeunes enfants facilite la pénétration du métal dans l'organisme (Alfrey, '84 ; Andreoli et coll., '84).

C'est pourquoi, les enfants en bas âge présentant une insuffisance rénale et traités par des gels d'alumine présentent, par rapport aux adultes, une potentialité de contamination supérieure, l'absorption serait 10 à 100 fois supérieure chez l'enfant comparé à l'adulte (Andreoli et coll., '84).

Toutefois, même à doses faibles, le métal peut s'accumuler chez les insuffisants rénaux et plus particulièrement chez les jeunes enfants (Salusky et coll., '91).

Les variations individuelles observées au cours des études cliniques et concernant les teneurs aluminiques dans le sang et l'urine sont liées à l'état physiologique des individus, et aux substances ingérées pendant les traitements à base de gels d'alumine.

La voie digestive représente la porte d'entrée principale de l'aluminium dans l'organisme, l'aluminium absorbé en petites quantités chez les individus sains est excrété par les reins dans l'urine. Les gels d'alumine et les antiacides gastriques sont principalement à l'origine d'une absorption plus importante d'aluminium.

9. DISTRIBUTION DE L'ALUMINIUM DANS L'ORGANISME

9.1. Transport de l'aluminium dans l'organisme

La toxicité de l'aluminium dépend de sa biodisponibilité et donc de la forme chimique de cet élément. Ainsi, la spéciation chimique de l'aluminium dans le sérum est-elle essentielle pour comprendre les effets toxiques de ce métal.

Les concentrations plasmatiques déterminées par des techniques SAA ou SEA chez des individus indemnes de pathologies spécifiques sont de l'ordre de $20 \pm 5 \mu\text{g Al/l}$ (Boukari '78 ; Van der Voet et de Wolff, '86). Des teneurs semblables ont été déterminées chez le Rat (Muller et coll., '90). Toutefois, des aluminémies de plus de $200 \mu\text{g/l}$ peuvent être détectées chez des patients hémodialysés et traités par des gels d'alumine (Roberts et Williams, '88).

Il est à remarquer que les anciennes publications révèlent chez des individus "sains" des aluminémies supérieures à $200 \mu\text{g/l}$ (ex: Berlyne et coll., '70) liées à la faible sensibilité des techniques analytiques de l'époque et à la contamination.

La distribution de l'aluminium dans le sérum et sa fixation aux protéines et autres constituants ont principalement été étudiées par des techniques d'ultrafiltration, de dialyse et de chromatographie de gel.

L'aluminium dans le sang se retrouve en quantités équivalentes dans le plasma et les erythrocytes (Mayor et coll., '77 ; Van der Voet et de Wolff, '85b), à 70% (Skalsky et Carchman, '83) ou 90 % (Deloncle et coll., '90) dans le plasma.

Selon différents auteurs, 50 à 80% de l'aluminium sanguin serait lié aux protéines sériques (Skalsky et Carchman, '83 ; Bourdon, '84) ; ce taux est de 90% pour Burnatowska-Hledin et coll., '85).

Chez l'Homme, une partie de l'aluminium sérique (20%) serait libre ou ultrafiltrable (Stummvoll et coll., '84) ; l'aluminium ultrafiltrable ne serait que de 8% chez le Rat (Burnatowska-Hledin et coll., '85).

Dès 1977, Kaehny et coll. ('77b) montrent que l'aluminium se trouve fixé à un constituant plasmatique non dialysable. Le métal peut également se fixer à d'autres composants sériques de poids moléculaire faible (King et coll., '79 ; Bertholf et coll., '84). Pour des aluminémies normales, un équilibre existe entre l'aluminium présent sous forme de complexes colloïdes

($\text{Al}(\text{PO}_4)(\text{OH}^-)$, hydroxydes et citrates d'aluminium) et celui fixé aux protéines (80%) (Savory et Wills, '84 ; Harris, '92).

Des études de chromatographie par filtration sur gel indiquent des potentialités de complexation entre le métal et des protéines de haut poids moléculaire: la transferrine (Trapp, '83 ; Cochran et coll., '85, Cochran et Chawtur, '88 ; Van Ginkel et coll., '90) et l'albumine (King et coll., '79 ; Trapp, '83 ; Bertholf et coll., '84 ; Gardiner et coll., '84).

La transferrine humaine est une bêta-2-globuline se présentant sous la forme d'une chaîne polypeptidique simple d'un poids moléculaire de 77 000 (Martin, '86b). Cette protéine de concentration plasmatique 3g/L a pour fonctions la fixation réversible de Fe^{3+} et son transport jusqu'aux tissus (Aisen et coll., '78). Chaque molécule fixe deux atomes de fer (Cochran et coll., '87 ; Martin et coll. '87), et dans des conditions physiologiques normales un tiers de la transferrine est saturé (Aisen et coll., '78). Les constantes de fixation du fer diffèrent entre les deux sites de la transferrine (Marques, '91). Le fer est vraisemblablement fixé préférentiellement sur la protéine et peut déplacer les autres métaux qui entreraient en compétition pour ces sites. En absence de fer, 1 mole de transferrine peut fixer 2 moles d'aluminium. De fortes concentrations d'aluminium sérique pourraient déplacer l'équilibre de fixation de Fe^{3+} en faveur de Al^{3+} sur la transferrine et induire des perturbations du métabolisme du fer (Cochran et coll., '84). Il semblerait qu'une augmentation importante de l'aluminium sérique n'est pas directement corrélée à une augmentation de la concentration du complexe Al-transferrine et favorise la fixation du métal sur l'albumine et le citrate (Martin et coll., '87 ; Van Ginkel et coll. '90). La transferrine est toutefois la protéine sérique qui présente l'affinité la plus grande pour l'aluminium (Martin et coll., '87).

L'aluminium plasmatique augmente au cours d'une hémodialyse réalisée avec un liquide de dialyse contaminé (Alfrey et coll., '76). Le transfert du métal vers l'organisme s'effectue contre un gradient de concentration, grâce à la fixation de l'aluminium sur des protéines sériques (transferrine et albumine) (Cochran et coll., '83 ; Trapp, '83).

La concentration en citrate plasmatique est de 0.1 mM, les constantes de stabilité de cette molécule laissent penser que le citrate serait la principale molécule de faible PM complexant l'aluminium dans le plasma. Expérimentalement, il a été vérifié que l'aluminium sérique pouvait être complexé par le citrate (Bertholf et coll., '84 ; Van Ginkel et coll., '90). Le

rôle du complexe Al/citrate sérique semble important dans l'accumulation et la toxicité du métal au niveau cellulaire (Van Ginkel et coll., '90).

Des expériences réalisées *in vivo* et *in vitro* révèlent une augmentation de la fragilité osmotique et des altérations morphologiques irréversibles des enveloppes des erythrocytes en présence d'aluminium (Zatta et coll., '89 ; Bombi et coll., '90). Ces altérations se traduiraient par une rigidité membranaire suite à une complexation du métal avec les phospholipides membranaires (Perazzolo et coll., '90).

L'aluminium peut indirectement inhiber l'erythropoïèse chez des patients hémodialysés qui présentent alors des symptômes d'anémies. C'est le complexe Al-transferrine qui interfère sur l'incorporation du fer dans la structure hémique (McCarthy et coll., '86 ; Rosenlöf et coll., '90 ; Abreo et coll., '90). Il apparait que chez ces patients la teneur sérique en acide delta-aminolévulinique et la teneur intraérythrocytaire en zinc soient significativement augmentées (Buchet et coll., '87).

L'activation enzymatique de l'ALA déshydratase érythrocytaire par le chlorure d'aluminium a été montrée expérimentalement *in vitro* et *in vivo* chez le Rat (Meredith et coll., '77).

D'anciennes études réalisées en 1974 montrent que la teneur aluminique augmente au cours de la gestation et diminue au moment de la délivrance, de plus l'aluminémie d'enfants nés à terme est inférieure à celle d'enfants prématurés (Sorenson et coll., '74).

Une étude épidémiologique réalisée par Nordal et coll. ('88b) révèle que les teneurs sériques de malades insuffisants rénaux chroniques suivent un cycle saisonnier avec des teneurs maximales en automne. Selon les auteurs, cette augmentation de l'aluminémie serait liée à l'amplification de l'absorption intestinale suite à des teneurs supérieures en citrates dans l'eau à ce moment de l'année.

Les taux sériques d'aluminium reflètent le degré de contamination d'un organisme après réalisation d'un test au D.F.O. (Desféral).

9.2. Excrétion de l'aluminium

L'administration orale d'aluminium conduit dans le tractus digestif à

la formation de phosphate d'aluminium insoluble qui limite l'absorption intestinale. L'aluminium complexé est éliminé par les fèces (75 à 95 % de l'aluminium ingéré) (Ondreicka et coll., '66). L'aluminium qui a été absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal sera principalement excrété par les reins dans l'urine, l'aluminium pouvant également être excrété par la bile. Une augmentation de l'exposition à l'aluminium entraîne une excrétion accrue au niveau urinaire (Szczekocki et Chmielewski, '78).

Le mécanisme d'élimination rénale de l'aluminium chez les mammifères s'expliquerait ainsi : après filtration glomérulaire, l'aluminium est réabsorbé au niveau du tubule proximal ; dans cette cellule tubulaire, l'aluminium est concentré et précipité sous forme de sels de phosphates dans les lysosomes. Après soustraction du métal du milieu intérieur, les précipités d'aluminium sont déversés dans la lumière tubulaire sous forme de micro calculs puis éliminés par le flux urinaire (Galle '81 ; Burnatowska-Hledin et coll. '85).

L'excrétion urinaire chez une personne indemne de toute pathologie spécifique serait de $15\mu\text{gAl}/\text{jour}$ (Kaehny et coll., '77b). L'aluminurie reflète le degré de contamination de l'organisme quand les apports en métal restent faibles (Mussi et coll., '84).

L'utilisation expérimentale de rein isolé de rat montre que l'augmentation de la concentration en aluminium du perfusât induit une diminution de la clearance urinaire (Höhr et coll., '89).

L'administration chronique par voie i.p. d'aluminium (0.5 mg/kg) chez le Rat partiellement néphrectomisé induit une augmentation de l'excrétion sodique (Bräunlich et coll., '86)

Des études réalisées chez le Chien montrent que l'aluminium peut être excrété par la bile (Kovalchick et coll., '78). L'injection i.v. de chlorure d'aluminium entraîne une augmentation de l'excrétion biliaire chez des rats (Klein et coll., '88).

Des sujets traités par des antiacides pendant des périodes longues révèlent des excrétions notables de métal dans la bile (Williams et coll., '86).

L'aluminium peut être retrouvé dans les phanères (Naylor et coll., '90), la teneur aluminique dans les cheveux serait supérieure chez les hémodialysés (Chappuis et coll., '88).

L'excrétion urinaire de l'aluminium est donc la principale voie d'élimination de l'aluminium absorbé par l'organisme, expliquant les potentialités de contamination chez les patients insuffisants rénaux. La bile reste une voie d'excrétion secondaire.

Rappelons que la majorité de l'aluminium ingéré se retrouve dans les fèces sans avoir été absorbé.

Les principales origines de l'aluminium et les transferts dans l'organisme sont représentés dans la figure 1.

9.3. Fixation tissulaire

L'aluminium qui n'est pas excrété de l'organisme peut être véhiculé dans l'ensemble de l'organisme par le système hémique et se retrouver localisé dans un certain nombre de tissus.

Des déterminations d'aluminium tissulaire (foie, rate, coeur, poumons, muscle et cerveau) réalisées chez des individus représentatifs de la population humaine révèlent que les teneurs en métal sont généralement faibles (<5mg/kg tissu sec) à l'exception des poumons (43mg/kg) (Alfrey, '83). En effet, la teneur aluminique pulmonaire est corrélée à l'âge de l'individu. Il semblerait que cette corrélation entre la teneur aluminique et l'âge existe également au niveau cérébral (Mc Dermott et coll., '77), avec une augmentation du rapport Al/ADN (Crappier et coll., '80).

Chez les patients insuffisants rénaux non dialysés, les teneurs aluminiques augmentent dans l'ensemble des tissus et particulièrement au niveau des os et du foie. L'insuffisance rénale n'est toutefois pas indispensable pour induire une accumulation de métal dans les os (Recker et coll., '77).

L'accumulation de métal chez les insuffisants rénaux est favorisée par une excrétion urinaire incomplète et l'existence chez ces malades d'une hyperparathyroïdie qui induit une augmentation du passage intestinal du métal.

Des patients hémodialysés, comparés à des individus "sains" montrent une augmentation importante des teneurs aluminiques dans l'os, le foie et la rate (De Broe et coll., '84).

Une étude de distribution de l'aluminium dans l'organisme, réalisée chez le lapin, indique que des injections sous-cutanées de lactate d'aluminium (400µM Al/kg/j) pendant 4 semaines conduit à une augmentation significative des teneurs aluminiques, principalement dans le rein (cortex rénal), la rate, et le foie (Yokel, '83). Des mesures réalisées chez des patients

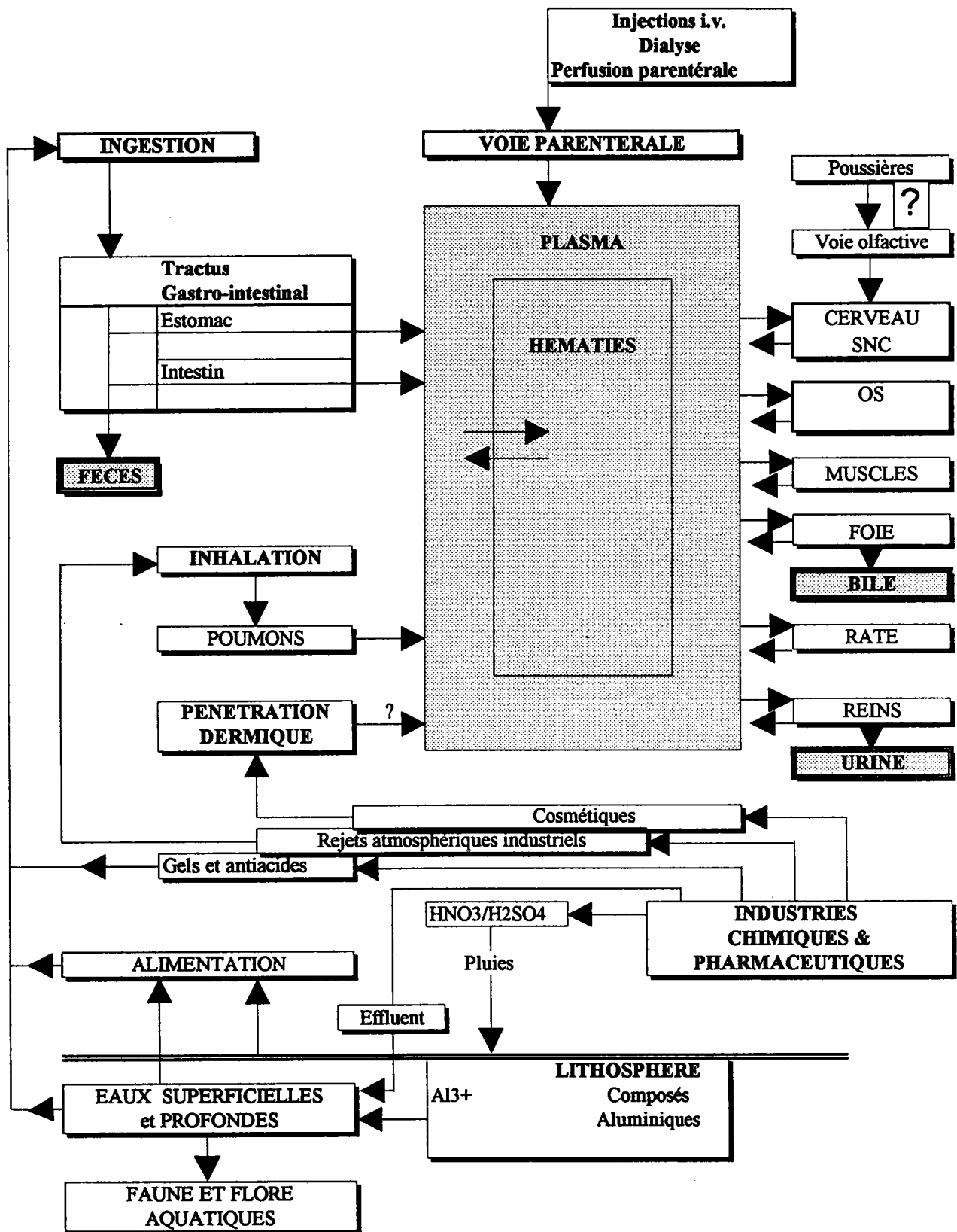


Fig. 1. ORIGINES DE L'ALUMINIUM ET TRANSFERTS DANS L'ORGANISME HUMAIN

insuffisants rénaux ont révélé que les teneurs aluminiques dans la peau étaient corrélées aux aluminémies obtenues après administration aiguë de Desferrioxamine (Subra et coll., '91).

Une perfusion intra-veineuse de lactate d'aluminium (200 μ MAl/kg) pendant 6 h, chez le lapin, a permis d'étudier la cinétique d'élimination du métal à partir des différents tissus. Il apparaît que les teneurs en aluminium ne sont pas significativement augmentées dans l'os, le coeur, les muscles et le système nerveux central juste après perfusion. Les cinétiques d'élimination du métal dans les tissus contaminés sont respectivement les plus longues pour la rate, le foie, les poumons puis les reins (Yokel et McNamara, '89).

L'accumulation d'aluminium dans l'organisme peut se traduire par une augmentation de l'excrétion urinaire et fécale de calcium, complétée par une inhibition de l'absorption du fluor quand le métal est ingéré (Spencer et coll., '82).

L'aluminium, au niveau osseux, peut être révélé par une réaction histochimique à l'aide d'aluminon ou d'acide solochrome azurine (ASA) (Ellis et coll., '88 ; Ohtsuki et coll., '89 ; Kaye et coll., '90).

L'accumulation d'aluminium au niveau osseux est ralentie chez les patients présentant une hyperparathyroïdie, en effet, une augmentation des teneurs en PTH plasmatique inhibe la fixation du métal au niveau de l'os (Malluche et coll., '87).

Toutefois, ces mêmes auteurs montrent que le métal s'accumule moins chez des animaux (chiens) traités par du calcitriol indépendamment de la présence ou de l'absence d'un traitement par la PTH.

Des études réalisées chez le Rat montrent que l'aluminium inhibe la fixation du calcium et du phosphore au niveau osseux, perturbant ainsi les processus de chondrogenèse et d'ostéogenèse (Talwar et coll., '85). En effet, le constituant minéral majeur du tissu osseux est l'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) et le métal se fixerait sur les phosphates par des échanges avec le calcium.

L'apparition d'ostéomalacie suite à des intoxications aluminiques a été observée expérimentalement chez le Rat (Ellis et coll., '79 ; Chan et coll., '83). L'aluminium peut entraîner chez le Chien une ostéomalacie dont la sévérité est corrélée à la quantité de métal fixé dans l'os (Goodman et coll., '84).

Au niveau du système nerveux central, l'aluminium s'accumule préférentiellement dans le cortex frontal de sujets insuffisants rénaux et atteints d'encéphalopathie (Alfrey et coll., '76 ; Cartier et coll., '78 ; Lang et Henry, '79).

La surcharge hépatique en aluminium est également importante, particulièrement chez les patients atteints d'encéphalopathie aluminique (Flendrig et coll., '76 ; Alfrey et coll., '80) ou chez des animaux intoxiqués par ce métal (Vandeputte et coll., '89 ; Bertholf et coll., '89).

Dans le cas de transplantation rénale, l'accumulation d'aluminium dans l'organisme receveur favoriserait le rejet de greffe (Nordal et coll., '88a,'89).

9.4. Localisation cellulaire

Au niveau cellulaire, l'aluminium se trouve sous forme de précipités de Al-phosphate insolubles dans les lysosomes cellulaires.

L'investigation au niveau cellulaire peut être réalisée par deux méthodes: la microanalyse par sonde électronique (microsonde de Castaing) et la microscopie ionique (Galle et coll., '79).

Dans l'organisme contaminé (Homme ou Rat), des dépôts de phosphate-Al ont été révélés au niveau hépatique dans les hépatocytes et se présentent sous forme de fines aiguilles cristallines au sein des lysosomes (Galle et Giudicelli, '82). Cette présence de métal dans les lysosomes a été confirmée dans les cellules rénales (Galle, '81), les cellules parathyroïdiennes (Galle et coll., '83) et des cellules cérébrales (Galle et coll., '79). L'existence d'aluminium dans les lysosomes a également été révélée par la technique LAMMA (Verbueken et coll., '88).

La formation de complexes phosphate-Al au niveau cellulaire serait liée à l'activité d'une enzyme phosphatase acide. Cet enzyme permet, au sein du lysosome, une mobilisation de phosphates libres qui se complexeraient au métal ayant pénétré sous forme soluble dans l'organite (Galle et coll., '83). L'existence de phosphatases au niveau des fronts de calcification osseuse permet ainsi d'expliquer la formation de ces complexes phosphate-Al dans le tissu osseux (Lieberherr et coll., '82).

Des administrations répétées de chlorure d'aluminium par voie IP induisent chez le Rat des dommages au niveau des lysosomes et une perturbation des synthèses enzymatiques (Stein et coll., '87).

Le métabolisme cellulaire peut donc être entravé par des dépôts d'aluminium dans la cellule. Les dégénérescences cellulaires induites

pourront s'étendre au niveau d'un tissu, particulièrement au niveau des tissus cardiaques et nerveux ; en effet, les neurones et les cellules cardiaques sont dépourvus d'activités mitotiques. Ceci explique cliniquement l'apparition de dégénérescences hépatiques, d'ostéodystrophies, de cardiomyoclonies et d'encéphalopathies.

Des localisations naturelles d'aluminium dans les noyaux de divers types cellulaires sont mis en évidence par microsonde électronique et par microanalyse ionique (Truchet, '76). Au niveau de cellules cérébrales chez le Chat, il a été démontré que le métal pouvait se fixer à la chromatine nucléaire et interférer sur la synthèse protéique (De Boni et coll., '74 ; Quintana et coll., '87).

Une augmentation significative de la concentration en aluminium nucléaire dans le foie après hépatectomie partielle laisse envisager un rôle possible du métal au cours de la prolifération cellulaire normale (Bonhomme et coll., '89).

L'accumulation d'aluminium au niveau du cortex rénal chez le lapin dépendrait d'un mécanisme énergétique et serait liée au transfert de calcium (Cacini et Yokel, '88).

9.5. Actions de l'aluminium au niveau cellulaire

De nombreux travaux expérimentaux révèlent les effets de l'aluminium sur des systèmes biologiques issus du milieu intracellulaire (Ganrot, '86). Toutefois, la significativité de ces résultats rapportée au niveau de la cellule, du tissu ou de l'organisme apparaît comme largement inconnue.

9.5.1. Au niveau membranaire :

Les mécanismes qui permettent le passage de l'aluminium au travers de la membrane biologique dépendent du type cellulaire et des conditions physico-chimiques extracellulaires.

Le glutamate sanguin forme avec l'aluminium des complexes Al-glutamate et favorise le passage de l'aluminium à travers la barrière hémato-encéphalique (B.H.E.), et accentue le dépôt du métal dans le cortex cérébral. Ce transfert membranaire se ferait par diffusion passive du complexe (Deloncle et coll., '90).

L'aluminium peut se complexer avec des groupements phosphoryls de la membrane phospholipidique et modifier la perméabilité membranaire. Ces variations de perméabilité engendreraient des perturbations de la mobilité et de l'activité des récepteurs protéiques, et perturberaient le transport trans-membranaire de différentes molécules (Viersta et Haug, '78 ; Banks et coll., '88 ; Banks et Kastin, '85 et '89).

L'adsorption de Al^{3+} sur la phosphatidylcholine membranaire favoriserait la pénétration cellulaire du métal par endocytose (Akeson et coll., '89).

L'aluminium favoriserait la peroxydation lipidique au niveau des membranes cellulaires cérébrales (Ohtawa et coll., '83)

Une augmentation des teneurs calcique et aluminique intracytoplasmique a été observée dans la moelle épinière de patients atteints d'une sclérose amyotrophique latérale (démence de Parkinson) de Guam et de Kii (Yase, '78 et '80).

La perméabilité ionique de fibres cardiaques est modifiée en présence de $AlCl_3$ et perturbe la contraction musculaire (Meiri et Shimoni, '91).

L'aluminium inhibe l'activité de la Na-K-ATPase et de la Mg-ATPase de synaptosomes isolés de rat (Lai et coll. '80), ces deux enzymes interviennent dans la perméabilisation sélective des membranes.

9.5.2. Au niveau cytoplasmique :

Impact sur les processus de régulation cellulaire

Le système nerveux et le système hormonal sont impliqués dans les processus de régulation cellulaire : le premier aurait pour relais essentiel la calmoduline, alors que le relais du second système est représenté par l'AMPc.

La calmoduline est une calciprotéine présente dans le cytoplasme cellulaire. La molécule de calmoduline possède 4 sites de liaison du Ca^{2+} et dès qu'un site est occupé, la molécule change de conformation et devient active sur la physiologie cellulaire. La calmoduline agit sur le métabolisme de l'APMc. Quand elle a fixé un ion Ca^{2+} , elle active la phosphodiesterase,

quand elle a fixé 4 Ca^{2+} , elle active l'adénylcyclase et augmente la concentration intracellulaire d'AMPc. En quantité importante, l'aluminium entre en compétition avec le calcium pour les sites de fixation de la calmoduline et entraîne des modifications de conformation spatiale de la protéine. Ces variations sont suffisantes pour diminuer l'activité de la phosphodiesterase qui est Ca-calmoduline dépendante (Siegel et Haug, '83 ; Siegel et coll., '83 ; Farnell et coll., '85).

Au niveau cellulaire, la calmoduline régule l'activité de kinases et interagit avec la tubuline et l'actine qui dépendent du cytosquelette. Ainsi, l'inactivation de la calmoduline par l'aluminium induit des perturbations des flux calciques et des fonctions cellulaires qui peuvent avoir des conséquences graves sur la réponse physiologique de la cellule.

In vitro, des concentrations faibles d'aluminium peuvent inhiber l'activité des protéines kinases (Furumo Viola, '89 ; Cochran et coll., '90b), mais peuvent également activer l'activité de l'adénylcyclase (Ebstein et coll., '86 ; Sternweiss et Gitelman, '82). Les teneurs intra-cellulaires de guanosine triphosphate (GTP) peuvent être augmentées lors de l'inhibition de l'activité guanosine triphosphatase par l'aluminium (Miller et coll., '89).

Laussac et Laurent ('80) mettent en évidence, par résonance magnétique nucléaire (RMN), des interactions entre ATP et aluminium, le métal se fixant à l'ATP par l'intermédiaire des groupements phosphates. Ces auteurs envisagent une compétition entre Mg^{2+} et Al^{3+} pour la fixation sur l'ATP.

In vivo, une intoxication aluminique chez le Rat peut induire une augmentation de l'AMPc dans le cortex cérébral. *In vitro*, la production d'AMPc synthétisé peut être considérablement accrue lors d'adjonction au milieu de chlorure d'aluminium (Johnson et Jope, '86 et '87).

L'administration de citrate d'aluminium par voie orale (pendant un mois) ou par une injection intracérébroventriculaire induit dans le cortex cérébral du Rat une augmentation de la teneur en AMPc qui entraînerait une altération de la phosphorylation protéique qui expliquerait la neurotoxicité de l'aluminium (Johnson et Jope, '86).

In vitro, l'aluminium entraîne des modifications ultrastructurales des cellules parathyroïdiennes et inhibe la libération hormonale de PTH (Bourdeau et coll. '87 ; Cournot-Witmer et Plachot, '90).

Impact sur le réseau cytosquelettique

La neurotoxicité induite par l'aluminium lors d'injections intracrânienne (Terry et Pena, '65 ; Crapper et Tomko, '75) ou systémique (DeBoni et coll., '76) peut être observée par l'apparition de plaques de dégénérescence neurofibrillaire au niveau cérébral.

L'injection intracrânienne d'une solution de chlorure d'aluminium induit chez le Chat l'apparition de dégénérescences neurofibrillaires dans les neurones, il existe de plus une corrélation entre la concentration aluminique dans les régions du cerveau et la teneur en neurofilaments des neurones (Crapper et coll., '73).

Une étude immuno-chimique a indiqué une hyperphosphorylation de ces plaques de dégénérescence (Tromcoso et coll., '83). Classiquement, la phosphorylation des protéines des neurofilaments a lieu au niveau de la partie distale du neurone ; cette accumulation des neurofilaments au niveau du soma serait due à une perturbation des mécanismes de transport (Bizzi et coll., '84).

Le transport axonal peut être perturbé par l'aluminium, ainsi, une application directe du métal sur le cerveau produit des lésions neurologiques identiques aux lésions produites par les inhibiteurs des microtubules; l'intégrité des microtubules est en effet nécessaire au fonctionnement normal des neurones. Cette intégrité des microtubules a été étudiée *in vivo* en mesurant la longueur d'axopodes du protozoaire *Actinosphaerium eichomi* qui est mis en présence de chlorure d'aluminium. Ces axopodes sont totalement absents ou réduits selon les concentrations utilisées (Bonhaus et coll, '80).

Des composés Al-F peuvent se fixer sur des microfilaments d'actine et des microtubules de tubuline en entraînant une diminution du degré de polymérisation de ces structures (Combeau et Carlier, '89).

Des études réalisées avec des synaptosomes montrent que l'aluminium interfère sur les systèmes de transport du L-glutamate et du gammaaminobutyrate (GABA) (Wong et coll., '81).

L'aluminium se fixe sur les groupes phosphates des protéines cérébrales du cytosquelette qui précipitent (Diaz-Nido et Avila, '90).

Les cellules neuronales immatures apparaissent comme les plus sensibles à l'aluminium (Atterwill et coll., '90).

Les teneurs élevées en aluminium cérébral peuvent inhiber le transport des neurotransmetteurs par action sur les microtubules neuronaux.

9.5.3. Au niveau du noyau :

Le noyau cellulaire semble être un site de fixation lors des accumulations aluminiques cérébrales chez l'Homme ou l'animal (Trapp et coll., '78 ; Crapper et coll., '80).

Chez l'homme, 90 % de l'aluminium du cortex cérébral est retrouvé dans les noyaux, 80 % chez le Lapin et le Chat, mais seulement 20 à 30 % chez le Rat (Crapper et coll., '80). Les études réalisées *in vitro* révèlent que l'aluminium au niveau de la chromatine du noyau se lie préférentiellement aux atomes d'oxygène des groupements phosphates et aux bases puriques et pyrimidiques de l'ADN (Karlik et coll., '80 ; Karlik et Eichhorn, '89).

L'aluminium retrouvé au niveau de la chromatine des noyaux cellulaires perturberait le métabolisme des acides nucléiques et donc la synthèse protéique (DeBoni et coll., '74 ; Walker et coll., '89).

L'aluminium induit une augmentation de la synthèse protéique dans une culture de neuroblastomes en présence de phosphate d'aluminium (Miller et Levine, '74).

In vitro, l'aluminium à faible concentration peut après incorporation cellulaire stimuler la prolifération et la différenciation des ostéoblastes (Lau et coll., '91).

Des sels d'aluminium peuvent stimuler l'incorporation de thymidine au niveau de cultures cellulaires de bovin (Audus et coll., '88).

9.5.4. Au niveau des enzymes et des neuro-transmetteurs:

Actions sur l'acétylcholine transférase (CAT) et l'acétylcholine estérase (CAE) :

En 1971, Patocka montre expérimentalement que l'aluminium active la CAE plasmatique et érythrocytaire de boeuf.

Hava et Hurwitz ('73) constatent que l'aluminium interfère sur le

métabolisme du calcium et de l'acétylcholine lors d'expériences *in vitro* réalisées avec des préparations de muscle gastrique.

Miller et Levine ('74) montrent que l'aluminium inhibe l'activité acétylcholinestérasique de cultures de neuroblastomes.

L'injection intracisternale de chlorure d'aluminium chez le Lapin entraîne une diminution de l'activité de la CAT et de la CAE (Yates et coll., '80).

In vitro, l'aluminium inhibe l'activité de la CAE purifiée extraite de l'organe électrique d'*Electrophorus electricus* de façon non compétitive (Marquis, '82 ; Marquis et Lerrick, '82).

L'enrichissement en aluminium de l'eau de boisson pendant la gestation entraîne une diminution de l'activité de la CAE chez le jeune et une augmentation de l'activité enzymatique chez la mère (Marquis, 1982).

Chez des rats adultes recevant de l'aluminium, l'activité de la CAE augmente dans le cerveau (Marquis, '82).

L'administration chronique par voie i.p. de gluconate ou de chlorure d'aluminium chez le Rat, entraîne une accumulation de métal dans le cortex frontal et pariétal, l'hippocampe et le striatum. L'activité de la CAT est fortement diminuée dans les différentes structures à l'exception du cortex frontal, l'activité de la CAE n'est pas modifiée (Gulya et coll., '90).

Marquis et Black ('84) montrent, *in vitro*, qu'une concentration aluminique de 1 à 10 μM induit une augmentation de l'activité de la CAE purifiée à partir du noyau caudal de boeuf, une concentration aluminique supérieure inhibe l'activité enzymatique.

Action sur d'autres enzymes

Harrison et coll. ('72) montrent que l'aluminium peut inhiber en présence de magnésium l'activité de l'hexokinase d'un homogénat de cerveau de cobaye.

Cet effet inhibiteur de l'aluminium sur l'héxokinase d'un homogénat de cerveau de souris a également été montré par Womack et Colowick ('79), l'aluminium pourrait former un complexe inhibiteur avec l'ATP, ce complexe Al-ATP serait en compétition avec le complexe Mg-ATP au niveau du site actif de l'hexokinase (Trapp, '86). Cette hypothèse est confirmée par Yoshino et coll. ('90).

L'ingestion chronique d'aluminium par l'eau de boisson induit une augmentation de la teneur aluminique dans le cerveau de Rat et réduit l'activité de la glucose-6-phosphate-deshydrogénase (Cho et Joshi, '89a, b,

c).

L'aluminium peut activer l'enzyme succino-deshydrogénase cytochrome oxydase (Horecker et coll., '39).

L'activité de l'enzyme superoxyde dismutase peut être inhibée par des teneurs aluminiques comparables aux aluminémies de patients urémiques. Le degré d'inhibition enzymatique est directement proportionnel à la teneur aluminique (Shainkin-Kestenbaum et coll., '89).

Action sur les catécholamines et les enképhalines

L'aluminium peut inhiber la synthèse des catécholamines (noradrénaline et dopamine) dans le système nerveux central de rats traités oralement (Wenk et Stemmer, '81).

Des études réalisées sur des préparations synaptosomales de cerveau de rat montrent que l'aluminium peut stimuler ou inhiber (selon la concentration) "l'uptake" de la noradrénaline (Lai et coll., '82). L'aluminium peut inhiber "l'uptake" de la sérotonine et de la choline (Lai et coll., '80).

L'activité biologique de certains peptides endogènes du système nerveux central (comme les enképhalines) peut être modifiée par des ions métalliques.

La fixation de l'aluminium sur les enképhalines a été étudiée par Mazarguil et coll. ('82) à l'aide de la résonance magnétique nucléaire, l'aluminium fixé aux enképhalines perturberait l'activité des enzymes intervenant dans la transmission nerveuse cholinergique.

10. ACTION DE L'ALUMINIUM SUR LE COMPORTEMENT

Peu d'études comportementales ont été réalisées chez des animaux intoxiqués par l'aluminium.

En 1965, Klatzo et coll. réalisent chez le Lapin une injection intracrânienne d'une suspension de phosphate d'aluminium ou de chlorure d'aluminium qui engendre une dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Il apparaît toutefois que l'injection de phosphate d'aluminium est moins efficace sur la létalité et l'apparition de symptômes, par rapport aux lapins traités par le chlorure d'aluminium.

Une injection intracrânienne de solution de chlorure d'aluminium chez le Chat induit l'apparition progressive d'une encéphalopathie auquel est associée une dégénérescence neurofibrillaire. Cette DNF serait liée à une diminution des capacités d'apprentissage dans des situations de mémorisation à court terme et dans des conditions d'évitement ; ce modèle d'étude expérimentale a été proposé dans l'étude du processus de démence chez l'Homme (Crapper et coll. '73 ; Crapper et Dalton, '73a et b). Le même traitement réalisé chez le Rat n'entraîne une perte pondérale et un déficit des capacités d'apprentissage qu'immédiatement après l'injection (Crapper, '73).

L'injection intracrânienne de sel d'aluminium n'entraîne pas l'apparition de DNF et de déficits d'apprentissage chronique chez le Rat (King et coll., '75). Toutefois, l'injection intracérébroventriculaire de tartrate d'aluminium conduit à une encéphalopathie progressive chez le Rat, alors que l'injection de tartrate de sodium ne conduit pas à ce résultat (Lipman et coll., '88).

L'intoxication de lapins immatures par injection intracrânienne de chlorure d'aluminium conduit à une perte significative des capacités d'apprentissage des animaux traités et placés dans un labyrinthe, des résultats semblables ont été obtenus avec le tartrate d'aluminium (Rabe et coll., '82). Ces injections intracisternales de chlorure d'aluminium entraînent chez le lapin l'apparition de DNF associée à des déficits prononcés de l'activité de la CAT et de la CAE (Yates et coll., '80).

Une injection intracrânienne de sel d'aluminium chez des chats adultes entraîne l'apparition d'une encéphalopathie progressive endommageant les capacités d'apprentissage (King et coll., '75).

Les performances de rats adultes au cours de tests d'activité locomotrice et d'apprentissage sont diminuées après administration orale et chronique de chlorure d'aluminium, un traitement complémentaire à la PTH injectée par voie sous-cutanée semble renforcer la diminution des performances. Toutefois, le traitement à la PTH chez des animaux non intoxiqués par l'aluminium semble augmenter les performances (Commissaris et coll., '82).

L'injection sous-cutanée quotidienne de chlorure d'aluminium à des rats adultes pendant un mois induit une diminution des capacités d'apprentissage (Stevens et coll., '83).

Yokel ('85), constate une variation comportementale chez des lapins immatures issus de mères traitées par injection sous-cutanée de lactate d'aluminium (25 à 400 μM Al/kg/injection) au cours de la gestation. Ces auteurs concluent que l'aluminium s'accumule dans les foetus et les

capacités d'apprentissage sont liées aux concentrations d'aluminium.

L'intoxication par injection intra-ventriculaire d'aluminium chez des lapins immatures induit des troubles d'apprentissage (Petit et coll., '85).

Bernuzzi et coll., ('86 et '89a) observent une diminution significative du développement neuromoteur des jeunes rats issus de mères traitées par un sel d'aluminium (400mg Al/kg/j) pendant la gestation, les tests d'apprentissage réalisés au 70 ème jour après la naissance montrent une diminution des performances chez les animaux traités.

Les travaux relatifs à l'action de l'aluminium administré par le biais de la lactation sont pratiquement inexistantes. Yokel et McNamara ('85) ne montrent pas d'effets observables chez de jeunes lapins allaités par des mères traitées par l'aluminium.

11. TERATOGENICITE, MUTAGENICITE ET CARCINOGENICITE DE L'ALUMINIUM

Benett et coll. ('75) étudient l'influence d'injections IP de chlorure d'aluminium (75 à 200 mg Al/kg) chez des souris à différentes périodes de la gestation. A ces doses, parfois létales pour les mères, les jeunes qui survivent montrent un retard pondéral important et un retard de la croissance osseuse.

Le traitement de rates, par voie orale, par du chlorure d'aluminium (1000 mg/kg), associé à l'hormone PTH, du 6 ème au 19 ème jour de la gestation entraîne une augmentation de l'embryolétalité chez les jeunes issus de ces mères traitées (McCormack et coll., '79).

Expérimentalement, des implants de disques aluminiques dans l'organisme pourraient entraîner des effets carcinogènes (Krueger et coll., '84).

L'aluminium peut induire une augmentation de la synthèse protéique, une diminution des teneurs en ARN et se lier à la chromatine nucléaire (Miller et Levine, '74). L'effet mutagène de l'aluminium a été montré sur des souches de *Rhizobium* qui développent une résistance à la rifampicine (Octive et coll., '91).

12. PATHOLOGIES ASSOCIEES A UNE ACCUMULATION D'ALUMINIUM

L'Homme est constamment exposé à l'aluminium qui se trouve généralement sous forme insoluble, non biodisponible. Toutefois, dans des conditions bien particulières, cet élément peut pénétrer dans l'organisme principalement par les voies orale et pulmonaire, et dans le domaine clinique par la voie parentérale. La toxicité du métal est corrélée au degré de contamination de l'organisme.

L'aluminium, longtemps considéré comme un métal dénué de toute toxicité, ne fut mis en cause dans l'apparition de pathologies qu'à partir de 1962, date à laquelle Mc Laughlin et coll. ('62) évoquent la responsabilité de l'aluminium dans la genèse d'une encéphalopathie chez un ouvrier présentant une fibrose pulmonaire induite par l'accumulation chronique de poussières d'alumine sur son lieu de travail.

12.1. Pathologies associées à l'insuffisance rénale.

12.1.1. Encéphalopathie des insuffisants rénaux

Alfrey et coll. ('72) décrivent les premiers symptômes d'encéphalopathie chez des insuffisants rénaux chroniques dialysés depuis 4 ans et recevant un traitement thérapeutique à base de gels d'alumine destinés à combattre l'hyperphosphatémie consécutive à l'insuffisance rénale.

Les symptômes de l'encéphalopathie sont des troubles de l'élocution, des crises convulsives, des myoclonies et une détérioration intellectuelle (Rovelli et coll., '88).

L'apparition des signes cliniques de cette pathologie est précédée d'anomalies de l'EEG (Sabouraud et coll., '78 ; Buge et coll. '78) généralement accompagnées de symptômes d'anémie et d'ostéomalacie (Wills et Savory, '83, Parkinson et coll. '81). L'encéphalopathie correspond au terme ultime qui conduit à une issue fatale.

Il existerait une corrélation positive entre la teneur aluminique sérique et le taux de mortalité chez les patients hémodialysés chroniques (Chazan et coll., '88 et '91).

En 1976, Alfrey et coll. évoquent l'éventuelle responsabilité de la prise prolongée de gel d'alumine dans la genèse d'encéphalopathie démentielle chez des hémodialysés, l'aluminium responsable de l'intoxication ayant pour origine l'eau de dialyses et/ou les gels d'aluminium. Les études réalisées chez des patients décédés d'encéphalopathie révèlent que des altérations neuronales sont associées à de fortes concentrations en aluminium au niveau du cortex cérébral, suite à la présence de fortes teneurs aluminiques dans le sang.

Il a été établi que l'accumulation d'aluminium dans les tissus est associé à diverses pathologies qui apparaissent généralement chez des patients adultes urémiques dialysés durant quelques années et généralement traités par des gels d'alumine (Alfrey et coll., '76 et '80 ; Flendrig et coll. '76 ; Parkinson et coll., '81).

De nombreuses observations relatent des cas d'encéphalopathies chez des patients urémiques non dialysés mais traités oralement par d'importantes doses de gels d'aluminium, principalement chez de jeunes enfants (Geary et coll., '80 ; Griswold et coll., '83 ; Randall, '83 ; Andreoli et coll., '84).

Les examens histologiques de patients urémiques décédés d'encéphalopathie révèlent :

- l'existence d'une prolifération astrocytaire
- une surcharge en lipofuschines dans le cortex, l'hippocampe, le cervelet et le tronc cérébral
- une concentration d'aluminium dans les lysosomes des neurones du cortex frontal et temporal, de l'olive et du noyau rouge.
- l'absence de dégénérescence neurofibrillaire

(Sabouraud et coll., '78, Yates et coll., '80; Buge et coll., '79)

Les examens biochimiques montrent:

- une diminution des teneurs en GABA dans certaines régions cérébrales
- une diminution de l'activité CAT du cortex cérébral

(Perry et coll., '77 ; Sweeney et coll., '85)

12.1.2. Ostéodystrophies

L'aluminium administré pendant de longues périodes altère la minéralisation osseuse et peut s'avérer être responsable d'ostéodystrophie. Les insuffisants rénaux traités avec un liquide de dialyse contaminé peuvent présenter une augmentation significative des teneurs aluminiques au niveau osseux qui interfèrent sur le processus de minéralisation (Ellis et coll., '79).

L'os est le tissu qui fixe préférentiellement l'aluminium (Mayor et coll., '77) chez des malades atteints d'insuffisance rénale.

L'accumulation d'aluminium dans l'os génère au cours d'intoxications longues des hypophosphocalcies tissulaires (ostéomalacie) caractérisées cliniquement par des fractures spontanées et des déformations osseuses (Andress et coll., '86 et '87 ; Oppenheim et coll., '89).

12.1.3. Arthropathies

Hormis l'ostéodystrophie rénale corrélée à l'intoxication aluminique, le métal peut s'accumuler dans les articulations chez les hémodialysés chroniques traités par des gels d'aluminium (Netter et coll., '84). Les hémodialysés avec arthropathies révèlent des teneurs significativement supérieures dans le cartilage et la cavité synoviale (Netter et coll., '91). L'aluminium associé à des dépôts d'amylose β_2 microglobuline pourrait être impliqué dans l'arthropathie des hémodialysés (Netter et coll., '90).

Netter et coll. ('91) ont montré que chez des patients insuffisants rénaux dialysés, le silicium présent dans le liquide synovial favorisait la formation de dépôts d'aluminosilicates.

Les radicaux libres d'oxygène, dont la production serait augmentée dans les tissus surchargés en aluminium, pourraient léser les chondrocytes et dépolymériser les macromolécules de la substance fondamentale du cartilage (Mitrovic et coll., '87).

12.1.4. Anémies

Wills et Savory ('83) ont mis en évidence la responsabilité de l'aluminium dans l'étiologie d'une anémie microcytaire, chez des patients hémodialysés (Bia et coll., '89). L'aluminium administré par voie orale peut également entraîner des anémies chez les patients insuffisants rénaux (McCarthy et coll., '86).

L'aluminium peut indirectement inhiber l'erythropoïèse chez des patients hémodialysés qui présentent alors des anémies (McCarthy et coll., '86). C'est le complexe Al-transferrine qui interfère sur l'incorporation du fer dans la structure hémique (Rosenlöf et coll., '90 ; Abreo et coll., 90)

L'aluminium est donc responsable de l'apparition de diverses pathologies qui apparaissent chez des patients dialysés souffrant depuis de nombreuses années d'insuffisances rénales.

Cependant, l'utilisation d'une eau de dialyse exempte d'aluminium et un traitement thérapeutique aluminique adapté peuvent considérablement réduire l'apparition des pathologies associées au métal. La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) reste cependant un sujet de préoccupation, particulièrement chez les enfants urémiques (Rottembourg et coll., '84).

Il faut toutefois remarquer que les gels d'aluminium peuvent être à l'origine de diverses perturbations métaboliques:

- l'aluminium associé à la prise de médicaments peut en modifier l'absorption intestinale (Ascione, '76).
- chez des patients non urémiques, l'aluminium peut entraîner une ostéomalacie consécutivement à l'hypophosphatémie (Cooke et coll., '78).

12.2. Pathologies associées à l'inhalation de poussières d'aluminium

En dehors de l'insuffisance rénale, Mc Laughlin et coll. ('62) relatent l'apparition d'une encéphalopathie chez un patient atteint d'une fibrose pulmonaire ayant pour origine l'inhalation d'aluminium sur son lieu de travail. En effet, l'aluminium peut être 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 supérieures au niveau de l'espace alvéolaire. L'effet aigu est une toux d'essoufflement qui peut de manière chronique conduire à une fibrose intersticielle.
- 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 intersticielle, un emphysème et une bronchite chronique.

12.3. Pathologies diverses associées à l'accumulation d'aluminium

Des pathologies pouvant être mortelles ont été décrites chez de très jeunes enfants nourris par un lait infantile contaminé (Freudlich et coll., '85 ; Hewitt et coll. '87), les teneurs aluminiques variaient de 30 à 2000 µg Al/l. de lait.

Les enfants ayant des aluminémies "supra-normales" peuvent montrer des complications pathologiques: en particulier des dysplasies broncho-pulmonaires (Stockhausen et coll., '90).

L'aluminium pourrait être impliqué dans l'étiologie de l'athérosclérose induite expérimentalement chez le Lapin par une alimentation riche en cholestérol, l'aluminium s'accumulerait au niveau du système nerveux central, du foie et des reins (Yasui et coll., '90).

12.4. Hypothèses de pathologies neurodégénératives associées à l'aluminium

Des teneurs aluminiques élevées au niveau cérébral ont été constatées dans des pathologies neurodégénératives associées à des dégénération neurofibrillaire de type Alzheimer ; démence de type Alzheimer (DTA) tels que:

- le syndrome de Down
- la maladie de Parkinson et la sclérose amyotrophique latérale de Guam (Yase '77 ; Perl et Penlebury '82, Garruto et coll. '84) et de Kui (Yoshimasu et coll., '80 ; Yase '78).

Cependant, le rôle actif de l'aluminium dans ces pathologies n'a pas encore été mis en évidence.

Certains travaux font état de l'implication de l'aluminium dans la genèse de

démences séniles et plus précisément de la maladie d'Alzheimer, en raison de l'importance du nombre de publications parues sur ce sujet, nous exposerons les points suivants:

- Classification des démences et critères diagnostiques des DTA.
- Hypothèses pathogéniques de la DTA.

12.4.1. Classification des démences et critères diagnostiques des démences de type Alzheimer (DTA)

Les démences se classent en démences artériopathiques et démences dégénératives primitives (à prédominance corticale, ex: démences de type Alzheimer) ou secondaires (à prédominance sous-corticale, ex: maladie de Parkinson et sclérose latérale amyotrophique).

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 au plan sémiologique l'atteinte simultanée des deux carrefours pariéto-temporo-occipitaux et des deux régions temporales internes, s'exprimant par un syndrome aphaso-apraxo-agnosique avec désorientation temporo-spatiale et amnésie antérograde.

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 : plaques séniles (P.S.), dégénérescence neuro-fibrillaire (D.N.F.), dégénérescence granulo-vacuolaire (D.G.V.). Ces lésions sont associées à des déficits de la CAE et de la CAT.

C'est l'accroissement de la proportion de personnes âgées de plus de 65 ans, le déclin de la natalité (depuis 1972) et surtout l'augmentation de l'espérance de vie moyenne des individus qui explique l'augmentation de la prévalence annuelle des démences de type Alzheimer, particulièrement dans les pays Européens et aux Etats Unis (Mas et coll., 87).

Hypothèses pathogéniques de la DTA :

(seules sont rappelées les différentes hypothèses, Thomas et coll. '89)

Hypothèse virale

Les infections à virus lents ont été incriminées dans la pathogénie des démences de type Alzheimer par analogie avec la maladie de Creutzfeldt-Jacob, mais les arguments qui plaident pour une infection virale sont cependant presque tous discutables.

Hypothèse vasculaire et métabolique

L'essor des techniques modernes d'investigation réactualise l'intervention de facteurs vasculaires dans les démences dégénératives. Cette hypothèse est liée à un hypométabolisme au niveau du cortex temporo-pariétal des sujets déments.

Hypothèse auto-immune

Elle s'appuie sur un certain nombre de faits dont aucun n'est réellement convaincant.

Hypothèse radicalaire

La théorie radicalaire du vieillissement, actuellement très à la mode, postule que ce dernier est au moins en partie lié aux attaques cellulaires provoquées par les radicaux libres, générateurs d'oxydations incontrôlées et de mort neuronale.

La superoxyde dismutase (S.O.D.) a des taux de production très augmentés au niveau de cultures de fibroblastes humains issus de sujets porteurs d'une démence de type Alzheimer.

L'augmentation de la production de radicaux libres pourrait entraîner une accélération du vieillissement cérébral et peut-être déterminer les aspects anatomiques caractéristiques des démences de type Alzheimer.

Hypothèse génétique

La présence de facteurs génétiques est soupçonnée dans la pathogénie des démences de type Alzheimer depuis la mise en évidence de quelques formes familiales indiscutables de cette affection qui se transmet alors sur un mode autosomique dominant.

Hypothèse toxique (aluminique)

L'implication de l'aluminium dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer et la démence sénile de type Alzheimer est supportée par des données directes (cliniques) ou indirectes (expérimentales) :

La concentration intraneuronale d'aluminium a été retrouvée augmentée chez les malades porteurs d'une DTA:

La teneur moyenne d'aluminium cérébral chez des personnes n'ayant pas présentées de DTA varie selon les auteurs entre 1.5 et 2.2 mg/kg (Crapper et coll., '76 ; Alfrey et coll., '76 ; McDermott et coll., '77). Crapper et coll. ('76) observent des teneurs de 3.8 mg Al/kg localisées dans les aires néocorticales du cerveau chez des personnes présentant à leur mort une DTA.

D'autres auteurs (Crapper et coll., '73 a ; Trapp et coll. '78) rapportent des teneurs aluminiques supérieures chez des patients décédés et atteints de DTA, par rapport à des témoins de même âge.

L'aluminium a pu histologiquement être détecté par microanalyse aux rayons X dans la partie centrale des plaques neuritiques chez des patients atteints de DTA et ayant été en rapport professionnel avec l'aluminium (Candy et coll. '86). Des concentrations élevées en aluminium ont été observées par microscopie électronique à rayons X, associées à du silicium dans des neurofibrilles cérébrales, dans la partie amyloïde des plaques séniles, associées à l'ADN nucléaire et à de la ferritine chez des patients atteints de démences séniles de type Alzheimer (Perl et Brody, '80 ; Candy et coll., '86).

Cependant, McDermott et coll. ('78) et Markesbery et coll. ('81) indiquent que l'augmentation de la concentration aluminique cérébrale est liée à l'âge des individus et que les teneurs aluminiques des patients atteints de DTA ne sont pas significativement différentes des valeurs retrouvées chez des témoins.

Alfrey ('76) a démontré que l'aluminium (des liquides de dialyse ou des gels d'alumine) était la cause des encéphalopathies des dialysés, mais les teneurs aluminiques cérébrales de ces patients insuffisants rénaux sont au moins cinq fois supérieures comparées aux teneurs retrouvées chez des patients porteurs de DTA (Yates et coll. '80).

L'encéphalopathie induite par l'aluminium a été utilisée chez le Lapin et le Chat comme modèle expérimental des maladies humaines neurofibrillaires.

Une injection intracrânienne de chlorure d'aluminium chez le Lapin induit une encéphalopathie associée à une dégénérescence neurofibrillaire et des troubles du comportement (Terry et Pena, '65 ; Klatzo et coll., '65 ; Crapper et Dalton., '73 a et b; Wisniewski et coll., '82).

Ces mêmes résultats sont obtenus chez le Chat et sont associés à des troubles comportementaux de la capacité d'apprentissage (Crapper et Dalton, '73 a et b; King et coll., '75).

Une encéphalopathie progressive accompagnée d'une atrophie musculaire sont observées chez des lapins après injection intracrânienne de chlorure d'aluminium (Bugiani et Ghetti, '82).

Chez le Rat, aucune dégénérescence neurofibrillaire après administration intracrânienne n'a pu être observée (King et coll., '75). Toutefois, Lipman et coll., (88) obtiennent une encéphalopathie progressive chez le Rat, par injection intracérébroventriculaire unique de tartrate d'aluminium. L'autopsie des animaux révèle des teneurs aluminiques 5 à 6 fois supérieures à celle des témoins, toutefois, les animaux intoxiqués ne présentent pas de dégénérescence neurofibrillaire.

Une induction de filaments neurofibrillaires a pu être obtenue dans une culture de neuroblastomes contenant du phosphate d'aluminium (King et coll., '75). L'administration d'aluminium à des cultures de cellules cérébrales humaines induit des dégénération neurofibrillaires quoique morphologiquement différentes de celles observées dans les cas de maladie d'Alzheimer (De Boni et coll., '80).

L'aluminium injecté par voie intracrânienne à des chats se retrouve essentiellement localisé dans la substance grise (Crapper et Dalton, 73a ; 73b) et particulièrement au niveau de la chromatine des noyaux (De Boni et coll., '74). La dégénérescence neurofibrillaire serait la conséquence d'une interaction entre l'aluminium et la chromatine par perturbation du métabolisme des acides nucléiques et donc de la synthèse protéique (Wisniewski et coll., '82).

L'aluminium est connu pour avoir une activité dépressive sur certaines enzymes, comme l'acétylcholinestérase (Patocka, '71 ; Marquis et Lerrick, '82) et pour être un compétiteur du calcium pour la calmoduline (Siegel et Haug, '83). L'aluminium inhibe également l'uptake de la choline

dans les synaptosomes cérébraux du rat (Lai et coll., '80).

Yoshida et coll. ('90), montrent que le processus de dégénérescence des moto-neurones chez le singe peut être accéléré par une déficience en calcium et magnésium et d'un apport excessif d'aluminium.

Conclusion

La concentration intraneuronale d'aluminium a été retrouvée augmentée chez les malades porteurs d'une démence de type Alzheimer. Les neurones les plus atteints comportaient souvent une dégénérescence neurofibrillaire. Une intoxication chronique par les sels d'aluminium chez l'animal (chat et lapin) provoque des lésions neuronales comparables en microscopie optique à la dégénérescence neurofibrillaire d'Alzheimer, mais l'étude en microscopie électronique ne retrouve pas l'organisation en paires hélicoïdales de filaments spécifiques des patients atteints de DTA. Les structures sont en effet rectilignes et de diamètre différent. Ces dégénérescences neurofibrillaires ne sont pas constatées chez le Rat. Les plaques séniles observées chez un patient atteint de DTA ne sont pas retrouvées chez l'animal. Par ailleurs, les lésions de dégénérescence neurofibrillaire et les plaques neuritiques ne sont jamais retrouvées dans le cerveau des malades décédés d'une démence progressive des dialysés, affection qui entraîne une accumulation dans le cortex cérébral d'aluminium bien plus importante que la maladie d'Alzheimer. La dégénérescence neurofibrillaire qui s'observe chez le vieillard n'est pas spécifique d'une DTA.

Les plaques amyloïdes sont spécifiques de la DTA et confirment le diagnostic de la maladie au cours de l'autopsie. Une extraction chimique a permis de trouver dans ces structures de l'aluminium et du silicium (Masters et coll., '85). Une technique par microanalyse aux rayons X a permis de localiser dans les plaques amyloïdes, l'aluminium associé au silicium formant des aluminosilicates, chez des patients atteints de DTA et du syndrome de Down (Candy et coll., '86).

Toutefois, la présence d'aluminium pourrait ainsi être artéfactuelle dans l'affection ou procéder d'une simple affinité de ce métal pour la lésion élémentaire, la corrélation cause-effet entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer n'a pu être établie à ce jour.

Les travaux de Landsberg et coll. ('92) montrent que les plaques amyloïdes

ne contiennent pas d'aluminium. L'existence de silicates d'alumine relatée dans des études antérieures serait liée à une contamination.

Les différentes hypothèses de la DTA ne s'excluent pas une de l'autre, mais pourraient se renforcer mutuellement. L'intervention de facteurs extérieurs (toxiques, agents infectieux,...) pourrait jouer le rôle de promoteur agissant sur un terrain génétique prédisposé. Ainsi, selon Tzourio et coll. ('91) la DTA pourrait avoir deux origines possibles: génétique et/ou environnementale.

12.4.3. Sclérose amyotrophique latérale (SAL)

Cette démence dégénérative associée à l'aluminium, relatée dans de nombreuses publications, après 1960, avait une très forte incidence dans trois régions géographiquement localisées: l'île de Guam (iles Mariannes), la partie ouest de la Nouvelle Guinée, et la péninsule de Kii au Japon. La pathologie de cette maladie et le taux de mortalité inhérent à cette SAL était particulièrement importants. La maladie apparaissait vers l'âge de 35 ans, se développait en quelques années et les malades mourraient en moyenne vers 50 ans. Histologiquement, les plaques séniles sont rares, mais les motoneurons du cerveau et des neurones de la corne antérieure de la moelle épinière présentent une dégénérescence neurofibrillaire. L'autopsie révélait après la mort de ces malades des concentrations aluminiques inhabituellement élevées dans le cerveau et la moelle épinière (Yoshimasu et coll., '80 ; cités par Ganrot, '86 ; Garruto et coll., '90).

La caractéristique géologique commune à ces trois régions est un sol riche en aluminium et en manganèse, mais pauvre en calcium. Des analyses effectuées sur l'eau dans l'île de Guam révèlent des teneurs moyennes de 300 μ Al/l.

L'étiologie étant inconnue, pouvait-on incriminer la cause de cette maladie aux teneurs aluminiques?

Plusieurs expériences ont été menées afin de confirmer cette hypothèse, des ânes sont alimentés pendant une durée d'un an par une nourriture carencée en calcium et en magnésium, mais riche en aluminium. A l'autopsie, les animaux révèlent une dégénérescence neurofibrillaire de neurones de la moelle épinière et un gonflement des axones. Les teneurs aluminiques des tissus nerveux n'est pas significativement augmentées (Garruto et coll., '89 ; Yoshida et coll., '90).

L'incidence de la maladie a fortement diminuée mais l'étiologie de cette maladie reste inconnue.

13. ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Les résultats de nombreuses publications sont inexploitable du fait d'effectifs insuffisants, ces études ne sont pas citées dans ce document.

Les études épidémiologiques concernant l'identification des facteurs à l'origine de démences viennent de débiter.

L'aluminium en tant qu'agent prophylactique contre la silicose a été utilisé chez des mineurs de l'Ontario entre 1944 et 1979. Afin d'étudier les effets neurotoxiques de cette exposition aluminique, une enquête a été réalisée entre 1988 et 1989 chez ces patients. Les résultats de l'étude ne montrent pas de différence entre les mineurs exposés ou non à l'aluminium (Rifat et coll., '90).

Une étude réalisée en Angleterre et au pays de Galles rapporte que la prévalence de la DTA est supérieure chez des personnes âgées de plus de 70 ans ayant vécu au moins dix ans dans des zones géographiques où la teneur aluminique de l'eau de distribution était supérieure à 10 µg/l (Martyn et coll. '89, cités par Graves et coll. '90).

14. TRAITEMENT DE L'INTOXICATION ALUMINIQUE et EVALUATION DE LA CONTAMINATION DE L'ORGANISME

Diffusant dans tous les compartiments liquidiens de l'organisme, et complexant des 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. ('79) 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.

Diagnostic de surcharge

Le diagnostic de surcharge est principalement réalisé dans les services de néphrologie et les centres de dialyse. La perfusion de desferrioxamine au cours d'une séance d'hémodialyse est suivie (48 heures après) d'une mesure d'aluminium plasmatique. Un pic d'hyper-aluminémie indique l'existence d'une contamination chez le patient, l'aluminium étant stocké au niveau des différents tissus (Simon et coll., '82).

Traitement des complications cliniques

La desferrioxamine (DFO), chélateur du fer, a largement été utilisée dans le traitement des encéphalopathies des insuffisants rénaux contaminés par l'aluminium (Ackrill et coll., '86), toutefois en phase terminale, l'administration de DFO est inefficace.

Le DFO peut s'avérer efficace dans le traitement de l'ostéomalacie ; le médicament, après administration, peut mobiliser l'aluminium osseux (trabécules et moelle osseuse) qui passe dans le flux hémique avant d'être éliminé (Ackrill et coll., '82 ; Charhon et coll. '86 ; Felsenfeld et coll., '89).

Ce chélateur peut également être administré avec succès dans le cas d'anémies microcytaires (Ackrill et Day., '85 ; Ackrill et coll., '86).

Le traitement par le DFO peut, toutefois, être à l'origine d'effets secondaires graves (hypotension, arrêt cardiaque, crises convulsives, complications visuelles et auditives, déplétions en Cu et Fe, septicémies) (Freedman et coll. '88 ; Estrov et coll. '88) qui impliquent 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., '86, '88).

Conclusion

La mise en place de systèmes de traitement de l'eau (par déminéralisation et osmose inverse) dans les centres de dialyse a permis de diminuer de manière notable les pathologies liées à une contamination aluminique. Cette prévalence existe toutefois chez les patients dialysés à domicile. L'arrêt de la poursuite de la surcharge aluminique par les gels d'alumine chez les dialysés est indiqué et le recours à une alternative thérapeutique efficace doit être développé.

Milliner et coll. ('87) insistent sur la nécessité de trouver une méthode alternative aux composés aluminiques pour contrôler l'hyperphosphatémie des insuffisants rénaux.

Des polymères chargés en calcium ont été proposés par Schneider et coll. ('84, '85) dans la perspective de traiter l'hyperphosphatémie par formation de complexes phosphocalcique au niveau intestinal. Le citrate de calcium a également été proposé dans cette indication (Cushner et coll., '88).

Les solutés contaminés par l'aluminium et administrés par voie parentérale peuvent également être responsables de troubles pathologiques, les contrôles de qualité devraient permettre la disparition de ces pathologies accidentelles.

Les teneurs aluminiques dans le plasma et l'urine peuvent refléter la pénétration du métal dans l'organisme, pendant une exposition. Toutefois, l'aluminémie ne reflète pas la quantité d'aluminium accumulée dans l'organisme (Gilli et coll., '84). Le test au DFO est utilisé en clinique pour établir le diagnostic d'une surcharge aluminique. L'aluminémie doit être particulièrement surveillée durant les périodes de dialyse ou de prises prolongées de gel d'alumine et après greffes rénales.

Face à l'aluminium, les groupes à risque sont les enfants et adultes insuffisants rénaux, les enfants prématurés ayant une activité rénale immature, les patients souffrant d'inflammation gastro-intestinale, et les individus possédant des altérations de la barrière hémato-encéphalique.

Objectif de l'étude

L'organisme humain est soumis à une exposition constante à l'aluminium. Toutefois, les pathologies consécutives à des intoxications aluminiques ont principalement été étudiées dans le domaine clinique, chez des patients soumis à des expositions importantes. Ces pathologies sont aujourd'hui bien connues et leurs probabilités d'apparition régressent. Néanmoins, un manque global d'informations quant aux mécanismes de toxicité du métal justifie la poursuite d'études fondamentales sur ses effets toxiques. Les observations cliniques révèlent que l'incidence des pathologies est plus importante chez le jeune enfant contaminé par l'aluminium. C'est pourquoi, notre étude expérimentale porte sur les effets toxiques de l'aluminium, principalement au cours du développement.

La première partie de ce travail est consacrée à l'étude des conséquences d'une administration orale d'un sel aluminique (lactate d'aluminium), au cours de la gestation, chez la femelle gravide et chez les jeunes issus de ces mères traitées. Cette étude se place dans une problématique ontogénétique qui aborde la tératogenèse au sens large avec une partie importante de tératogenèse comportementale, complétée par des analyses chimiques et biochimiques chez le jeune et la mère.

La deuxième partie sera consacrée à des études réalisées chez le Rat après administration d'aluminium (chlorure d'aluminium) par voie intrapéritonéale. L'action du traitement sur les teneurs en macroéléments et microéléments sera recherchée dans le plasma et dans les tissus. L'intoxication des jeunes rats par des mères allaitantes et traitées par l'aluminium sera également étudiée.

Etude expérimentale

II. Etude expérimentale

PROTOCOLE GENERAL

Ce chapitre préalable aux études expérimentales a pour objet d'introduire certaines données et protocoles qui seront fréquemment rencontrés dans les chapitres ultérieurs.

1. Choix des voies d'administration

La voie entérale est la voie d'exposition principale de l'aluminium dans l'organisme humain, le métal sera donc administré par voie orale chez le Rat. Expérimentalement, chez le rat, l'administration orale par gavage est la plus fréquente. Toutefois, l'administration aiguë par gavage ne semble pas judicieuse dans cette étude, en effet, l'exposition humaine est répétée au cours de la journée. De plus, l'utilisation d'une sonde intragastrique présente des inconvénients manifestes au niveau de la contention des femelles gravides qui souvent ne mènent pas leur gestation à terme (Desor, '79). Une étude réalisée par Bernuzzi ('88) quant au traitement par voie orale concluait que dans l'ensemble des essais préliminaires réalisés, (par un sel d'aluminium, dissous dans l'eau du biberon, administré par gavage ou incorporé à la nourriture), le traitement aluminique par la nourriture correspondait au protocole le plus satisfaisant.

Le choix s'est donc orienté vers des administrations de sel d'aluminium par l'intermédiaire de la nourriture.

Des administrations subaiguës d'aluminium pourront également être réalisées par voie i.p. et feront l'objet du deuxième chapitre de cette étude. Cette voie de pénétration de l'aluminium dans l'organisme correspond à celle des patients dialysés par voie intrapéritonéale. Soulignons que des administrations intraveineuses répétées quotidiennement ne peuvent que très difficilement être réalisées chez le Rat.

2. Origine des animaux et conditions d'hébergement

Les expériences sont réalisées sur des rats albinos (mâle ou femelle) non consanguins (Rattus norvegicus) de souche Wistar, provenant du centre d'élevage Iffa-Crédo (L'Abresle, France).

Les animaux sont placés dans l'animalerie du laboratoire dont la température est maintenue à $22\pm 1^{\circ}\text{C}$. Cette salle est soumise à un cycle de lumière constant (obscurité de 18h à 6h).

Les animaux sont acclimatés au moins 5 jours avant toute expérimentation.

3. Traitements d'intoxication des animaux

3.1. Traitement des animaux par voie orale, par l'intermédiaire de la nourriture

Pendant la période qui précède les traitements, l'eau et la nourriture (croquettes, Extra Labo, Provins, France) sont distribuées *ad libitum* aux animaux,.

Pendant les traitements, le lactate d'aluminium sera mélangé à la nourriture qui a la composition suivante: 10g d'huile d'arachide pour 30g de poudre de croquettes (Extra Labo, Provins); l'eau est distribuée *ad libitum*. Le mélange ainsi préparé est distribué aux animaux dans des terrines en verre stabilisées sur des supports, limitant ainsi les pertes de nourriture.

Afin d'éviter des problèmes de sous nutrition et s'assurer des prises correctes du sel aluminique, la quantité de nourriture est estimée chaque jour en fonction de la consommation de la veille.

Ainsi, si la veille toute la nourriture a été ingérée, la quantité de nourriture sera augmentée de 10% ; s'il reste de la nourriture, alors la quantité de nourriture sera la même ou sera diminuée, l'eau est distribuée *ad libitum*.

Les terrines de nourriture sont distribuées quotidiennement et juste avant la phase obscure.

3.2. Traitement par voie intra-péritonéale

Les sels utilisés sont dissous dans une solution de chlorure de sodium 0.9 %. L'ensemble des solutions utilisées sont stérilisées, par autoclavage, avant injection.

Les animaux reçoivent une injection i.p. quotidienne d'un volume de solution qui varie de 1 à 3 ml pour les adultes (selon le poids). La durée du traitement varie selon les expériences réalisées.

Les injections intrapéritonéales sont réalisées entre l'ombilic et l'aîne, sur le coté gauche à l'aide de seringues de 2ml ou 5ml munies d'aiguilles (0.7 x30 ou 0.5x16, TERUMO) après désinfection de la zone cutanée par de l'alcool éthylique à 90°.

4. Déterminations analytiques

Les déterminations analytiques sont réalisées par:

- Spectrophotométrie d'Emission Atomique à plasma d'argon (SEA - DCP), Spectra Span V (Beckman).
- Spectrophotométrie d'Absorption Atomique (SAA), 5100 Perkin-Elmer
- Spectrocolorimétrie, Spectrophotomètre UVIKON 810 (Kontron).
- Photométrie d'émission, Photomètre de flamme IL-243-05 (Instrumentation Laboratory).

Il est à noter que les dosages de calcium ont été réalisés par Spectrocolorimétrie au début de ce travail, la méthode étant quelque peu désuète, les dosages ont été réalisés par S.A.A. ; le laboratoire ayant acquis un Spectrophotomètre d'Absorption Atomique.

Toutefois, certains dosages ont été réalisés par S.E.A. au laboratoire de Chimie Appliquée à ma médecine.

4.1. Dosage de l'aluminium par S.E.A. - D.C.P.

L'intérêt de la méthode de dosage de l'aluminium par S.E.A.- DCP est lié à une limite de détection basse (5ppb dans le plasma sanguin), une sensibilité importante, une gamme de lecture large, et une très bonne reproductibilité des résultats. Toutefois, l'intérêt principal de la méthode à DCP utilisée, est la rupture de toute liaison chimique à la température de 8000°C. Ainsi, tout l'aluminium contenu dans l'échantillon est présent sous forme atomique ; le dosage ainsi réalisé à une longueur d'onde de 3961.52 Å permet la détermination de l'élément dans sa totalité.

Les déterminations aluminiques réalisées dans les premiers temps sur des homogénats de tissus (foie, rate,...) ont fait l'objet d'essais qui ont conduit à utiliser une technique plus performante.

Les premiers dosages aluminiques ont été réalisés sur des homogénats de tissus obtenus à l'aide d'un appareil de POTTER-ELVEHJEM, muni d'un piston en téflon (Tissue Grinder, Size A, A.H. Thomas, Philadelphia, USA). Une étude préliminaire utilisant cette technique a permis de révéler:

- les risques de contamination de l'échantillon par le verre et l'acier de l'appareillage.
- l'imprécision de la dilution de l'homogénat, dilution au 1/5 (p/v) afin d'obtenir un homogénat suffisamment fluide pour pouvoir passer dans le capillaire de prélèvement au moment de l'analyse.

Le choix s'est donc orienté vers une technique de solubilisation des tissus placés dans des fioles en quartz, par l'acide nitrique à 65% supra pur (Merck) (1g de tissu pour 2 à 3 ml d'acide) à chaud (70°C). Cette technique de solubilisation, comparée à l'homogénéisation, a effectivement permis d'obtenir de bien meilleurs résultats quant à la sensibilité, la répétabilité, et la minimisation des risques de contamination.

4.2. Préparations des échantillons biologiques (plasma, urine, lait, tissus solubilisés) en vue des dosages aluminiques et étalonnage de l'appareil

A 1ml d'échantillon est ajouté: 50 μ l de Triton à 1%, 200 μ l de CsCl (200g/l), complété par 50 μ l d'eau supra pure.

Les étalonnages sont réalisés à l'aide de deux solutions correspondant aux points haut (500 ppb) et bas (0 ppb). La linéarité de réponse est vérifiée à l'aide d'une solution à 50 ppb d'aluminium.

Les étalonnages destinés aux dosages de l'aluminium dans:

- le plasma ou l'urine sont réalisés avec des solutions à base de plasma en provenance du CRTS de Nancy ou d'urine.
- les tissus solubilisés dans l'acide sont réalisés à l'aide de solutions à base d'eau supra pure acidifiée.

4.3. Dosage des protéines

La teneur en protéines est estimée selon la méthode de Lowry et coll. ('51).

Principe

En milieu alcalin, les protéines réagissent avec le réactif au phénol de Folin et Ciocalteu en présence d'ions cuivriques Cu^{2+} pour conduire à la formation d'un complexe bleuté. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en protéines de l'échantillon.

Matériel utilisé

- Centrifugeuse Jouan 682
- Spectrophotomètre Uvikon 810, Kontron

Réactifs utilisés

- Soude (NaOH), Prolabo
- Carbonate disodique (Na_2CO_3), Merck
- Tartrate de sodium ($\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 - 2\text{H}_2\text{O}$), Merck
- Sulfate de cuivre ($\text{CuSO}_4 - 5\text{H}_2\text{O}$), Prolabo
- Réactif de Folin Ciocalteu, Merck
- Albumine bovine cristallisée et lyophilisée (A 4378), Sigma

Préparation des échantillons et dosage des protéines

Les protéines contenues dans l'échantillon (homogénat de tissu, lait, plasma) sont dissoutes dans une solution de soude 1N (2 à 3 mg de protéines pour 6 ml de soude 1N, ex: 0.5 ml d'homogénat dans 6 ml de NaOH 1N).

Les tubes contenant les échantillons sont placés 1 h dans un bain marie à 50°C et régulièrement agités afin de faciliter la dissolution des protéines.

Les dosages sont réalisés sur le surnageant après une centrifugation de 20 mn, à 900 g).

Les milieux sur lesquels sont réalisées les déterminations, contiennent :

- 0.1 ml de solution protéique (surnageant) de concentration inconnue à déterminer.
- 0.4 ml de soude NaOH 1N
- 0.5 ml d'eau distillée

A chaque tube ainsi préparé est ajouté;

- 1ml de réactif préparé extemporanément (20 ml Na_2CO_3 10%, 1.8 ml $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1% et 0.2 ml $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 5%).

Après un temps de contact de 10 min, on verse dans chaque tube 3 ml d'une solution aqueuse de réactif Folin Ciocalteu dilué extemporanément au 1/11ème avec de l'eau distillée.

Les tubes sont agités sur vortex puis placés au bain marie à 50°C pendant exactement 10 min avant d'être placés dans un bain glacé pendant 5 min (afin de bloquer la réaction colorimétrique), puis maintenus 5 min à température ambiante avant leur lecture au spectrophotomètre.

En parallèle des solutions échantillons, une gamme standard constituée de solutions d'albumine bovine de concentrations connues (10 - 20 - 30 - 40 - 50 $\mu\text{g} / \text{ml}$) est réalisée à partir d'une solution mère (1 mg / 10ml). Deux échantillons témoins (0.5 ml NaOH 1N et 0.5 ml H_2O) sont réalisés en vue du réglage du zéro de l'appareil.

Une gamme étalon est réalisée pour chaque série d'échantillons et permet le tracé d'une courbe d'étalonnage de type $y = ax + b$ ($\text{DO} = 0.00166 C + 0.0006$, coefficient de corrélation = 0.9997) dont le domaine de linéarité s'étend de 10 à 60 $\mu\text{g} / \text{ml}$, et qui est utilisé pour déterminer la teneur en protéines totales des échantillons.

5. Traitement des résultats

5.1. Expression des données

Les valeurs sont exprimées sous la forme moyenne \pm écart type ($m \pm s$).

Dans les figures (histogrammes ou courbes) et dans les tableaux, les résultats pourront être exprimés en :

moyenne \pm écart type

médiane et quartiles

moyenne \pm s.e.m.

- s/\sqrt{n} correspond à l'écart type de la moyenne ou "standard error of the mean" (s.e.m.).

- $m \pm \text{s.e.m.}$ présenté dans les figures représente l'intervalle qui comprend 95 % des données.

- n indique le nombre de données de l'échantillon et s l'écart type de l'échantillon.

5.2. Analyses statistiques

L'analyse entre les différents groupes de données ($n < 30$) est effectuée par l'utilisation de tests paramétriques (Test t de Student, test du χ^2) ou l'utilisation d'un test non paramétrique (Test U de Mann et Whitney).

Traitement et expression des résultats relatifs aux tests de comportement

Les comparaisons d'ensemble des différents lots sont réalisées par le test de Kruskal et Wallis (Siegel, '56) ; si le test révèle une hétérogénéité d'ensemble alors les comparaisons entre lots sont effectuées par le test U de Mann et Whitney.

Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer les effectifs de différents groupes.

Les résultats dans les tableaux et figures sont exprimés :

en médiane, quartile supérieur (QS) et quartile inférieur (QI).
en nombre d'animaux.

Les analyses statistiques relatives aux tests de comportement ont été pour la majorité réalisées au laboratoire de biologie du comportement, Nancy I.

Traitement et expression des autres résultats

Le traitement statistique des données est réalisé par l'utilisation de méthodes paramétriques sous l'hypothèse de la normalité de la distribution des paramètres étudiés. Les échantillons sont indépendants.

Les données sont étudiées par l'utilisation du test t de Student ($n < 30$) après avoir vérifié l'homogénéité des variances. L'hypothèse nulle est rejetée à la valeur de 5% ($p < 0.05$).

Le traitement informatique des données a été effectué sur micro-ordinateur P.C. équipé du logiciel STAT-ITCF (4ème version, 1987-1988).

Les résultats peuvent être exprimés en moyenne \pm écart type (poids des organes, mesures analytiques) ou en moyenne \pm s.e.m (consommation alimentaire et mesures pondérales des animaux).

CHAPITRE I

PREMIERE PARTIE

Altérations du développement chez de jeunes rats issus de mères traitées par du lactate d'aluminium à différentes périodes de la gestation

INTRODUCTION

De nombreuses études ont montré la toxicité de composés aluminiques chez le Rat adulte (Ondreicka et coll., '66 ; Kortus, '67 ; Berlyne et coll., '72 ; King et coll., '75 ; Mayor et coll., '77 ; Commissaris et coll., '82 ; Burnatowska-Hledin and Mayor, '84 ; Greger et coll. '86) ; les effets de telles intoxications pendant la gestation n'ont fait l'objet que de peu d'études.

Les foetus de mères traitées par voie intrapéritonéale avec du chlorure d'aluminium à une dose de 40mg/kg au 9ème ou au 13ème jour de la gestation ne présentent pas de différences significatives par rapport aux témoins ; mais ces injections réalisées au cours de deux périodes de la gestation (du 9ème au 13ème jour ou du 14ème au 17ème jour) à une dose de 75, 100 ou 200 mg/kg induisent une résorption des foetus pour tous les groupes traités (Benett et coll., '75). Un traitement simultané par des hormones parathyroïdiennes et du chlorure d'aluminium du jour 6 au jour 19 de la gestation augmente la létalité embryonnaire mais n'entraîne pas de conséquences toxiques chez les foetus qui survivent à ce traitement. (McCormack et coll., '79). L'administration par gavage de nitrate d'aluminium à des doses de 180, 360 et 720 mg/kg/jour du 14ème jour de la gestation au 21ème jour de la lactation entraîne pour les doses les plus élevées un retard de la croissance des jeunes tout au long de la période qui précède le sevrage (Domingo et coll., '87b). Des études antérieures réalisées au laboratoire (Bernuzzi et coll., '86 '89a) montrent une augmentation de la mortalité postnatale, un retard de croissance et une altération de la maturation neuromotrice de jeunes rats issus de mères intoxiquées pendant la gestation par des sels de chlorure ou de lactate d'aluminium.

Depuis qu'il a été montré que l'aluminium pouvait entraîner des altérations chez les jeunes issus de rates intoxiquées pendant toute la gestation, il semblait intéressant d'étudier les conséquences d'un traitement aluminique à différentes périodes de la gestation. Chez le rat, la période sensible de l'organogénèse se situe entre le 8ème et le 17ème jour de la gestation.

C'est pourquoi, dans cette étude, nous avons étudié les effets d'une administration orale de lactate d'aluminium chez des rates au cours de trois périodes de la gestation tout en envisageant la possibilité d'une intoxication cumulative. Ainsi, ont été choisies, comme périodes de traitement : la première semaine, les deux premières semaines et la totalité de la durée de la gestation.

Les différents paramètres étudiés sont :

chez la femelle gravide et allaitante:

- les consommations de nourriture et l'évolution pondérale.

En effet, la consommation alimentaire des rates gestantes peut être modifiée par l'ingestion d'aluminium, ceci aura un effet direct sur le poids des mères et agira indirectement sur le fœtus.

chez les jeunes après la naissance:

- la mortalité et l'évolution pondérale des jeunes rats.
- les effets des traitements aluminiques des mères seront étudiés chez les jeunes rats par le biais d'une approche comportementale:
 - développement neuro-moteur (0 à 21 jours postnatal)
 - capacités d'apprentissage
 - . conditionnement opérant (rats âgés de 65 jours)
 - . mémoire spatiale, labyrinthe radial de Olton (rats âgés de 200 jours).

Ce travail fait suite aux premières études réalisées par Bernuzzi et coll. ('86, '88, '89 a et b). Les traitements des animaux ont été réalisés par l'alimentation aux doses :

- 0, 100, 200, 300 et 400 mg Al/kg/j : chlorure d'aluminium
- 0, 100, 200 et 400 mg Al/kg/j : lactate d'aluminium

Le sel d'aluminium (lactate d'aluminium) et la dose du traitement aluminique (400mg Al/kg/jour) ont été choisis à partir des résultats obtenus au cours de ces travaux.

Le lactate d'aluminium a été choisi en raison d'un pH moins acide conféré à la nourriture, par rapport au chlorure d'aluminium. Parmi les doses testées, celle de 400 mgAl/kg/j correspond à la dose pour laquelle des perturbations comportementales des jeunes rats ont été observées.

Deviterne et Desor ('82) ont montré que dès le 4ème jour postnatal, les jeunes de femelles à "mauvais" comportement maternel ont un retard pondéral et moteur, par rapport à ceux de femelles à "bon" comportement maternel. La qualité du comportement maternel, qui a une influence sur le développement des jeunes, a donc été étudiée chez des femelles intoxiquées au chlorure d'aluminium (200 mg Al/kg/j) du 8ème au 21ème jour de la gestation (Bernuzzi, '88).

Plusieurs activités essentielles de la mère ont été quantifiées : formation d'une construction protectrice (nid), regroupement des jeunes dans le nid ("retrieving") et la présence et l'activité de la mère au nid.

Les différents paramètres ne varient pas significativement entre les rates témoins et les rates traitées à l'aluminium ; ce facteur comportemental d'origine maternelle ne constitue pas un handicap de base pour le développement des jeunes et ne sera pas étudié dans ce travail.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Animaux et conditions de traitement des femelles gestantes.

Les expériences sont réalisées sur des rats Wistar femelles de 220±15g.

Toutes les femelles sont nullipares au début de l'expérience, ceci afin d'éliminer le problème de la variation du nombre de jeunes dans les portées successives, ainsi que les différences comportementales des femelles multipares plus "expérimentées" en ce qui concerne l'élevage des jeunes.

Les femelles sont placées en présence des mâles (un mâle pour quatre femelles) le soir vers 20 h jusqu'au lendemain 8 h. Un prélèvement vaginal suivi d'une observation microscopique sont alors réalisés selon la technique décrite par Jadot et coll. ('83).

La présence éventuelle de spermatozoïdes, en accord avec le cycle ovarien de la femelle indique le jour de la fécondation (noté jour J0 de la gestation). Les accouplements sont réalisés jusqu'à obtention du nombre de femelles fécondées désiré (quatre groupes d'étude constitués de 12 femelles fécondées). Les femelles fécondées sont isolées, individuellement, dès le jour J0 dans une cage métallique (42x28x24cm), l'absence de sciure permet de ne pas souiller les terrines qui contiennent la nourriture. Les animaux sont transférés dans une cage en polycarbonate (43x28x15cm) au 19ème jour de la gestation. La sciure et un apport de coton (20 g environ) en fin de gestation permettront à la femelle de confectionner un nid avant la parturition.

Les animaux sont répartis au hasard en quatre lots: 3 lots traités par le lactate d'aluminium et un lot témoin.

Les animaux appartenant aux trois groupes traités reçoivent la nourriture standard supplémentée par 400 mg d'Al (lactate d'aluminium)/kg/j pendant la première semaine, du 1er au 7ème jour (Groupe 1), pendant les deux premières semaines, du 1er au 14ème jour (Groupe 2) et du 1er au dernier jour de la gestation (Groupe 3). Les animaux du Groupe témoin reçoivent la nourriture standard.

Les premières séries d'étude ont fait l'objet d'une détermination des pertes alimentaires liées au comportement alimentaire des rats.

Cette évaluation des pertes alimentaires s'effectue quotidiennement pendant les différentes durées de traitement. Chaque soir, les restes éventuels de nourriture dans les terrines sont pesés et un papier absorbant disposé sous la grille inférieure des cages permettra de recueillir les débris alimentaires en vue d'établir un coefficient de perte. La quantité de nourriture réellement ingérée et la dose d'aluminium reçue par la femelle peuvent ainsi être quotidiennement évaluées.

Les femelles et les jeunes sont pesés quotidiennement, et les quantités de nourriture ingérées sont mesurées chaque jour.

1.2. Suivi des rates et les jeunes.

1.2.1. Mères.

A. Evolution des gestations.

Dans chaque lot, le nombre de femelles fécondées menant une gestation à terme sera comptabilisé. Les femelles n'ayant pas eu de jeunes à la date prévue seront sacrifiées 3 jours après la date théorique de parturition. Une dissection de ces femelles permettra de mettre en évidence la présence éventuelle d'embryons.

B. Consommation alimentaire et évolution pondérale.

Les femelles sont pesées quotidiennement entre 16 et 18 heures pendant la gestation et l'allaitement.

Les prises de nourriture et de boisson sont également déterminées aux jours des pesées.

1.2.2. Jeunes.

A. Taille des portées à la naissance.

Toute manipulation des jeunes et de la mère sera proscrite le jour de la mise bas (noté jour J0) ; seul un dénombrement des jeunes permettra de déterminer la taille de la portée.

Au jour 1, les jeunes pourront être tatoués par injection sous-cutanée d'une solution aqueuse saturée d'alizarine violet (Sigma, A4278) en vue d'un suivi individuel de l'animal, jusqu'à l'apparition du pelage, ils seront alors marqués par une solution saturée d'acide picrique.

B. Mortalité des jeunes avant le sevrage

Les jeunes rats sont quotidiennement dénombrés dès le jour J0 afin d'évaluer le taux de mortalité dans les différents lots.

C. Evolution pondérale

Les jeunes rats sont pesés quotidiennement entre 18 et 20 h, à partir de J1.

1.3. Tests comportementaux réalisés chez les animaux issus des mères traitées.

Ces tests présentent une grande analogie avec ceux décrits par Borzellea ('83) dans le cadre des études de toxicologie neurocomportementale.

1.3.1. Tests de développement neuro-moteur.

La description complète des tests du développement neuro-moteur du jeune rat a été faite par ailleurs (Gelly, '79).

Le rat naît avec un répertoire moteur particulièrement rudimentaire, la majeure partie de son évolution s'effectue durant les trois premières semaines qui séparent la naissance du sevrage. Le stade de développement moteur d'un animal peut servir d'indice dans une étude concernant l'influence d'un facteur sur le fonctionnement intégré des systèmes nerveux et musculaire.

L'observation des réactions de l'animal permet de tester de façon simple "de l'extérieur" le fonctionnement du système neuro-moteur au cours de la maturation.

Les rats sont ainsi soumis à une batterie de tests dont la difficulté augmente en fonction de l'âge des animaux.

A. Test de retournement.

Ce réflexe permet à l'animal, en cas de chute ou de déséquilibre, de retrouver la position dorso-ventrale normale.

*** Procédure.**

Le jeune rat est déposé sur le dos sur une planche horizontale recouverte de feutrine.

Il est nécessaire de ne pas lui donner, en le lâchant, une impulsion qui faciliterait le retournement. Le temps nécessaire au rat pour se retrouver sur ses quatre pattes, sans qu'aucune ne reste coincée sous son corps, est chronométré.

La durée du test effectué au 4ème jour postnatal a été limitée à 20 secondes (porté à 180 secondes par la suite).

Ce réflexe est utilisé comme indice de la maturation du système nerveux du jeune rat par Bignall ('74).

(photos de 1 à 6)

*** Structures et fonctions mises en cause.**

- structures labyrinthiques et voies vestibulaires (Windle et Fish, 1932).
- récepteurs articulaires et musculaires cervicaux.
- sensibilité cutanée dorsale.

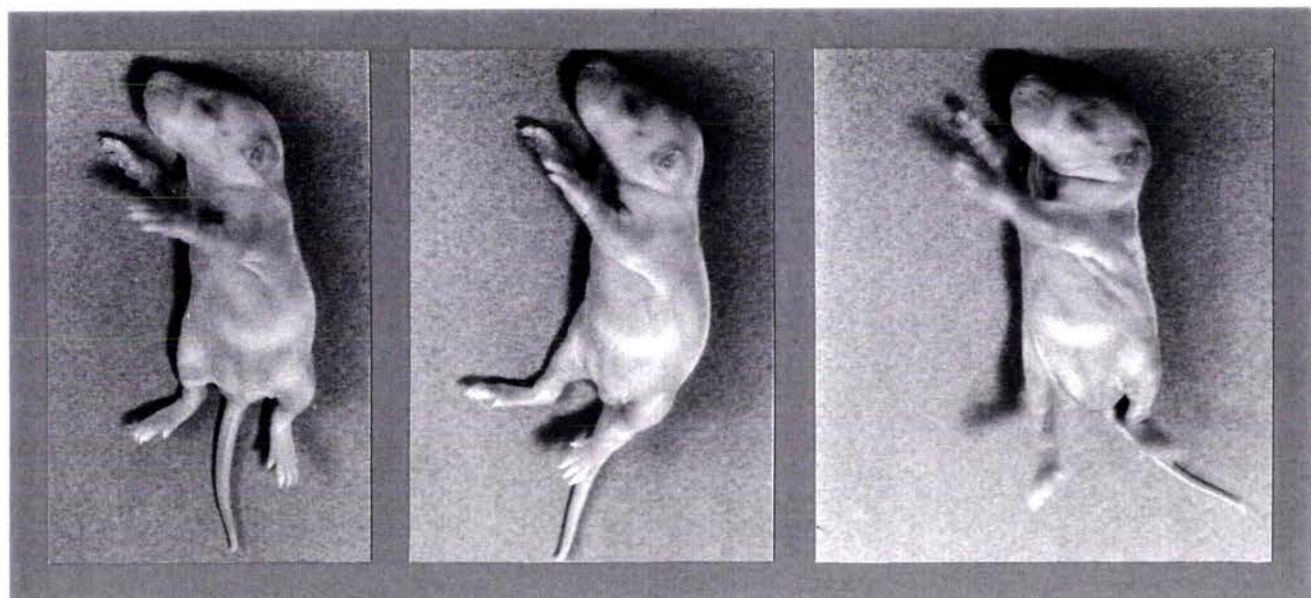
B. Test d'agrippement.

Chez le nouveau-né humain, une stimulation de la paume ou de la face palmaire des doigts provoque la fermeture de la main. Cette même réaction est obtenue chez le jeune rat.

*** Procédure.**

Le jeune rat est placé sur un plateau grillagé (15 x 9 cm) dont les mailles ont 5mm de côté et le fil métallique, un diamètre de 1 mm.

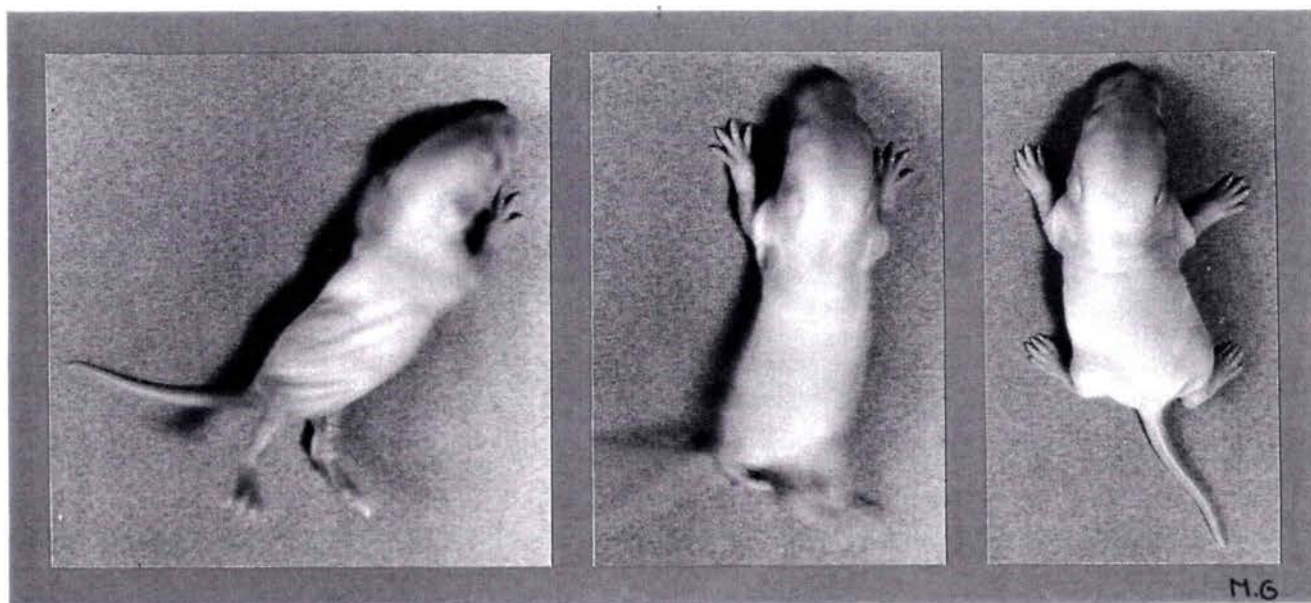
Ce plateau est relié à un moteur qui entraîne la rotation du plateau (un tour / min.), la partie postérieure du rat s'abaissant. Pour ne pas glisser et tomber, l'animal s'agrippe aux mailles à la suite de la stimulation palmaire.



1

2

3



4

5

6

PHOTOS 1-2-3-4-5-6.

TEST DE RETOURNEMENT

Un index permet de noter l'angle de rotation atteint quand l'animal décroche. Le test effectué au 6ème jour est réussi lorsque le jeune rat se maintient accroché jusqu'au passage à la verticale.
(photos 7 et 8).

*** Structures et fonctions mises en cause.**

- sensibilité cutanée de la face palmaire des pattes.
- structures labyrinthiques.
- motricité des pattes et des terminaisons antérieures.

C. Test de réaction antigravitaire

Comme les deux tests précédents, il s'agit d'une réaction motrice en réponse à une position inhabituelle des l'espace.

*** Procédure.**

Le rat est placé, la tête en bas, sur un plan incliné (20° par rapport à l'horizontale) recouvert de feutrine. Le temps nécessaire à l'animal pour effectuer un demi-tour complet (180°) et repasser par la verticale (la tête en haut) est chronométré.

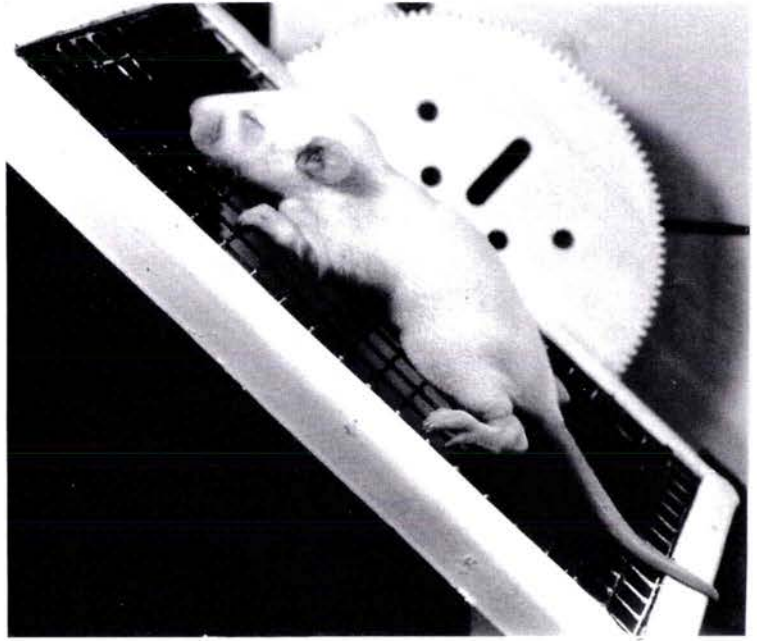
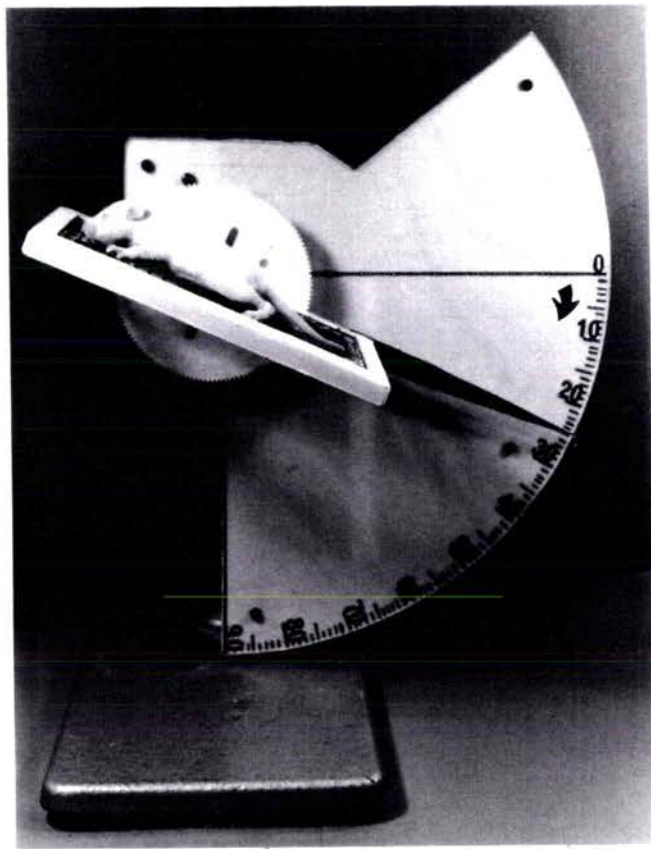
La durée maximale de ce test effectué au 9ème jour postnatal est fixée à 180 secondes.

(photos 9,10 et 11)

*** Structures et fonctions mises en cause.**

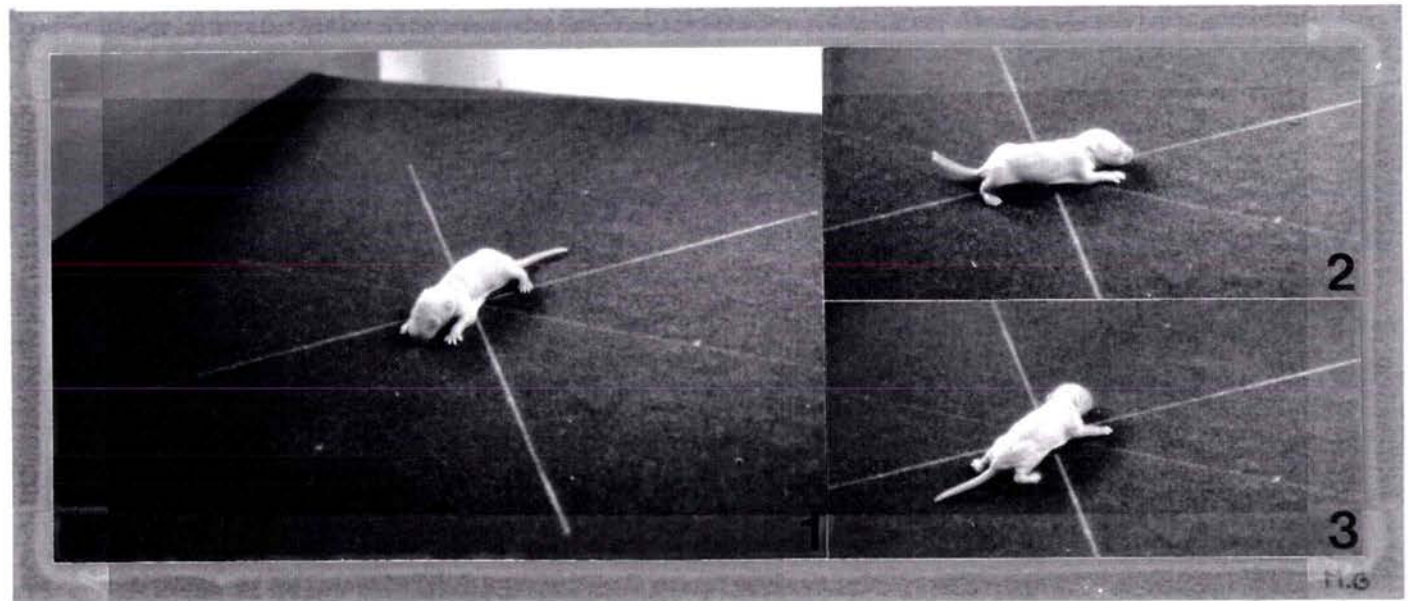
- récepteurs labyrinthiques et voies vestibulaires.
- récepteurs articulaires et musculaires du cou.

Comme ces structures sont matures avant le moment de réalisation du test (Hooker, '52), il est probable que le facteur limitant de ce test est la maturation du système moteur (en force et en coordination des pattes antérieures essentiellement).



PHOTOS 7-8.

TEST D'AGRIPPEMENT



PHOTOS 9-10-11.

REACTION ANTIGRAVITAIRE

D. Test de suspension.

Ce test mettant en jeu également l'agrippement, est ici surtout considéré sous son aspect de résistance à la fatigue.

*** Procédure.**

Le rat est saisi par la queue, on amène ses pattes antérieures au contact d'un fil de fer (0.5 mm de diamètre) tendu à une hauteur de 40 cm entre les montants d'un châssis.

Lorsque le rat a saisi le fil, il est délicatement lâché. La durée pendant laquelle il reste suspendu est mesurée.

Le test réalisé au 12ème jour est limité à 180 sec.
(photo 12).

*** Structures et fonctions mises en cause.**

- sensibilité palmaire des pattes
- récepteurs articulaires et musculaires des membres antérieurs.

Ces structures étant matures avant la date de réalisation du test, le facteur limitant est la force musculaire, du moins tant que les yeux ne sont pas ouverts.

E. Test de coordination locomotrice.

Ce test nécessite une bonne coordination des quatre membres dans diverses conditions, ainsi qu'un effort physique important.

*** Procédure.**

Le dispositif technique utilisé par Gelly a été complété par l'installation d'un "plafond" qui limite l'ascension de l'animal au-delà de la plate forme d'accueil, le test s'avère ainsi plus sensible (photo 13).

Le rat tenu par le dos est lâché au dessus d'un récipient cylindrique (15cm de diamètre) qui contient de l'eau jusqu'à mi-hauteur.

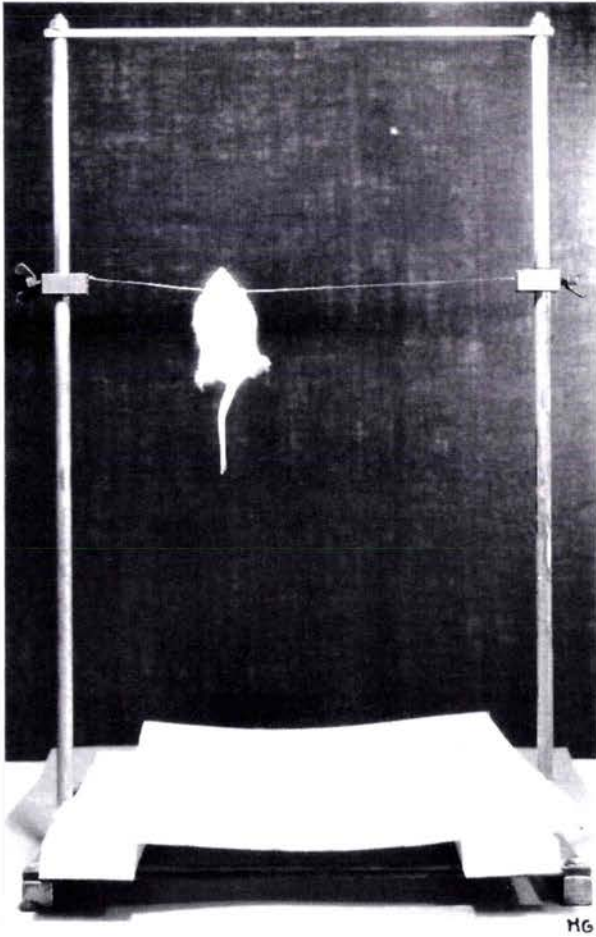


PHOTO 12.

**COORDINATION
LOCOMOTRICE**

TEST DE SUSPENSION

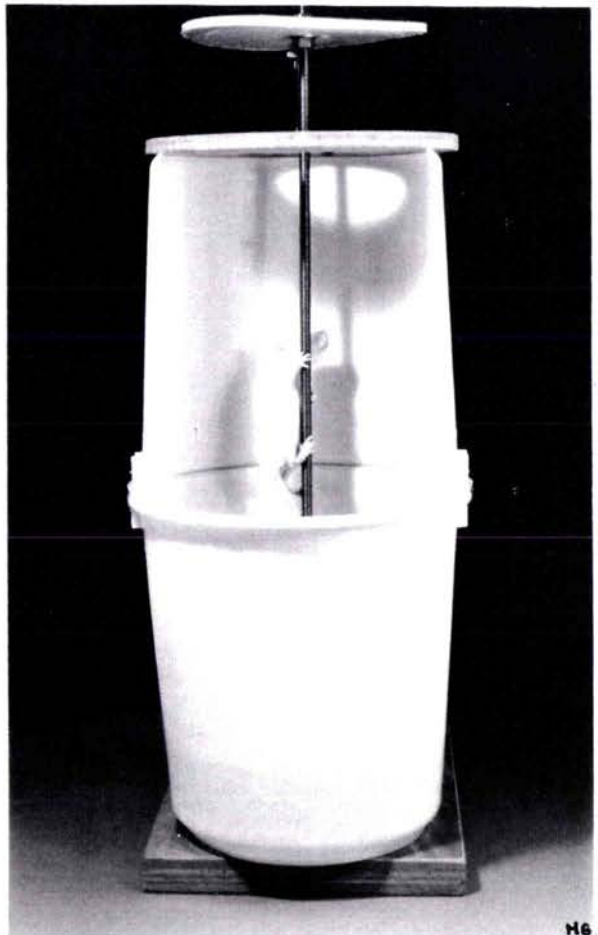


PHOTO 13.

L'animal nage le long de la paroi et rencontre une tige filetée (8mm de diamètre) qui lui permet de gagner une plate-forme d'accueil située à 30cm au dessus du niveau de l'eau. Le chronomètre ne sera arrêté que lorsque les quatre pattes de l'animal reposeront sur la planche d'accueil.

La variable mesurée dans ce test correspond au temps total nécessaire à la réalisation de l'épreuve. Nous avons trouvé intéressant d'ajouter d'autres variables:

- le temps de latence séparant la mise à l'eau et l'accrochage de l'animal à la tige.
- le temps d'ascension de la tige jusqu'à la plate forme.
- le nombre éventuel de chutes quand l'animal escalade la tige.

Ce test effectué au 20ème jour, est limité à 180 sec.
(photo 13).

*** Structures et fonctions mises en cause.**

De par la complexité des actes successifs mis en cause (natation, ascension, passage sur la plate forme), ce test peut être considéré comme révélateur du bon fonctionnement global du système moteur de l'animal, tant sous l'angle force que sous l'angle coordination locomotrice.

Cette étude du développement neuro-moteur des jeunes couvre la période allant de la naissance au sevrage. Mais à cette date, si l'animal est capable dans les conditions d'élevage de subvenir à ses besoins vitaux, il n'en est pas pour autant parvenu à l'âge adulte.

Il peut donc être intéressant de laisser croître les rats jusqu'à l'âge de 60-70 jours, afin de tester, à cette date, leur comportement en boîte de Skinner dans le cadre d'un conditionnement opérant.

Si les tests de conditionnement opérant révèlent des résultats inter-groupes significativement différents, alors les animaux seront testés vers le 200 ème jour dans le labyrinthe radial de Olton.

1.3.2. Test de conditionnement opérant (Boîte de Skinner).

Nous avons utilisé, pour cette étude, une technique développée au Laboratoire de Biologie du Comportement (Faculté des Sciences, Université de Nancy I) et décrite par Desor ('79) en ce qui concerne la méthode générale.

Les expériences ont été réalisées dans ce même laboratoire. Le principe du test est celui d'un conditionnement opérant au cours duquel le rat doit établir la relation entre un appui sur une pédale et une variation du milieu environnant. Le test est basé sur l'aversion du rat pour la lumière.

A. Matériel et Technique.

Sont utilisées des boîtes de conditionnement (cages standards 42x48x24 cm, munies de deux pédales) disposées sous des tubes fluorescents blancs de 20w délivrant une intensité de 400 lux au niveau du plancher de la cage.

Une boîte de conditionnement comporte (Fig. 2) :

- deux faisceaux infrarouge (I.R.) qui permettent de déterminer l'activité motrice de l'animal.
- une pédale "active" (P.A.) qui distribue 30 secondes d'obscurité par appui.
- une pédale "inactive" (P.I.) qui n'entraîne aucun effet sur l'environnement.

Les animaux sont placés dans les boîtes de conditionnement pendant 3 périodes consécutives d'une demi-heure. Les résultats seront exprimés par périodes de 30 min. (DH1, DH2, DH3) ou par périodes cumulées (P1, P2, P3). (P1=DH1 ; P2=DH1+DH2 ; P3=DH1+DH2+DH3)

L'étude a été réalisée sur les quatre lots (T, 1, 2, et 3), chaque lot comprenant 26 rats (13 mâles et 13 femelles) âgés de 65±6 jours. Les rats ne sont testés qu'une seule fois.

Les rats utilisés dans les tests de conditionnement opérant (4 lots de 26 rats) sont issus des mères des lots T, 1, 2 et 3 ; deux ou trois jeunes de chaque sexe ont ainsi été prélevés au hasard (au moment du sevrage) dans chaque portée et constituent les groupes d'étude.

Remarque : les différents types d'appuis sont répertoriés Figure 4.

CONDITIONNEMENT OPERANT

(passage à 65 jours)

Figure 2. Boite de conditionnement

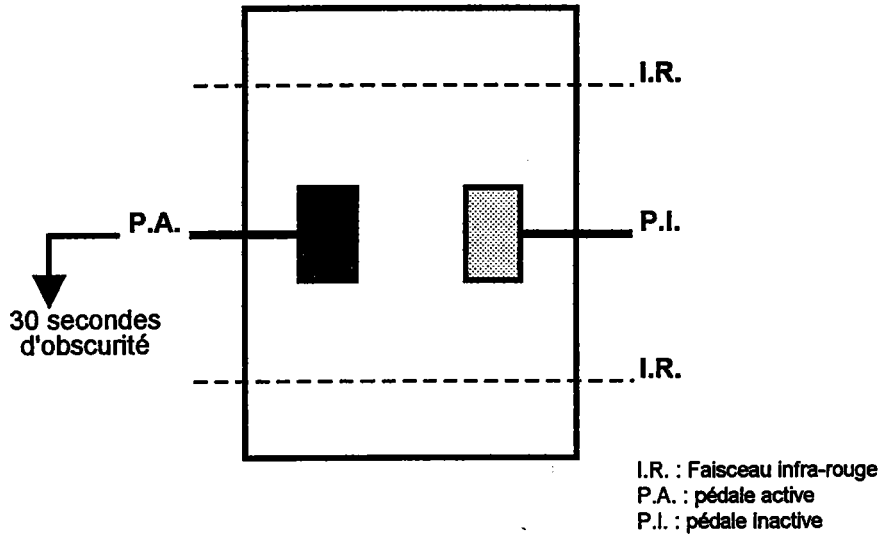
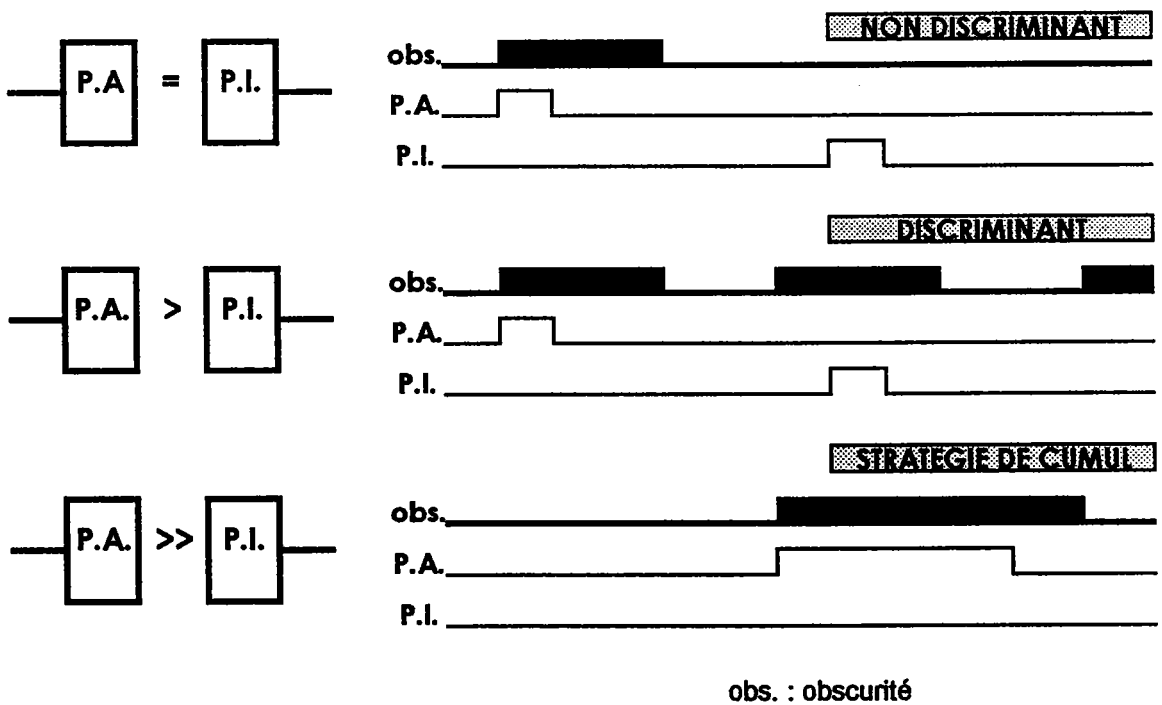


Figure 3. Stratégies comportementales



B. Mesures.

Le dispositif de la boîte de conditionnement permet de mesurer:

- l'activité locomotrice : déterminée par le nombre de coupures des faisceaux I.R.
- le nombre d'appuis sur la pédale active et sur la pédale inactive.
- l'activité manipulative totale qui correspond à l'ensemble des appuis actifs et inactifs.
- la discrimination entre les appuis actifs et inactifs.

C. Stratégies comportementales

Les études antérieures (Desor et coll., '80 , Deviterne et coll., '88) ont montré qu'il existe 3 types de stratégies : types comportementaux (Fig. 3) :

* Rats discriminants à stratégie cumulative :

Les rats réalisent rapidement une discrimination entre la pédale active et la pédale inactive ; ils abandonnent l'usage de celle-ci au profit d'appuis prolongés sur la pédale active et cumulent de longues périodes d'obscurité continues.

* Rats discriminants à stratégie non cumulative :

Ces animaux, comme ceux précédemment, réalisent rapidement une discrimination entre les deux pédales mais ne montrent jamais d'appuis prolongés sur la pédale active, les périodes d'obscurité alternent avec des périodes de lumière.

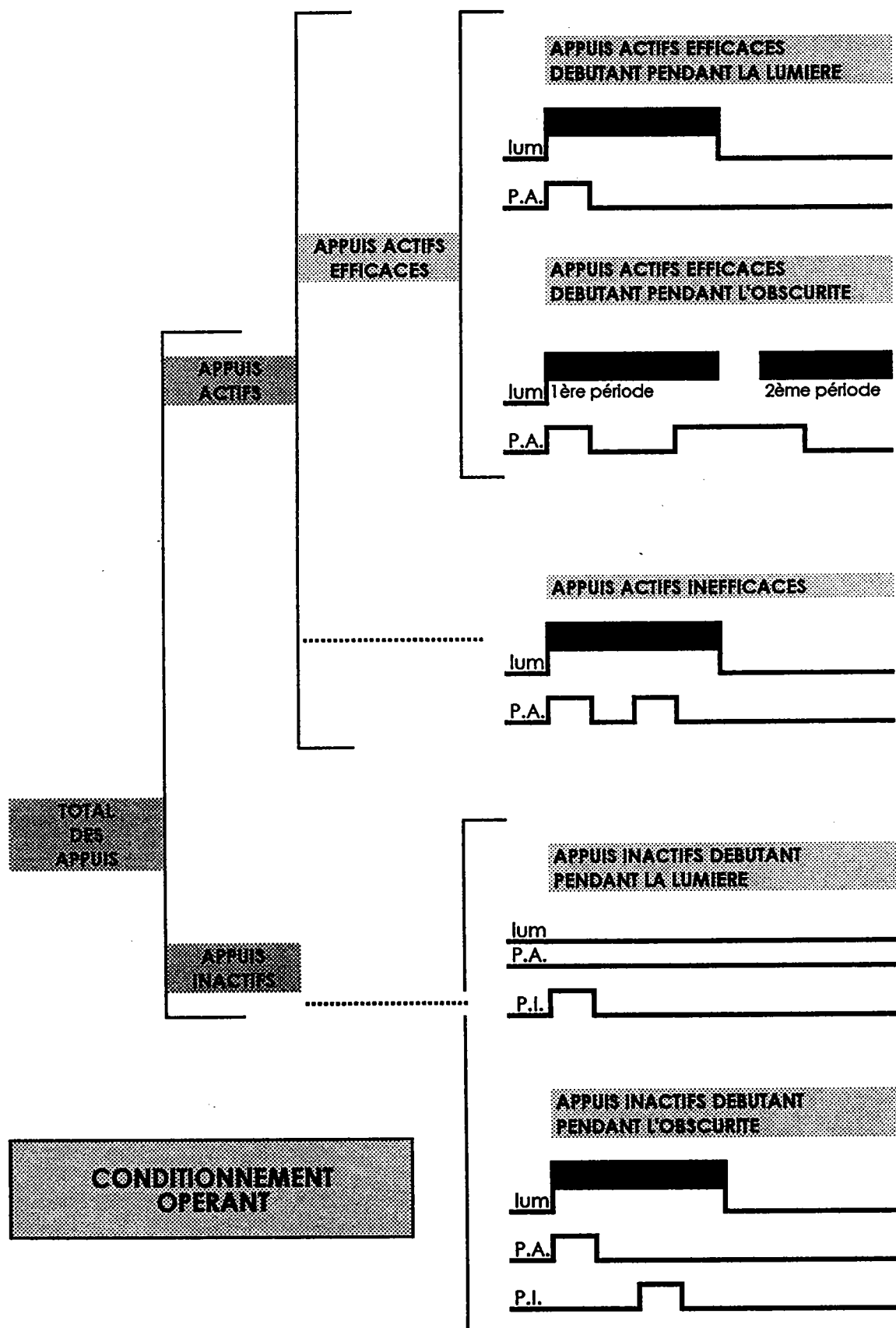
* Rats non discriminants :

Ils réalisent autant d'appuis actifs et d'appuis inactifs, les rats ne discriminent pas l'usage entre les deux pédales.

1.3.3. Tests en apprentissage spatial (labyrinthe radial de Olton)

Cette étude a pour objectif de tester les animaux plus âgés (200 jours postnatal) des quatre lots (Lot T, 1, 2, et 3)

Figure 4. Nomenclature des différents types d'appuis



Cette épreuve fait appel à la mémoire spatiale du rat. Il est admis (Olton et Samuelson, '76) que pour résoudre cette tâche, le rat utilise deux sortes de mémoire :

- une mémoire de référence : elle contient les informations qui restent valables d'une séance à l'autre.
- 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.

Les animaux sont testés à 200±12 jours après leur naissance, les animaux utilisés dans cette expérience correspondent à ceux ayant effectués le test de conditionnement opérant, mais seuls les mâles ont été conservés et subissent ce test.

Le labyrinthe utilisé est constitué de 8 branches, le centre est octogonal et a un diamètre de 40 cm. Les branches sont identiques et les dimensions sont ; 10 cm de large, 80 cm de long et 15 cm de hauteur. L'appareil est clos, le plafond du centre et des branches est fait de plastique transparent amovible. A l'extrémité de chaque branche se trouve une dépression (4cm de diamètre et 1 cm de profondeur) destinée à contenir la nourriture (Fig. 5).

Avant les essais expérimentaux, le niveau pondéral des rats est abaissé à 80% du poids initial par réduction de l'alimentation, favorisant ainsi la recherche de nourriture par les animaux. Les dépressions de chaque branche sont pourvues d'une petite croquette avant de placer l'animal au centre du labyrinthe. Les animaux sont testés successivement pendant 3 jours (périodes P2, P3 et P4), le temps limite du test a été fixé à 15 min. .

Les animaux sont testés après une première période (P1) où l'animal est placé dans le labyrinthe dans les conditions expérimentales.

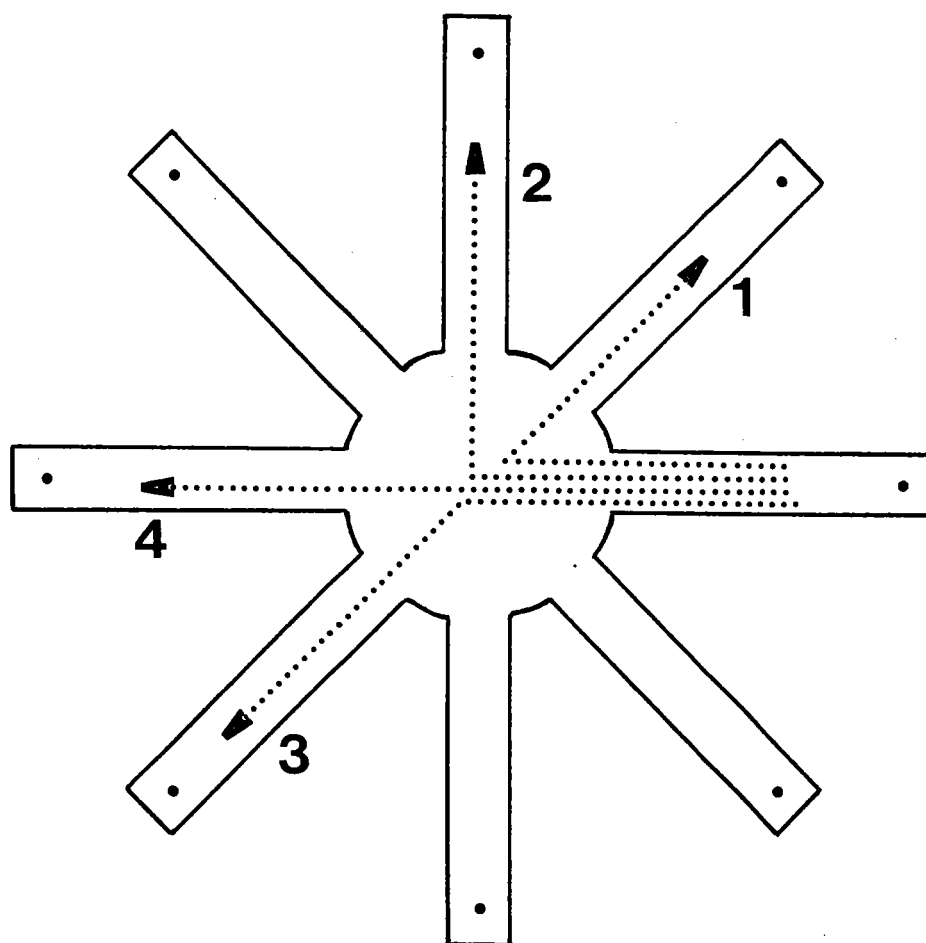
Le rat y séjourne puis en est retiré lorsqu'il a trouvé toutes les boulettes de nourriture ou au terme des 15 min en cas d'insuccès.

Chaque jour, les animaux sont testés selon un ordre aléatoire, et les branches du labyrinthe sont essuyées avec un chiffon humide entre le passage de deux animaux.

On considère qu'un rat a visité une branche quand il y a mis les 4 pattes.

APPRENTISSAGE SPATIAL

Figure 5. Labyrinthe radial de Olton



Paramètres étudiés :

- Latence d'entrée dans la première branche
- Temps total correspondant à la réalisation de l'épreuve
- Nombre total de branches visitées
- Moment de la première erreur

Stéréotypie comportementale :

- Stratégies d'élimination
- Type 1, 2, 3 ou 4
- Critère : 3 choix identiques sur les 7 premières entrées

Les paramètres étudiés lors d'une épreuve sont :

Latence d'entrée dans la première branche.

Temps total pour la réalisation de l'épreuve.

Nombre total de branches visitées.

Moment de la première erreur.

Des études antérieures réalisées au laboratoire de Biologie du Comportement de Nancy et les travaux réalisés par V. Bernuzzi ('88) montrent que le labyrinthe n'est pas exploré au hasard par l'animal. Le rat adopte une "stratégie préférentielle" (dite de type 1, 2, 3 ou 4) pour éliminer les branches visitées du labyrinthe (Fig. 5).

La "stratégie préférentielle" a été déterminée sur les huit premiers essais (soit sur les 7 premiers choix) en comptant le nombre de fois que chaque écart a été choisi. Le résultat est exprimé en pourcentage, et nous avons admis qu'une stratégie préférentielle existe chez un rat si celui-ci a choisi au moins trois fois sur sept le même écart (>42%).

1.4. Techniques et protocoles des dosages réalisés chez le jeune rat ou la mère au 21^{ème} jour postnatal.

Les mesures sont réalisées au moment du sevrage (21^{ème} jour post-natal) chez les mères et les jeunes rats qui ne sont pas utilisés dans les tests de conditionnement opérant. Un jeune rat de chaque portée est prélevé au hasard en vue des analyses chimiques.

1.4.1. Prélèvements des échantillons biologiques.

A. Sang

Après décapitation de l'animal anesthésié (mères et jeunes), le sang est directement recueilli dans des tubes en polyéthylène héparinés.

Le plasma recueilli après une centrifugation de 10 min., à 900 g, est conservé au froid (+4°C) en vue des dosages d'aluminium.

B. Organes

Le cerveau, le foie et les reins des jeunes rats sont prélevés au 21 ème jour en vue de mesures pondérales.

1.4.2. Dosages

A. Détermination de la teneur en aluminium dans le plasma et les organes.

cf protocole général

B. Détermination de la teneur en protéines dans le foie.

cf protocole général

2. RESULTATS

Les femelles menant une gestation à terme sont ainsi réparties :

Lot T : 10 ; Lot 1 : 10 ; Lot 2 : 9 ; Lot 3 : 8

Les femelles n'ayant pas mis bas sont autopsiées trois jours après la date théorique de mise bas, les observations réalisées n'ont pu révéler l'existence de résorptions pour aucune femelle. L'absence de gestation serait donc directement liée à l'absence de fécondation.

Les portées utilisées dans l'étude comportementale comporteront au moins huit jeunes ; ceci afin de réduire les variations du nombre de jeunes entre les portées et pouvoir les comparer.

Nombre de portées ayant au moins huit jeunes :

Lot T : 9 ; Lot 1 : 9 ; Lot 2 : 7 ; Lot 3 : 6

2.1. Mères

2.1.1. Evaluation des quantités d'aluminium ingérées.

L'évaluation des quantités d'aluminium ingérées par les rates est donnée dans le tableau 2. Ces mesures n'ont pas été réalisées pour l'ensemble des animaux mais sur un échantillonnage représentatif. La dose de traitement théorique est de 400 mg Al/kg/j., les quantités d'aluminium ingérées ont été estimées au cours des différentes périodes pour l'ensemble des femelles traitées. Il apparaît que la quantité évaluée est 25% inférieure à la dose théorique, soit une quantité réelle ingérée de 300 mg/kg/j.

Tableau 2: Evaluation des quantités d'aluminium ingérées (mg Al/kg/j) par les rates au cours des différentes périodes de la gestation

	Semaine		
	1	2	3
Lot 1 (5)	310 ± 58	"	"
Lot 2 (6)	306 ± 53	301 ± 45	"
Lot 3 (6)	310 ± 44	311 ± 52	314 ± 45

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type

Entre parenthèses : nombre de femelles

2.1.2. Evaluation des consommations alimentaires.

Les quantités de nourriture et de boisson ingérées quotidiennement par les rates ne semblent pas perturbées par la prise orale du lactate d'aluminium, à l'exception du Groupe 3 au 20ème jour de la gestation: dans ce cas, la quantité de nourriture est significativement diminuée (23%, $p < 0.05$ vs. témoins) (Figure 6).

2.1.3. Evolution pondérale au cours de la gestation et de l'allaitement.

Seul le Groupe 3 montre à partir du 16ème jour de la gestation un ralentissement de la prise de poids : correspondant à un déficit de 30% vs. témoin ($p < 0.05$) (Fig. 7).

Figure 6. Consommation de nourriture pendant les périodes de gestation et de lactation par les femelles

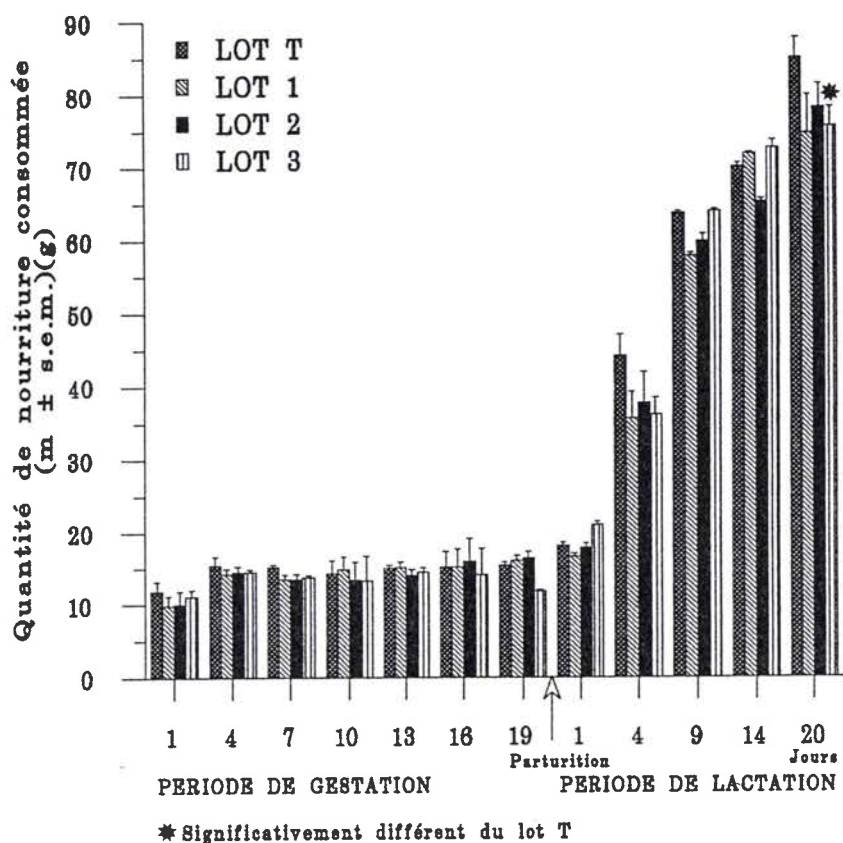
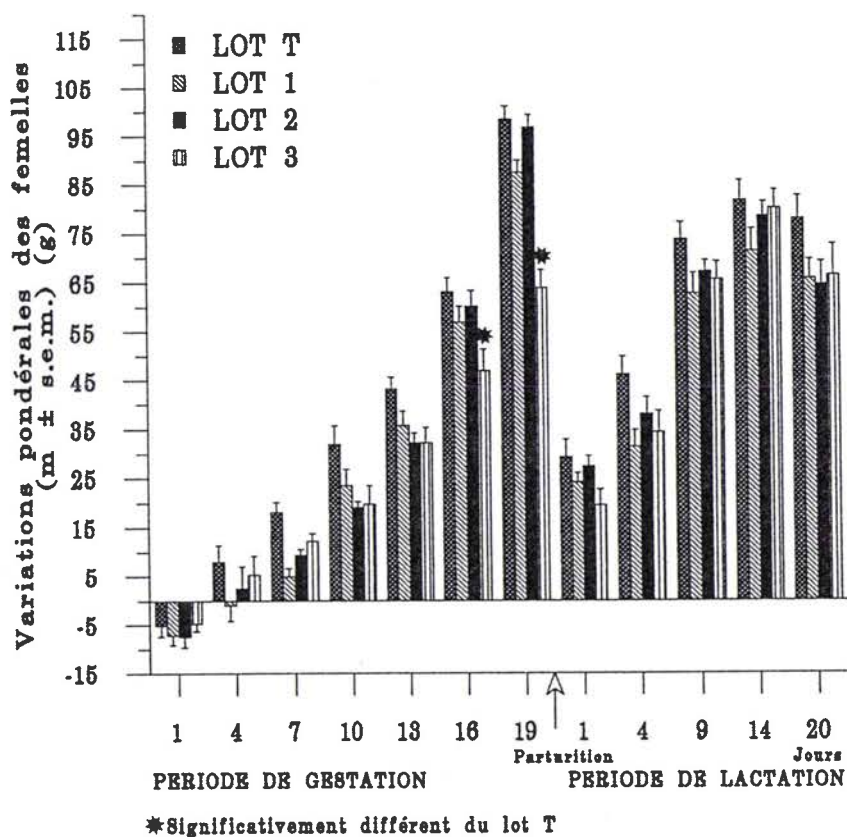


Figure 7. Evolution des prises pondérales chez les femelles pendant les périodes de gestation et de lactation



Toutefois, l'ensemble des animaux présente une perte pondérale au cours des 72 heures qui suivent le début du traitement.

Cette diminution peut être corrélée à de nouvelles conditions de vie imposées à l'animal (type de cage, isolement, consistance de la nourriture,..). Les prises de poids des animaux du lot T semblent supérieures comparées aux données obtenues auprès du centre d'élevage (Iffa-Crédo). Ce phénomène serait lié à l'enrichissement lipidique de la nourriture (huile d'arachide).

2.2. Jeunes

2.2.1. Taille des portées à la naissance.

Le nombre moyen de jeunes par portée ne diffère pas significativement entre les groupes (Tableau 3).

Tableau 3
Nombre moyen de jeunes par portée

	Nombre moyen de jeunes par portée
Témoins	12.7 ± 2.7 (10)
Lot 1	11.8 ± 3.2 (10)
Lot 2	11.3 ± 4.4 (9)
Lot 3	10.3 ± 3.2 (8)

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type
Entre parenthèses : nombre de portées

2.2.2. Mortalité des jeunes avant le sevrage.

Le traitement aluminique des femelles durant les trois périodes de la gestation n'entraîne pas de différence significative quant au taux de mortalité des jeunes du 1er au 21ème jour post-natal, vs témoins (Tab. 4).

Tableau 4 Taux de mortalité des jeunes avant le sevrage

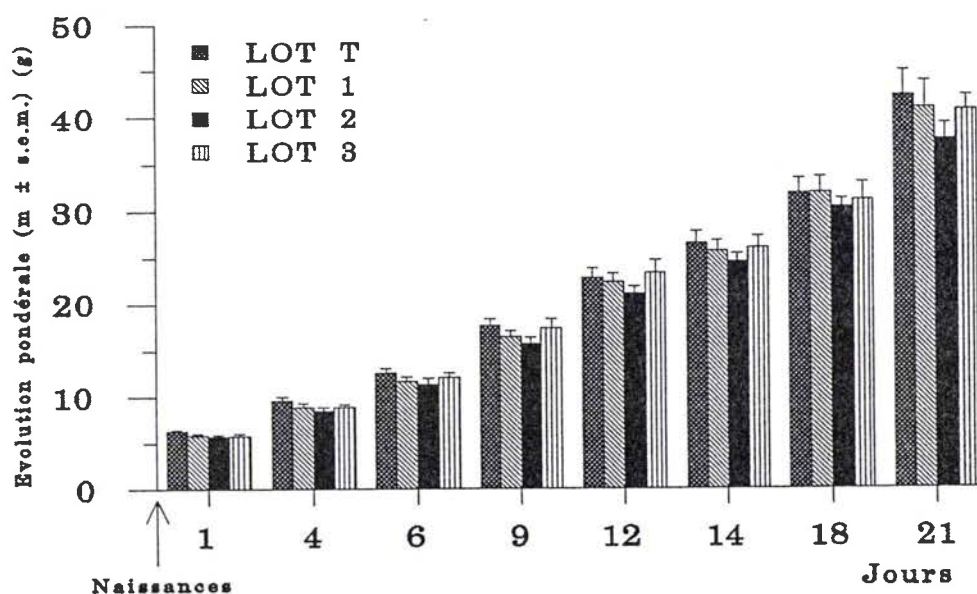
	Taux de mortalité avant le sevrage (%)
Témoins	2.4 (10)
Lot 1	5.1 (10)
Lot 2	6.9 (9)
Lot 3	3.7 (8)

Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type, entre parenthèses : nombre de portées

2.2.3. Evolution pondérale.

L'évolution pondérale des jeunes qui survivent jusqu'au 21^{ème} jour est présentée dans la figure 8. L'analyse des résultats quotidiens du 1^{er} au 21^{ème} jour ne montre pas de différence significative entre les quatre groupes.

Figure 8. Prise pondérale des jeunes rats



2.2.4. Développement neuromoteur .

L'ensemble des résultats relatifs aux tests de développement neuro-moteur sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5. Développement neuromoteur des jeunes rats survivants

Tests	Lots			
	T	1	2	3
Retournement a	8.0 (6.68-10.21)	11.78 (9.11-14.15)	9.80 (7.64-13.60)	10.73 (6.38-13.70)
Agrippement b	79.64 (73.93-83.64)	74.33 (67.53-82.50)	69.33 (65.00-84.54)	77.08 (69.61-83.00)
Antigravitaire c	17.38 (13.07-22.44)	23.50 (15.70-32.03)	35.93* (22.67-39.09)	23.00* (18.50-34.23)
Suspension d	15.78 (12.37-20.60)	16.21 (11.11-22.82)	13.73 (10.00-16.67)	15.04 (11.91-21.70)
Coordination locomotrice e				
Temps de latence ^o	16.00 (13.90-19.19)	17.57 (15.09-25.16)	20.12 (17.13-22.45)	17.72 (16.33-21.20)
Temps d'ascension ^o	21.98 (15.93-24.92)	41.73 (18.24-63.20)	32.87 (25.13-48.36)	26.95 (17.84-38.82)
Nombre de chutes ^{oo}	0.28 (0.16-0.68)	0.43 (0.09-2.00)	0.75 (0.07-1.00)	0.93 (0.58-1.61)
Temps total ^o	40.00 (37.85-42.75)	60.33* (46.67-96.31)	58.42* (53.07-71.73)	59.02* (43.60-83.54)

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QS et QI

a Temps (secondes) nécessaire à retrouver la position dorso-ventrale normale

b Angle (degrés) de chute

c Temps (secondes) nécessaire afin de retrouver la position initiale

d Temps (secondes) de suspension

e Temps^o (secondes) ou Nombre de chutes^{oo}

* Significativement différent du Lot T (p<0.05, test de Mann et Whitney)

A. Test de retournement

Il n'existe pas de différence significative entre les quatre groupes pour ce test réalisé au 4ème jour ($H=3.78$, 3 ddl, N.S., Test Kruskal-Wallis).

B. Test d'agrippement

L'analyse des résultats ne montre pas de différence quant au pourcentage de réussite (passage à la verticale) et à l'angle de chute entre les groupes ($H=1.89$, 3 ddl, N.S., test de Kruskal-Wallis).

C. Test de réaction antigravitaire

Le temps nécessaire à accomplir une rotation de 180° afin de se retrouver à la position initiale est différent selon les groupes ($H=7.47$, 3 ddl, test de Kruskal-Wallis, $p<.10$). Le test de Mann-Whitney montre des différences significatives entre le Groupe Témoin et les Groupes 2 et 3 ($U=7$, $p<0.01$; $U=12$, $p<0.05$, respectivement). Le test de Mann et Whitney ne montre pas de différences entre les Groupes 2 et 3.

D. Test de suspension

Il n'apparaît pas de différence significative entre les quatre groupes ($H=2.21$, 3 ddl, N.S., test de Kruskal-Wallis).

E. Test de coordination locomotrice

Le temps total pour accomplir cette épreuve est significativement différent entre les quatre groupes ($H=9.43$, 3 ddl, $p<0.05$, test de Kruskal-Wallis).

Le test de Mann-Whitney montre des différences significatives entre le groupe Témoin et les Groupes 1, 2 et 3 ($U=12$, $p<0.01$; $U=6$, $P<0.01$, et $U=11$, $p<0.05$, respectivement). Il n'apparaît pas de différences significatives entre les trois groupes traités.

Les temps de latence et d'ascension, ainsi que le nombre de chutes ne montrent pas de différences significatives pour ces variables, entre les quatre groupes.

2.2.5. Conditionnement opérant.

Le poids des animaux au 65ème jour ne diffère pas significativement entre les quatre groupes, les valeurs moyennes (moyenne±écart-type) (g) sont, respectivement, 207±38, 184±29, 227±35, 216±38 pour les témoins et les groupes 1, 2, 3. Le nombre d'animaux est de 26 rats (13 mâles et 13 femelles) par groupe.

La répartition des rats selon la stratégie comportementale ne diffère pas significativement entre les quatre groupes; $\chi^2=12.24$, 6 ddl, N.S.

Tableau 6a

Répartition des stratégies comportementales lors du test de conditionnement opérant (rats âgés de 65 j)

	Lots			
	Témoin	1	2	3
Groupe non discriminant	18	12	13	17
Groupe discriminant simple	8	8	11	8
Groupe cumulard	0	6	2	1

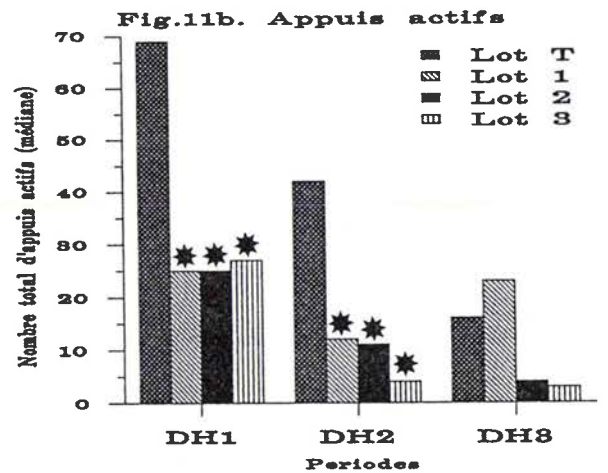
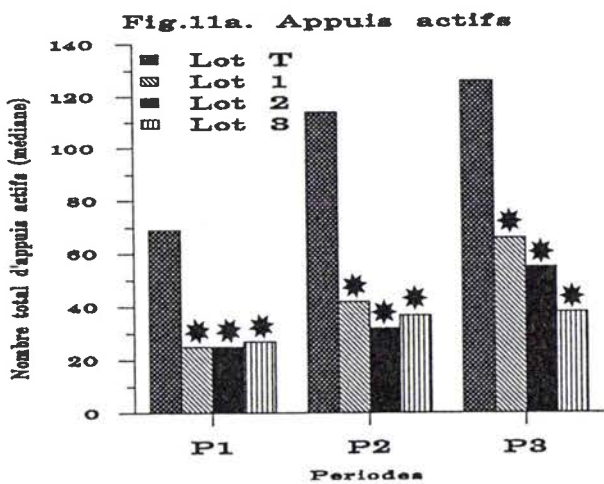
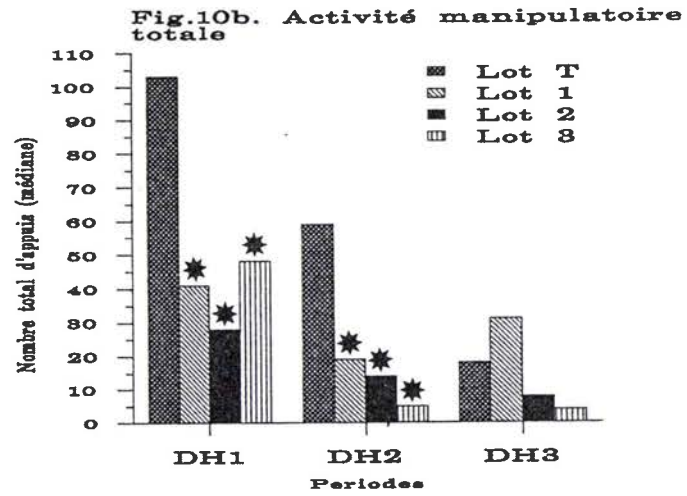
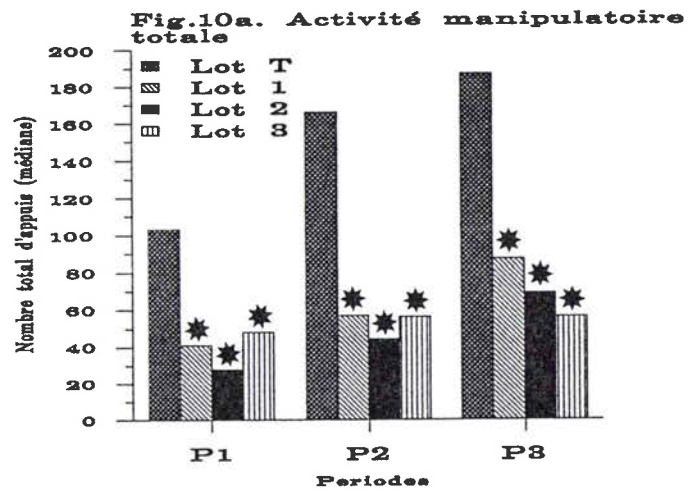
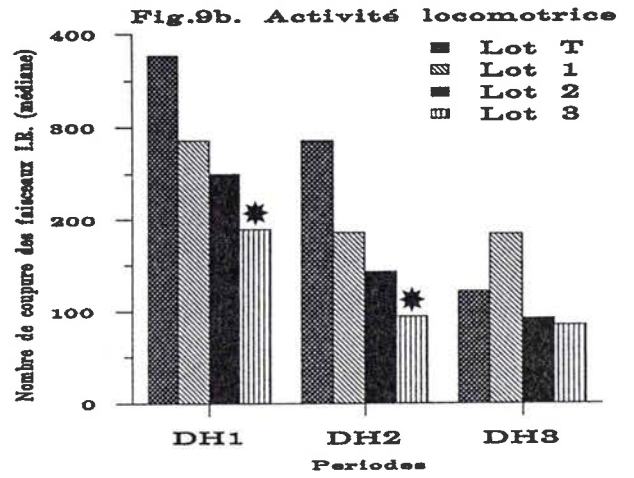
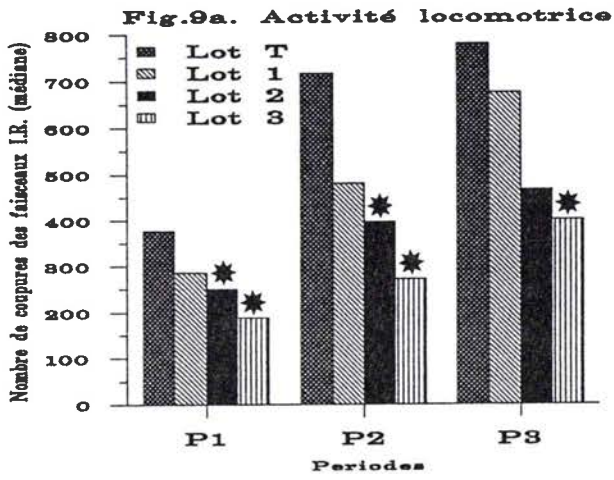
Résultats exprimés en nombre de rats

Les résultats des tests de conditionnement opérant ont été analysés à partir des données des rats discriminants simples. Les analyses à partir des données issues des rats cumulards n'ont pu être réalisées car leur nombre était trop restreint, mais associés aux rats discriminants ces rats cumulards perturbaient les proportions entre les différents lots.

L'ensemble des résultats et des tests statistiques est donné en Annexe 1.

A. Activité locomotrice

L'activité locomotrice déterminée par le nombre total de franchissements des faisceaux infrarouge est généralement inférieur dans les lots traités vs. témoins ; l'analyse statistique montre une hétérogénéité des performances obtenues dans les quatre groupes (Fig. 9a) au cours des trois périodes cumulées (P1,P2 et P3) par le test de Kruskal-Wallis.



*Significativement différent du Lot T ($p < 0.05$)

Le test de Mann-Whitney montre une différence significative pour le Groupe 3 vs. témoins au cours des trois périodes.

L'analyse des données correspondantes aux trois périodes (DH1, DH2 et DH3) indique l'existence d'une hétérogénéité des quatre groupes pendant les deux premières périodes. Le test de Mann-Whitney révèle pendant la première et la deuxième période une différence significative entre le Groupe témoin et le Groupe 3 (Fig. 9b).

B. Nombre total d'appuis (activité manipulative totale)

Le nombre total d'appuis montre une hétérogénéité dans les 4 groupes pendant les trois périodes cumulées (P1, P2 et P3) par le test de Kruskal-Wallis. Durant ces périodes cumulées, le test de Mann-Whitney montre une différence significative entre les groupes 1, 2, 3 et les témoins. Il n'apparaît pas de différence significative entre les trois groupes traités (Fig. 10a).

Durant la première et la deuxième période (DH1 et DH2), le test de Kruskal-Wallis indique une hétérogénéité des résultats entre les quatre groupes. Durant la troisième période (DH3), les performances entre les quatre groupes ne sont pas significativement différentes. Pendant la première et la deuxième période, le test de Mann et Whitney montre des différences significatives entre le groupe témoin vs groupes 1, 2 et 3. Aucune différence significative n'est décelée entre les trois groupes traités (Fig. 10b).

C. Nombre d'appuis actifs

Le nombre d'appuis actifs parmi les quatre groupes est hétérogène au cours des trois périodes cumulées (P1, P2 et P3) (test de Kruskal-Wallis). Le test de Mann-Whitney montre une différence significative entre les groupes 1, 2, 3 et les témoins pour ces mêmes périodes. Les résultats ne diffèrent pas entre les trois groupes traités (Fig. 11a).

Il existe une hétérogénéité des résultats entre les quatre groupes, durant les deux premières périodes (DH1 et DH2). Le test de Mann et Whitney montre une différence significative entre les groupes 1, 2 et 3 vs groupe témoin au cours des périodes DH1 et DH2. Les résultats ne diffèrent pas entre les trois groupes traités (Fig. 11b).

Fig.12. Appuis inactifs

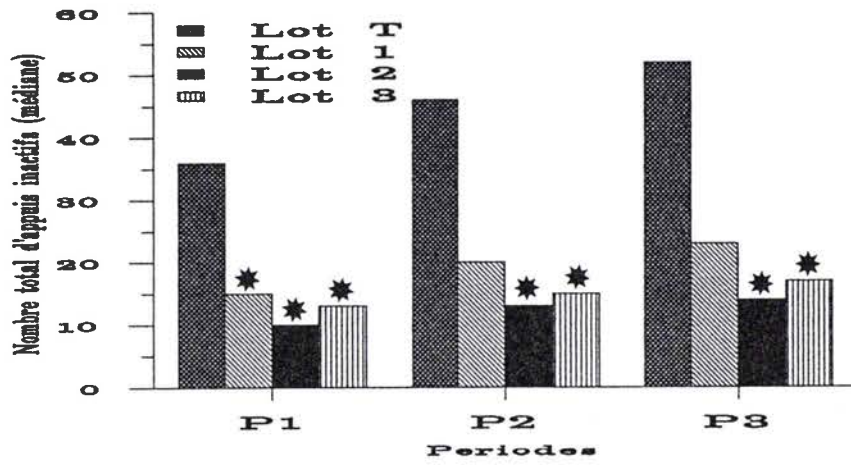


Fig.13. Périodes d'obscurité

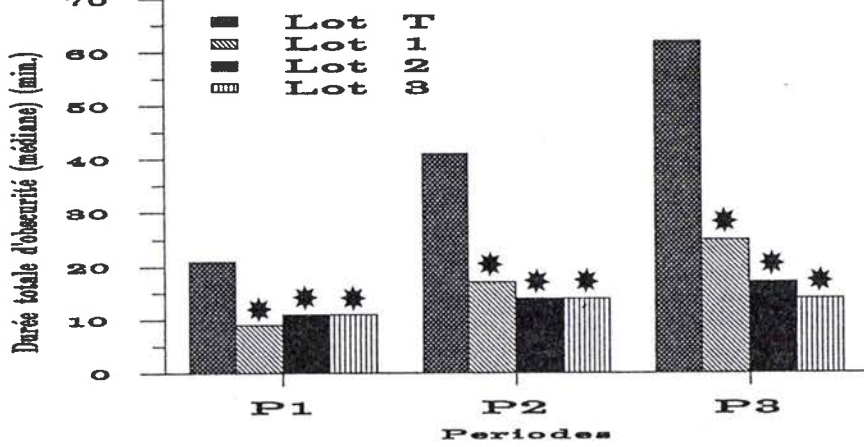
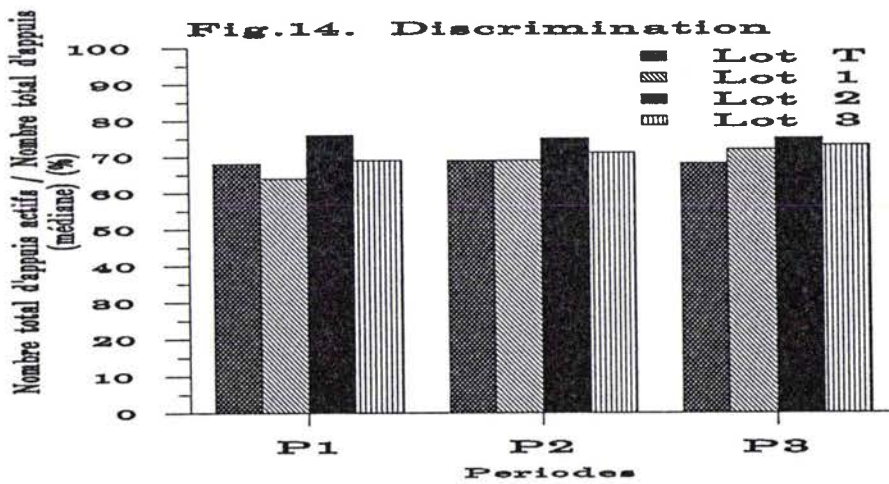


Fig.14. Discrimination



*Significativement différent du Lot T ($p < 0.05$)

D. Nombre d'appuis inactifs

Tout comme le nombre d'appuis actifs, le nombre d'appuis inactifs (Fig. 12) est significativement supérieur chez les animaux du lot T, comparé aux trois autres lots, et ceci pour les trois périodes (P1, P2 et P3) (test de Mann et Whitney). Les résultats ne diffèrent pas entre les trois groupes traités.

E. Période d'obscurité

Au cours des trois périodes (P1, P2 et P3), la durée de la période totale d'obscurité (Fig. 13) est hétérogène parmi les quatre groupes (test de Kruskal-Wallis). La période d'obscurité est significativement plus longue chez les animaux du lot témoin (test de Mann et Whitney) comparée aux groupes 1, 2 et 3, pour ces trois périodes. Les résultats ne diffèrent pas entre les trois groupes traités.

F. Discrimination

L'étude de discrimination (Fig. 14) ne montre pas d'hétérogénéité dans les 4 groupes pendant les trois périodes (P1, P2 et P3) (test de Kruskal-Wallis).

2.2.6 Apprentissage spatial.

Les animaux utilisés dans cette étude correspondent aux rats mâles ayant déjà réalisés le test de conditionnement opérant.

L'effectif de rats par lot est de 13 dans cette expérimentation. Les résultats sont donnés par périodes (P1, P2 et P3) qui correspondent aux trois jours successifs de passage dans le labyrinthe, la phase initiale (P0) du premier jour correspond à la phase d'habituation des animaux.

L'ensemble des résultats et des tests statistiques est donné en Annexe 2.

A. Temps de latence

Le temps de latence avant la première entrée (Fig. 15) ne montre pas d'hétérogénéité dans les 4 groupes pendant les trois périodes (test de Kruskal-Wallis). Ce temps de latence est sensiblement augmenté au cours de la troisième période, pour l'ensemble des lots.

B. Temps total

Le temps total de réalisation du test (Fig. 16) parmi les quatre groupes est hétérogène au cours des trois périodes (test de Kruskal-Wallis). Le test de Mann-Whitney montre une différence significative entre les groupes 1, 2, 3 et les témoins pour ces mêmes périodes. Les résultats ne diffèrent pas entre les trois groupes traités (à l'exception de la deuxième période où le temps est significativement supérieur pour le groupe 2 vs groupes 1 et 3). Il apparaît que les témoins réalisent le test plus rapidement que les animaux des lots 1, 2 et 3.

C. Nombre total de branches visitées

Le nombre total de branches visitées (une branche est visitée quand l'animal y a placé ses quatre pattes) ne montre pas d'hétérogénéité dans les 4 groupes pendant les trois périodes (test de Kruskal-Wallis) (Fig. 17). Toutefois, le nombre total de branches visitées est sensiblement inférieur au cours de la troisième période, pour l'ensemble des lots.

D. Moment de la première erreur

Le moment de la première erreur (Fig. 18) déterminé par le retour de l'animal dans une branche déjà visitée montre une hétérogénéité des performances obtenues dans les quatre groupes au cours des trois périodes par le test de Kruskal-Wallis. Le test de Mann-Whitney montre une différence significative pour le Groupe 3 vs. témoins au cours des trois périodes et pour le Groupe 2 vs. témoins au cours des périodes 2 et 3. Les résultats diffèrent significativement entre les lots 1 et 3 au cours des trois périodes, et entre les lots 2 et 3 au cours de la deuxième période.

Fig.15. Temps de latence précédant la première entrée

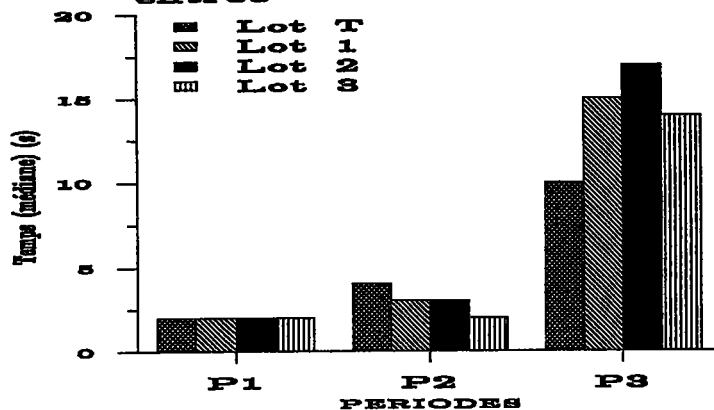


Fig.16. Temps total

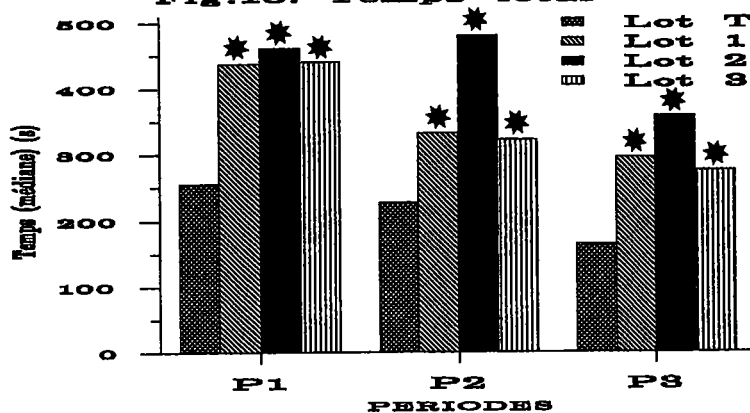


Fig.17. Nombre total de branches visitées

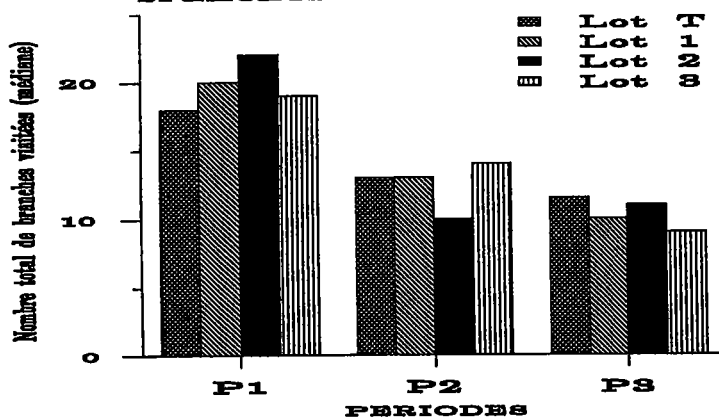
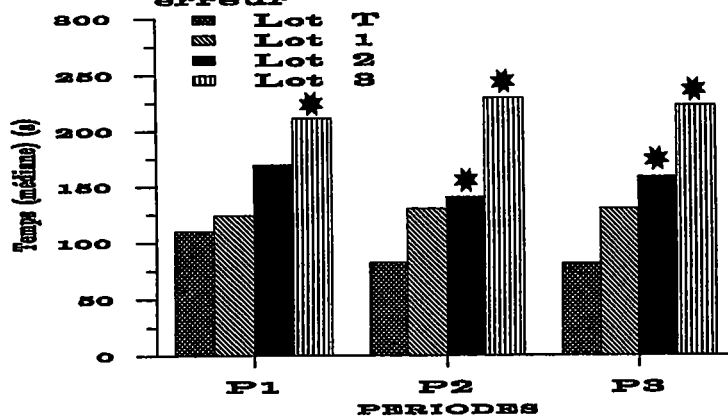


Fig.18. Moment de la première erreur



* Significativement différent du Lot T ($p < 0.05$)

E. Stratégies d'élimination

Le tableau 6b indique pour chaque lot et pour chaque période (P2, P3 et P4), les proportions de rats qui ont choisis la stratégie de type 1, par opposition aux types 2, 3 et 4 qui sont considérés ensemble.

Tableau 6b
Répartition des rats selon la "stratégie d'élimination"

		Lot témoin		Lot 1		Lot 2		Lot 3	
		N	%	N	%	N	%	N	%
P2	Str.1.	2	15.3	4	30.8	2	15.3	1	7.7
	Str.234	9	69.2	8	61.5	7	53.8	10	76.9
P3	Str.1	2	15.3	3	23.0	4	30.8	2	15.3
	Str.234	7	53.8	6	46.2	7	53.8	9	69.2
P4	Str.1	3	23.0	2	15.3	2	15.3	4	30.8
	Str.234	7	53.8	6	46.2	8	61.5	8	61.5

N: nombre de rats ayant choisi un type de stratégie : 1 ou 234

% : N en % par rapport à l'effectif du lot (13 rats par lot)

La répartition des rats selon la stratégie comportementale ne diffère pas entre les quatre groupes et ceci à aucun passage ; $\chi^2=3.71$, 6 ddl, N.S. (stratégie de type 1), $\chi^2=0.51$, 6 ddl, N.S. (stratégies de type 234).

2.2.7. Mesures et dosages réalisés chez le jeune rat et la mère au 21ème jour postnatal.

A. Mesures pondérales des principaux organes

Les poids frais des différents organes chez les jeunes rats âgés de 21 jours sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7
Mesures pondérales des différents organes chez les jeunes rats de 21J

	Cerveau	Foie	Reins
Témoins (9)	1.013±0.042	1.326±0.191	0.401±0.052
Lot 1 (9)	1.051±0.049	1.700±0.239	0.461±0.070
Lot 2 (7)	0.987±0.039	1.569±0.343	0.445±0.095
Lot 3 (6)	1.035±0.034	1.918±0.118*	0.511±0.049*

Résultats exprimés en moyenne±écart-type

Entre parenthèses : nombre de jeunes

* significativement différent des Témoins (P<0.05)

Il n'existe pas de différence significative concernant le poids corporel des jeunes rats âgés de 21 jours, toutefois la mesure pondérale du foie et des reins indique qu'il existe une augmentation du poids du foie et des reins chez les animaux du Lot 3 comparés aux témoins.

L'indice de cholestase (rapport de la masse du foie à la masse corporelle) qui est calculé pour le lot témoin et le lot 3 (0.038 et 0.042, respectivement) ne diffère pas significativement entre les deux groupes.

B. Dosages chimiques et biochimiques

1. Dosage d'aluminium

Il n'existe pas de différences significatives quant à la teneur d'aluminium dans le plasma sanguin des mères entre les différents lots.

Les teneurs moyennes et les écarts types sont respectivement pour les Groupes T, 1, 2 et 3 : 15±4, 14±5, 12±6 et 15±3.

Chez les jeunes rats, l'aluminium plasmatique dont les teneurs sont toutes inférieures à 15µAl/l, ne diffère pas significativement entre les lots.

Dans les organes des jeunes (foie, rate et reins), l'aluminium ne se trouve qu'à l'état de traces (<1µg/g) et les teneurs aluminiques ne diffèrent pas significativement entre les lots.

2. Dosage de protéines

Les dosages de protéines réalisés chez les jeunes rats sont indiqués dans le tableau 8.

Tableau 8

Teneurs en protéines (mg/g de poids frais) dans le cerveau et le foie des jeunes rats âgés de 21 jours.

	Cerveau	Foie
Témoins (9)	92.125±5.476	154.732±6.801
Lot 3 (6)	91.230±3.733	161.200±7.858

Résultats exprimés en moyenne-écart-type

Entre parenthèses : nombre de jeunes

* significativement différent des Témoins (P<0.05)

Les teneurs trouvées au niveau cérébral sont conformes aux données littéraires (Marks, '75).

Il n'existe pas de différences significatives quant à la teneur des protéines des organes étudiés entre le lot témoin et le lot 3, les déterminations dans les deux autres lots n'ont donc pas été réalisées.

Les teneurs en protéines (mg) exprimées par g de foie et pour 100 g de poids corporel sont de 458.5 (lot T) et 379.9 (lot 3), et sont significativement différentes (p<0.01) entre ces deux groupes.

CONCLUSION ET DISCUSSION

Les résultats obtenus sont en accord avec les travaux préalables (Bernuzzi et coll., '89a), montrant une diminution pondérale des femelles traitées par le lactate d'aluminium (400mg/kg/jour) durant les derniers jours de la gestation. Dans ce travail, la perte de poids observée seulement dans le groupe 3 est attribuée à une sous nutrition à partir du 19ème jour de la gestation, la quantité de nourriture ingérée étant significativement inférieure.

Cette observation peut être expliquée par un dérèglement de l'absorption intestinale : les composés aluminiques sont connus pour inhiber la mobilité gastro-intestinale (Hava et Hurwitz, '73) et ralentir la vidange gastrique chez l'Homme et le Rat (Hurwitz et coll., '76).

L'intoxication des rates pendant les trois périodes de la gestation n'a pas de conséquences significatives sur le nombre de jeunes par portée, au moment des naissances. La mortalité postnatale et l'évolution pondérale des jeunes ne sont pas significativement différentes entre les 4 groupes. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par Bernuzzi et coll. ('89a) qui montraient qu'un traitement des femelles par le lactate d'aluminium (400 mg Al/kg/j) pendant toute la gestation entraînait une augmentation de la mortalité postnatale de 30.6% et une réduction de l'évolution pondérale chez les jeunes issus de ces mères traitées. Les caractéristiques environnementales peuvent expliquer ces résultats différents. En effet, les femelles lors de ces expériences ont été placées dans des cages semi-fermées en plastique et reçoivent du coton destiné à la construction des nids, ce qui n'avait pas été réalisé lors des expériences précédentes. La femelle et les jeunes se trouvent alors dans des conditions de protection supérieures. Déjà Yamaguchi et coll. ('84) avaient montré que la toxicité du méthylmercure chez le Rat pouvait dépendre des conditions de température. Ainsi, une température basse (11°C) entraînait une forte augmentation de la mortalité des animaux. Korda et Komorowska ('87) démontrèrent que la survie de jeunes rats était liée au degré et à la constance de la température corporelle.

L'homogénéité pondérale des jeunes rats entre les différents groupes est importante pour la réalisation des tests de comportement. Dans cette étude, l'évolution pondérale des jeunes n'est pas différente entre les groupes, et il n'existe pas de différences significatives entre les quatre groupes quant aux performances obtenues aux tests de retournement, d'agrippement et de suspension. Au contraire, le retard pondéral observé au cours de la première semaine chez les jeunes au cours de l'étude précédente (Bernuzzi et coll., '89a) peut expliquer les performances inférieures des jeunes au cours des tests de retournement et d'agrippement. Norton et Kimler ('87) ont démontré que le test d'antigravitation était le plus approprié pour déceler d'éventuels dommages cérébraux. Ainsi, nos résultats montrent qu'un traitement oral des mères par l'aluminium, au cours des deux premières semaines de la gestation, entraîne une diminution des performances obtenues par les jeunes pour ce test.

Ces résultats sont en concordance avec les travaux de Norton et Kimmler ('87) qui démontrent que la période critique pour ce test se situe après la première semaine de gestation (du 11ème au 17ème jour), et ce déficit est corrélé à une diminution de l'épaisseur de la couche V du cortex sensori-moteur.

Le test d'antigravitation n'avait pas montré de différences entre les jeunes issus de mères traitées par 400mg Al/kg/jour et les témoins (Bernuzzi et coll., '89a). Cette observation peut être expliquée par le fort taux de mortalité (30.6%) qui éliminait les animaux les plus atteints.

Les performances obtenues au cours du test de coordination locomotrice diffèrent significativement entre les groupes 1, 2, 3 et les témoins. Ce test est le plus discriminant car le degré de difficulté est le plus important, il nécessite à la fois un bon développement musculaire et une parfaite coordination locomotrice. Le test de conditionnement opérant montre une différence significative entre les groupes 1, 2, 3 et les témoins, mais il n'apparaît pas, ou peu, de différences entre les groupes traités. L'activité manipulatoire totale, le nombre d'appuis actifs et l'activité locomotrice montrent que les performances des rats sont significativement différentes entre les groupes 1, 2, 3 et les témoins, au cours des deux premières demi-heures de test (DH1 et DH2). Les résultats ne sont plus significativement différents entre les animaux pendant la dernière période (DH3). En fait l'activité des animaux diminue au cours du temps, et le test s'avère moins sensible au cours de la période DH3.

Les tests d'apprentissage spatial (labyrinthe de Olton) réalisés chez les jeunes rats entre le 6ème et le 7ème mois postnatal montrent une différence significative entre les lots 1, 2, 3 et les témoins, les performances sont significativement différentes entre les groupes traités (1 et 3) quant au moment de la première erreur. Il semblerait que la mobilité des animaux des lots 1, 2, 3 soit inférieure aux témoins.

Ces effets à long terme ont déjà été mis en évidence lors d'intoxications précoces par d'autres métaux. Angell et Weiss ('82) montrèrent que de jeunes rats intoxiqués par un sel d'acétate de plomb montraient des performances inférieures au test de conditionnement opérant réalisé au 59ème jour.

Une exposition prénatale au méthyl mercure induit une diminution des capacités d'apprentissage lors d'un test d'évitement actif chez les jeunes âgés de neuf semaines (Eccles et Annau, '82). Un dysfonctionnement cérébral est observé chez des rats âgés de 5 mois, issus de mères traitées par inhalation pendant la gestation par des concentrations faibles en oxyde de cadmium (Baranski et coll., 84).

En raison de la gamme étendue des effets neurotoxiques, l'utilisation d'une batterie de tests pour évaluer l'effet du sel métallique s'avère indispensable. Les tests de maturation neuromotrice sont de difficulté croissante selon l'âge de l'animal, toutefois certains tests peuvent ne pas être assez sensibles pour révéler des performances différentes entre les groupes d'animaux. Les tests de conditionnement opérant et de Olton révèlent, dans cette étude, une diminution de l'activité locomotrice chez les animaux traités. Cette diminution de l'activité locomotrice est-elle liée à un déficit d'apprentissage ou est-t-elle liée à un effet secondaire qui entraîne un déficit locomoteur ?

Les aluminémies déterminées chez les mères et les jeunes au 21ème jour postnatal sont faibles (<20µg/l) et ne sont pas significativement différentes.

Les mesures effectuées chez le jeune rat montrent une différence significative quant à un impact au niveau hépatique et rénal, révélé par une augmentation pondérale chez les animaux du lot 3. Des mesures d'ADN et de protéines totales auraient pu permettre d'expliquer si cette augmentation pondérale étaient liée à une augmentation des synthèses protéique.

Ainsi, le traitement oral par le lactate d'aluminium au cours de la première semaine de gestation, qui précède les grandes étapes de l'organogenèse, induit des déficits comportementaux à long terme. Cette diminution des performances chez le jeune peut être liée à un effet direct de l'aluminium chez le fœtus et/ou des perturbations métaboliques chez la mère. Des conséquences métaboliques (hépatique et rénal) apparaissent également chez les animaux issus des rates traitées pendant toute la gestation.

CHAPITRE I

DEUXIEME PARTIE

Evolutions des teneurs plasmatiques en Al, Ca et P et des quantités d'Al, Ca et P excrétées dans l'urine chez des rates gestantes traitées par du lactate d'aluminium à différentes périodes de la gestation.

Introduction

Les aliments apportent quotidiennement de très nombreux éléments minéraux dont le calcium et le phosphore inorganique constituent l'apport principal. Dans l'organisme, d'étroites relations unissent le métabolisme du phosphore à celui du calcium et la régulation du métabolisme phosphocalcique est principalement assurée par des facteurs hormonaux et vitaminiques.

L'ingestion d'aluminium conduit à une diminution de l'absorption intestinale du phosphore (Larson et coll., '86) et une augmentation de l'élimination du phosphore dans les fèces (Ondreicka, '66). Cette propriété physico-chimique a conduit à l'utilisation clinique de gels d'alumine administrés par voie orale afin de réguler l'hyperphosphatémie d'insuffisants rénaux chroniques (Spencer et Lender, '79). Ainsi l'excrétion fécale du phosphore est augmentée et s'accompagne d'une diminution de son excrétion urinaire.

Il serait donc intéressant d'étudier les conséquences de l'ingestion aluminique sur le métabolisme du calcium et du phosphore chez un organisme dépourvu de pathologie rénale.

L'objectif de ce travail est d'étudier les conséquences du traitement aluminique chez des rates à différents moments de la gestation sur le métabolisme du calcium et du phosphore. L'autre intérêt de cette étude est la mesure de l'évolution des teneurs aluminiques plasmatiques et les excrétions urinaires d'aluminium au cours de la gestation.

1. Matériel et méthodes

1.1. Animaux et conditions de traitement des femelles gestantes

Les expériences sont réalisées sur des rats Wistar femelles de $224g \pm 13g$. Les femelles nullipares sont après fécondation réparties au hasard en quatre lots : 3 lots traités oralement par le lactate d'aluminium ($400mgAl/kg/j$) pendant la première semaine (Lot 1), les deux premières semaines (Lot 2) ou pendant toute la durée de la gestation (Lot 3). Les animaux du lot témoin (Lot T) reçoivent la nourriture standard. Les femelles fécondées sont placées individuellement dans des cages métalliques ($42 \times 28 \times 24cm$) avant d'être placées dans des cages à métabolisme aux jours 7, 14 ou 19 après la fécondation.

1.2. Techniques et protocoles de dosages

1.2.1. Prélèvements

A. Moment des prélèvements

Le calendrier des prélèvements est indiqué dans la figure 19.

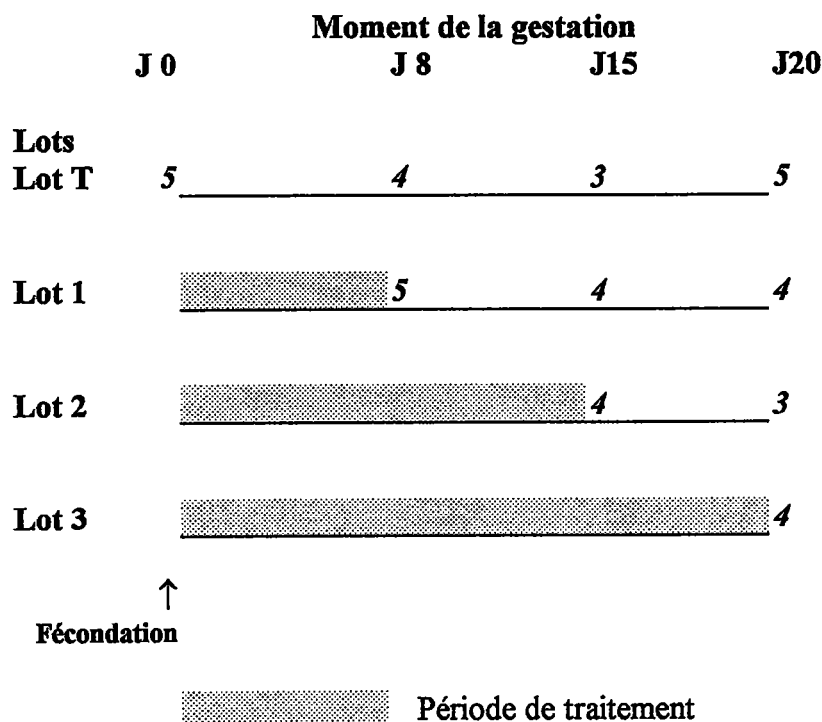
Les prélèvements sont effectués aux jours 8, 15 et 20 de la gestation. Un lot de rates non gestantes permet les déterminations analytiques au jour J0.

Des prélèvements sont réalisées chez des femelles gestantes du lot T aux jours 8, 15 et 20. Des prélèvements aux mêmes dates sont réalisées chez les rates des lots 1, 2, et 3.

Comme les techniques de prélèvement sanguin (au niveau de la queue, ou de la citerne orbitale,...) ne permettent pas d'obtenir un volume de sang suffisant pour réaliser les déterminations chimiques, le prélèvement sera réalisé par ponction cardiaque chez l'animal anesthésié puis sacrifié.

Les déterminations des teneurs chimiques sont réalisées aux jours 0, 8, 15 ou 20 sur des animaux différents pour chaque lot.

Figure 19. Calendrier des prélèvements
(les chiffres en italique indiquent le nombre d'animaux)



B. Prélèvement d'urine

Les femelles sont placées dans les cages à métabolisme, le soir vers 18h, 24 h après la dernière distribution de nourriture et ne reçoivent aucune nourriture afin de ne pas contaminer les urines ; les rates reçoivent de l'eau *ad libitum*.

La totalité des urines émises pendant une période de 24 h est recueillie, car les concentrations des substances excrétées varient au cours du nyctémère. Une verrerie spécifique équipe la cage et permet la séparation des fèces et de l'urine ; celle-ci passe à la sortie de la cage sur filtre (Laurent, Prat-Dumas) qui permet de retenir les différents détritits, avant de s'écouler dans des tubes en polyéthylène préalablement tarés.

Après détermination des quantités urinaires de 24 h, l'urine est séparée en deux fractions :

une fraction destinée aux dosages de calcium et de phosphore est diluée au 1/10 et conservée à 4°C, l'autre aliquote destinée aux dosages aluminiques est acidifiée (100 µl acide / 10 ml urine) par de l'acide nitrique (Suprapur 65°, Merck) et congelé à -20°C.

Les cages à métabolisme avant chaque utilisation sont lavées puis rincées à l'eau supra pure légèrement acidifiée (1ml acide Nitrique Suprapure pour 5 l d'eau), avant un dernier rinçage à l'eau supra pure.

C. Prélèvement de sang

Les animaux sont anesthésiés par une injection i.p. de pentobarbital sodique (50 mg/kg) et sacrifiés 24 heures après leur mise en place dans les cages à métabolisme ; un prélèvement sanguin sera réalisé aux jours 8, 15 et 20 par ponction intracardiaque chez l'animal endormi. Le sang recueilli dans des tubes héparinés est centrifugés à 900 g afin de permettre le prélèvement du plasma surnageant.

Les femelles du Lot 3 sont placées 24 h dans les cages à métabolisme au jour 19, en effet certaines femelles peuvent mettre bas un jour avant la date théorique (21 ème jour)

Les rates sont alors autopsiées afin de vérifier leur gestation, les femelles non gestantes ne sont pas utilisées dans l'étude.

Le dénombrement des foetus est réalisé aux jours 15 et 20, les résorptions sont également comptabilisées.

1.2.2. Dosages

A. Aluminium

Les déterminations aluminiques dans le plasma et l'urine sont réalisées par S.E.A. à D.C.P (Spectra Span V, Beckman).

B. Calcium total

Les dosages sont effectués par une méthode colorimétrique sur les échantillons de plasma et d'urine diluée.

Principe

En milieu alcalin, le calcium forme avec l'O-crésol-phtaleine-complexon un complexe violet dont la coloration est directement proportionnelle à la teneur en calcium de l'essai. La spécificité de la réaction est assurée par l'élimination de l'influence du magnésium par l'hydroxyquinoléine.

Matériel utilisé

- Centrifugeuse Jouan 682
- Spectrophotomètre Uvikon 810, Kontron

Réactifs utilisés

(Test-Combination Calcium. Boehringer)

- Solution standard de calcium (8 mg / 100 ml)
- Tampon amino-2 méthyl-2 propanol (3.5 mM, pH 10.7)
- Réactif chromogène:

- O crésol - phtaleine - complexon	0.16 mM
- hydroxy-8 quinoléine	6.89 mM
- acide chlorhydrique	150 mM

Technique de mesure

Les dosages sont effectués directement dans des cuves d'un volume de 4 ml (1cm de trajet optique) à température ambiante ; dans chaque cuve est introduit (en ml) :

	Témoin	Standard	Essai
Solution de calcium (8 mg/100ml)	-	0.05	-
Plasma hépariné ou urine	-	-	0.05
Eau	0.05	-	-
Tampon	1	1	1
Chromogène	1	1	1

Les cuves sont agitées. Après 15 min. d'attente les densités optiques des échantillons sont lues à 570 nm.

La concentration (C) en calcium de l'échantillon est donnée par la relation :

$$C \text{ (mg/l)} = 80 \times d \times (\text{DO essai} / \text{DO standard})$$

d = coefficient de dilution de l'échantillon

Remarque:

Si les échantillons ont une coloration propre très intense (Hémoglobinémie, bilirubinémie), alors les dosages sont effectués comme précédemment, puis on ajoute une goutte d'EDTA au tube témoin et au tube essai. Après décoloration, la DO du tubes essai-EDTA est lue par rapport au tube témoin-EDTA. La DO du tube essai-EDTA est soustrait de la DO du tube essai et ce résultat est alors utilisé dans le calcul de concentration en calcium.

B. Phosphore inorganique

Les dosages de phosphore inorganique sont effectués par une méthode colorimétrique sur des échantillons de plasma hépariné et d'urine diluée.

*** Principe**

En milieu acide nitrique, les phosphates forment avec le molybdate et le vanadate un complexe coloré jaune. L'intensité de la coloration est inhibée par les protéines, ainsi une déprotéinisation préalable sera réalisée sur les échantillons de plasma.

*** Matériel utilisé**

- Centrifugeuse Jouan 682
- Spectrophotomètre Uvikon 810, Kontron

*** Réactifs utilisés**

(Test-Combinaison Phosphore - Phospholipides
Boehringer)

- Solution standard de phosphore (0.5 mg / 100 ml)
- Acide trichloroacétique (1.2 M)
- Solution de vanadate:
vanadate d'ammonium 21 mM, acide nitrique 0.28 N
- Solution de molybdate:
molybdate d'ammonium 40 mM, acide sulfurique 2.5 N

* Technique de mesure

Une déprotéinisation préalable est réalisée (échantillons de plasma). Pour cela on introduit dans les tubes à centrifuger de 10 ml : 0.2 ml d'échantillon et 2 ml d'acide trichloroacétique (1.2M). Les tubes sont agités et placés 10 min dans un bain marie (25°C) avant d'être centrifugés à 800 g pendant 10 min.

Le dosage est réalisé avec 1 ml de liquide surnageant.

	Témoin	Standard	Essai
Surnageant de déprotéinisation	1	-	1
Solution de phosphore	-	1	-
Solution de vanadate	1	1	1
Solution de molybdate	1	1	1

Les tubes sont agités et placés pendant 10 min dans un bain-marie à 25°C. Les DO sont alors lues à 405 nm.

La concentration (C) en phosphore inorganique des échantillons est donnée par la relation: $C = d \times 55 \times (\text{DO essai}) / (\text{DO standard})$

d = coefficient de dilution de l'échantillon

2. Résultats

2.1. Evaluation des résorptions de foetus aux jours 15 et 20.

Les déterminations ont été réalisées aux jours 15 (Lot 2 et Lot T) et aux jours 20 (Lot 3 et Lot T). Aucune résorption n'a été constatée sur l'ensemble des femelles autopsiées.

2.2. Dénombrement des foetus aux jours 15 et 20 post-natal

Le nombre moyen de foetus au jour 15 est de 13.4 ± 4.5 (4) pour le Lot 2 et de 12.7 ± 3.7 (3) pour le Lot T.

Le nombre moyen de foetus au jour 20 est de 14.3 ± 3.9 (4) pour le Lot 3 et de 11.8 ± 4.1 (5) pour le Lot T.

Il n'existe pas de différences significatives quant au nombre moyen de foetus entre les lots témoins et les lots traités aux jours 15 et 20.

2.3. Evolution des teneurs en aluminium plasmatique et des excrétions d'aluminium urinaire à différents moments de la gestation.

Les teneurs en aluminium plasmatique et les quantités d'aluminium excrétées en 24 h chez les rates au cours de la gestation sont rapportées dans la Figure 20.

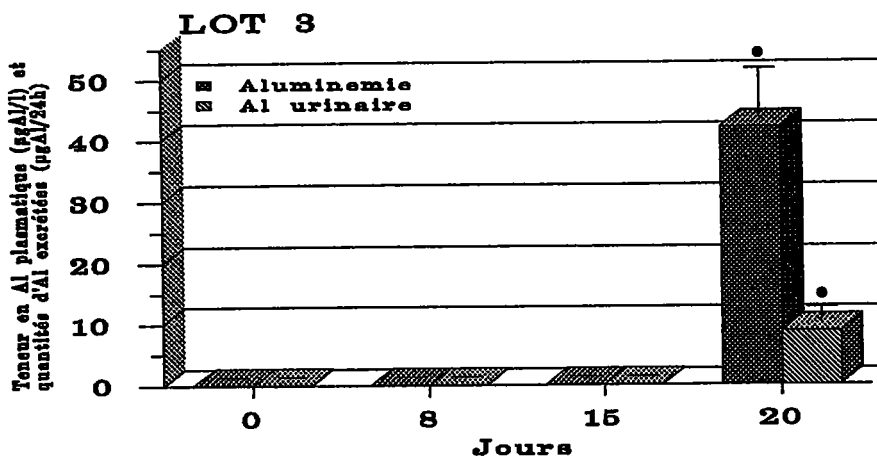
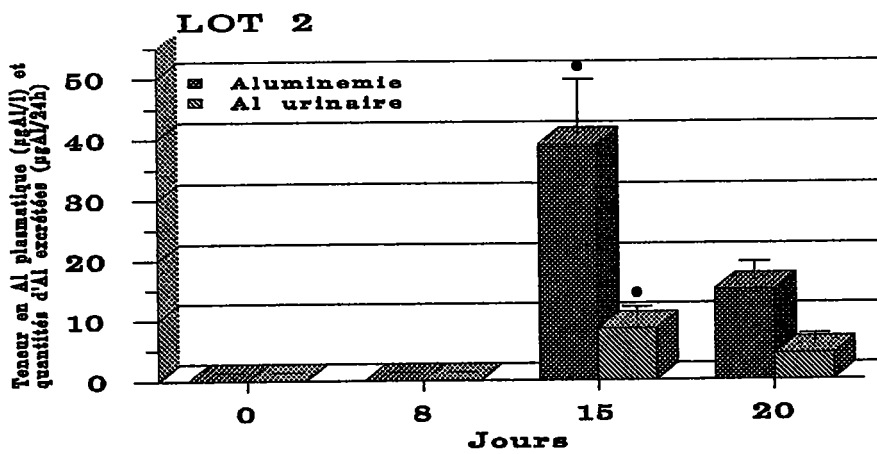
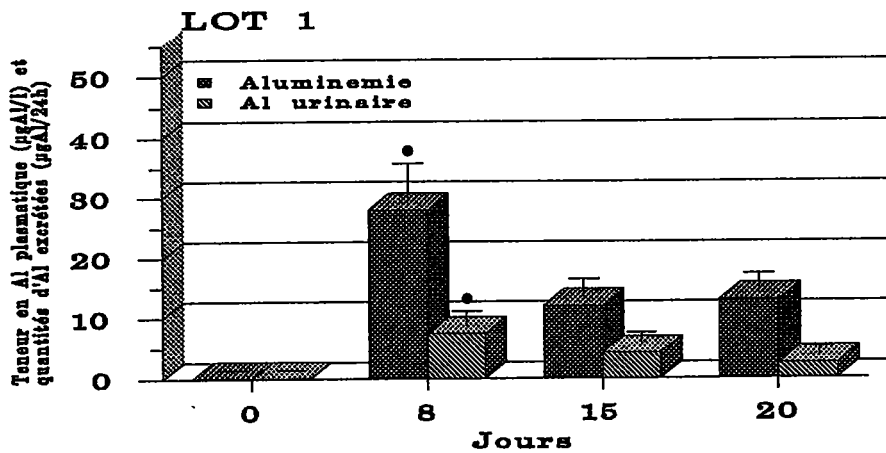
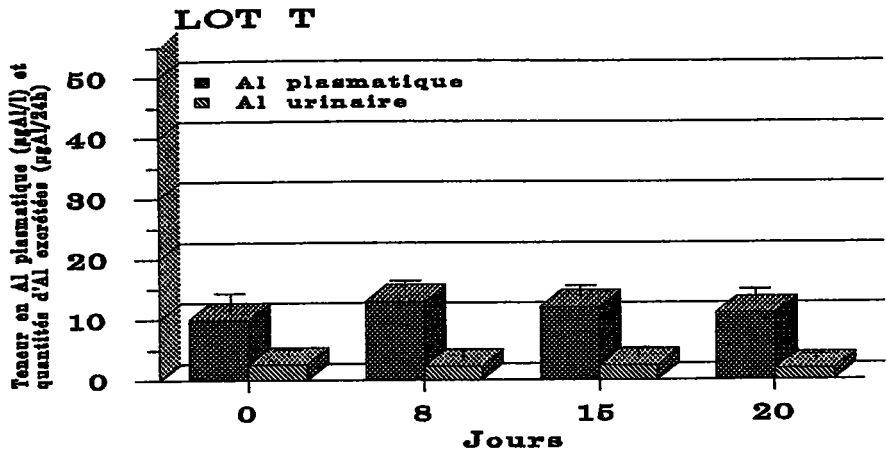
La teneur en aluminium plasmatique n'est pas significativement différente au cours de la gestation chez les animaux du lot T et reste comprise entre 7 et 15 $\mu\text{g Al/l}$.

Dans le lot 1, la teneur en aluminium plasmatique et la quantité de métal excrétée est significativement augmentée au terme de sept jours de traitement (jour 8) ; les teneurs en aluminium sont multipliées par 2.1 dans le plasma et par 3.2 en ce qui concerne l'urine. Ces teneurs ne sont pas significativement différentes aux jours 15 et 20 comparées aux témoins.

Les teneurs en aluminium dans le plasma et les quantités excrétées sont significativement supérieures au jour 15 ; les valeurs sont respectivement multipliées par 3.25 et 3.5 dans le lot 2, comparées aux témoins. Toutefois ces valeurs comparées à celles du lot T ne diffèrent pas significativement au jour 20.

Les animaux intoxiqués jusqu'au 19^{ème} jour (Lot 3) présentent des teneurs multipliées par 3.8 dans le plasma et par 4.8 dans le cas de l'urine en comparaison des rates témoins. Ainsi les teneurs moyennes plasmatiques sont de 42 $\mu\text{g Al/l}$, et les quantités moyennes d'Al excrétées sont de 8.7 $\mu\text{g Al/24h}$, chez les animaux du lot 3.

Figure 20. Evolution des teneurs en aluminium plasmatique et des quantités d'aluminium urinaire au cours de la gestation.



• Significativement différent du Lot T ($p < 0.05$)

2.4. Evolution des teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore inorganique au cours de la gestation

L'évolution des teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore sont rapportées dans la Figure 21.

Les teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore inorganique des rates du lot T ne varient pas de manière significative au cours de la gestation. Les teneurs moyennes au cours de la gestation sont respectivement de 101 ± 3 mg/l et de 74 ± 2 mg/l pour le calcium et le phosphore.

Le traitement aluminique entraîne au 8ème jour (Lot 1) une diminution significative (25%) de la teneur en phosphore en comparaison avec le lot T, mais cette différence n'est pas significative aux jours 15 et 20.

Au terme de 14 jours de traitement (Lot 2), il existe une diminution significative (20%) de la teneur en phosphore, mais également une augmentation significative (8%) de la teneur en calcium. Ces teneurs ne sont pas significativement différentes des témoins au jour 20.

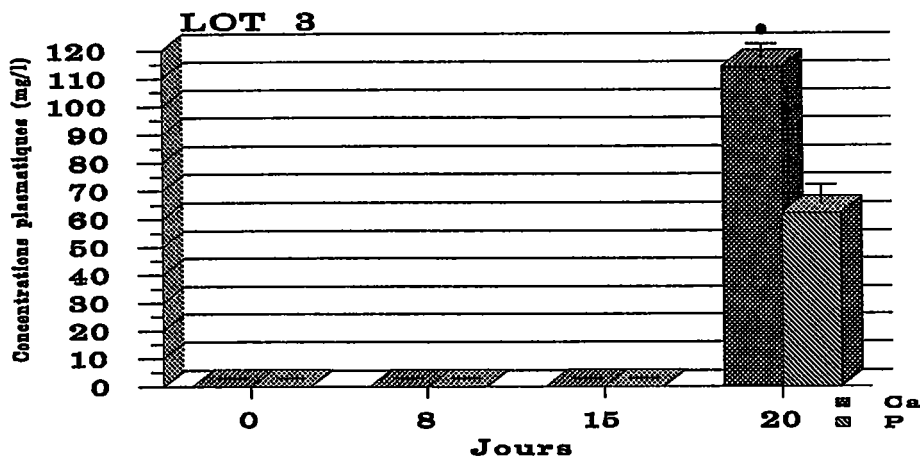
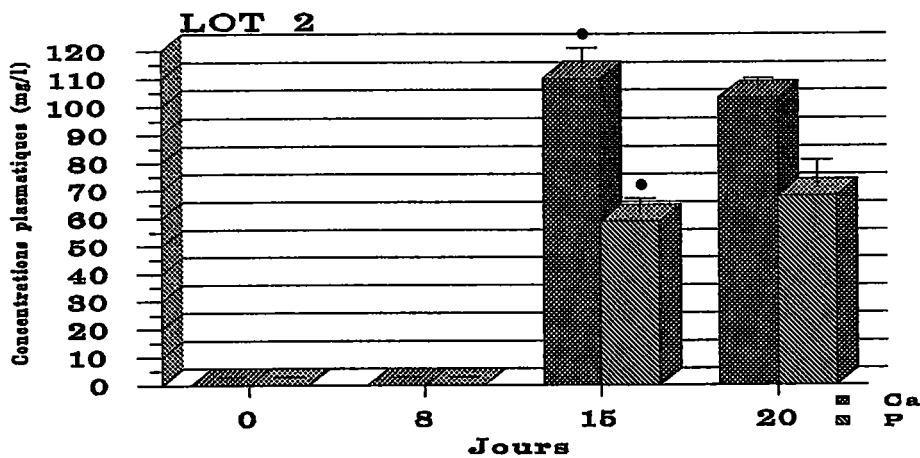
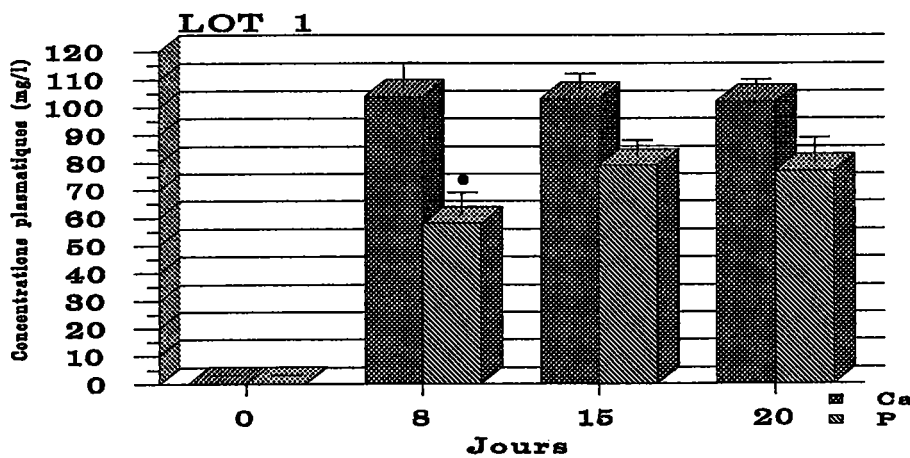
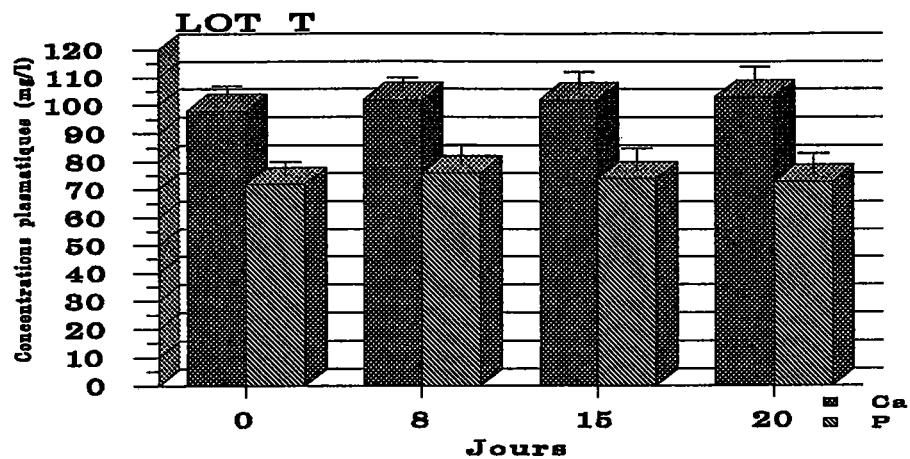
Le traitement pendant toute la durée de la gestation (Lot 3) indique toujours une augmentation significative (10%) de la teneur en calcium par rapport au lot témoin. La teneur en phosphore du lot 3 est inférieure à celle du lot T mais cette différence n'est pas significative ($p < 0.10$) au 20ème jour de traitement

2.5. Evolution des quantités de calcium et de phosphore excrétées dans les urines au cours de la gestation.

Les quantités de calcium et de phosphore excrétées dans les urines sont rapportées dans la Figure 22.

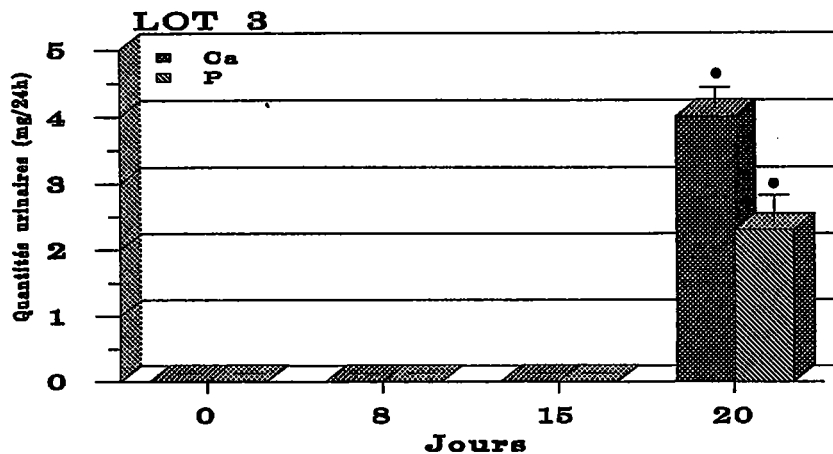
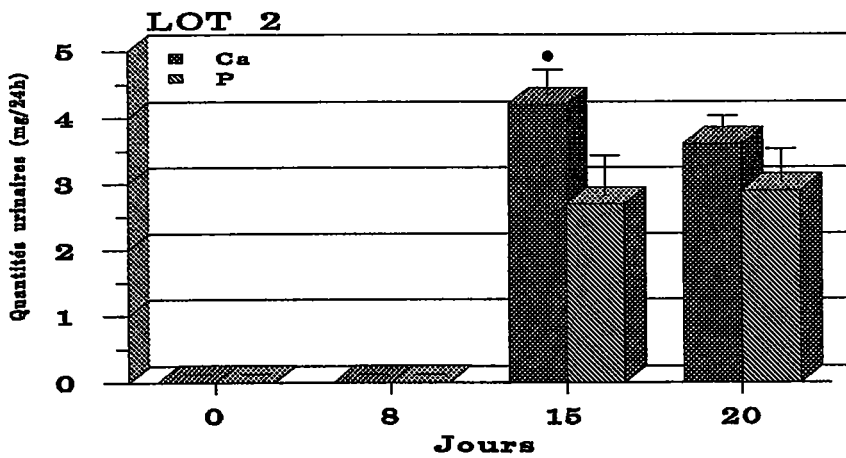
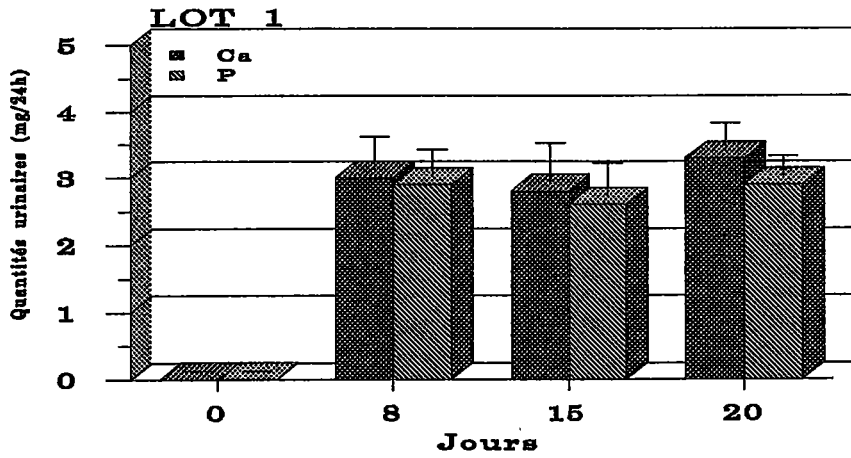
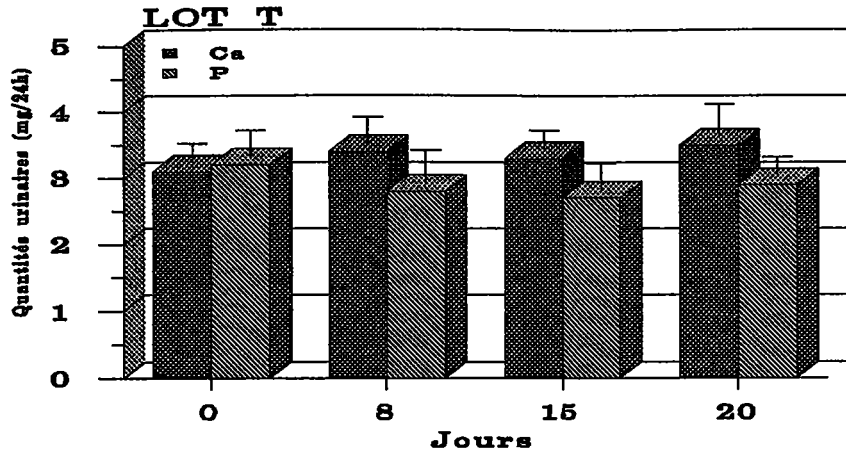
Les quantités de calcium et de phosphore urinaire ne varient pas significativement au cours de la gestation chez les animaux du lot T ; les quantités moyennes sont de 3.1 ± 0.6 mg/24h et de 2.9 ± 0.3 mg/24h respectivement pour le calcium et le phosphore.

Figure 21. Evolution des teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore inorganique au cours de la gestation



• Significativement différent du Lot T ($p < 0.05$)

Figure 22. Evolution des quantités de calcium et de phosphore inorganique excrétées dans les urines au cours de la gestation



• Significativement différent du Lot T ($p < 0.05$)

Le traitement pendant une semaine (Lot 1) ne conduit pas à des variations significatives des quantités excrétées en calcium et en phosphore aux jours 8, 15 et 20 de la gestation.

Un traitement de deux semaines (Lot 2) conduit à une augmentation significative (27%) des quantités en calcium excrétées au jour 15.

Dans le lot 3, au vingtième jour, la quantité de calcium est significativement supérieure (14%) et la quantité de phosphore est significativement inférieure (21%), vs lot témoin.

Conclusion et discussion

L'aluminium ingéré se lie aux phosphates alimentaires dans le tractus gastro-intestinal, formant des complexes qui seront éliminés par les fèces (Spencer et coll., '82). Toutefois le tractus gastro intestinal n'est pas une barrière totalement imperméable à l'aluminium et l'aluminémie et l'aluminurie peuvent augmenter après ingestion de fortes quantités d'aluminium (Kaehny et coll., '77a).

Dans cette étude, l'administration orale de lactate d'aluminium (400mgAl/kg/j) au terme de la première semaine entraîne une hyperaluminémie, une augmentation de la quantité d'aluminium excrété et une diminution de la teneur en phosphore plasmatique.

La poursuite du traitement aluminique au delà d'une semaine confirment ces résultats (Lot 2 et 3).

L'aluminémie semble augmenter au cours du traitement (lot 3) toutefois l'aluminurie semble rester constante du 8ème au 20ème jour de traitement.

La diminution de la phosphatémie s'accompagne d'une augmentation de la calcémie observable au jour 15 du traitement.

Le traitement à long terme (Lot 3) s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et une diminution de l'excrétion urinaire de phosphore (J20). Dans cette étude l'apport aluminique est réalisé par le biais de la nourriture qui est également la source en phosphore, les conditions de formation des complexes de phosphates d'alumine sont donc optimales.

La teneur en phosphore de la nourriture est de 8.7 mg/g. La consommation de nourriture au cours de la gestation chez le rat est en moyenne de 13g pour un rat de 250g de poids corporel. L'apport alimentaire quotidien est donc de 113 mg de phosphore, complété par un apport de 100 mg Al. Le rapport des quantités de phosphore et d'aluminium permet d'envisager une complexation non négligeable de phosphates qui ne seront plus biodisponibles.

Toutefois, il est reconnu que les besoins quotidiens en phosphates sont supérieurs chez la femme enceinte.

Des études antérieures ont montré que l'aluminium interfère sur l'absorption intestinale des phosphates (Ondreicka et coll., '66 ; Spencer et coll., '82), mais n'altère pas l'absorption du calcium (Greger et Baier, '83).

Des rats traités oralement par une nourriture enrichie en hydroxyde d'aluminium (1075µgAl/g) pendant 2 mois ne présentent pas de variations des teneurs en Ca et P au niveau osseux (Greger et coll., '83).

La diminution de la phosphatémie au cours du traitement aluminique serait liée à la formation de complexes phospho-aluminiques qui limitent la biodisponibilité du phosphore. Cette hypophosphatémie aurait pour conséquence une augmentation de la calcémie par un simple équilibre physico-chimique, le calcium restant biodisponible au niveau du tractus gastro-intestinal. L'excrétion urinaire est donc augmentée dans le cas du calcium et diminuée dans le cas du phosphore.

Les os qui sont une réserve importante phospho-calcique ne seraient donc pas altérés dans ce protocole de traitement par voie orale, la durée de traitement n'étant pas chronique. Les potentialités de fixation directe d'aluminium dans les os semblent également négligeables selon ce protocole de traitement.

Les troubles du comportement observés chez les jeunes issus des mères traitées par le lactate d'aluminium (partie I) peuvent avoir pour origine un impact direct de l'aluminium sur les foetus, mais peuvent également être liés à un impact indirect par l'existence de perturbations métaboliques liées à une déficience phosphorée alimentaire.

Il serait intéressant d'étudier les conséquences de ce traitement aluminique chez des rates gestantes et non gestantes.

CHAPITRE I

TROISIEME PARTIE

VARIATIONS D'ELEMENTS CHIMIQUES CHEZ DES RATES GESTANTES OU NON GESTANTES TRAITEES ORALEMENT PAR DU LACTATE D'ALUMINIUM.

Introduction

Le passage de l'aluminium au travers de la paroi gastro-intestinale constitue la principale origine du métal dans le flux systémique de l'organisme. L'absorption d'aluminium s'effectue principalement dans le premier segment de l'intestin, et cette absorption dépend de la forme chimique de la molécule ingérée (Kaehny et coll., '77a). L'absorption de l'aluminium serait maximale au niveau du jéjunum (Provan et Yokel, '88a). Chez l'homme, les métabolismes du calcium et du phosphore sont altérés par l'aluminium présent dans des solutions contaminées et à usage entéral (Cam et coll., '76 ; Spencer et coll., '82).

Peu nombreux sont les travaux expérimentaux (chez le Rat) qui montrent les effets de composés aluminiques sur les variations de concentrations d'éléments minéraux (Ca, P, K et Mg) et d'oligoéléments (Cu, Fe,...) (Greger et Donnaubauer '86 ; Rodriguez et coll., '87 ; Nielsen et coll., '88).

Certains sels d'aluminium sont à l'origine d'altérations du développement observées chez des embryons ou de jeunes rats issus de mères intoxiquées pendant la gestation (Bernuzzi et coll., '89a ; Muller et coll., '90). Toutefois peu de travaux ont été réalisés quant au transfert placentaire du métal absorbé par la mère intoxiquée.

Dans ce travail, nous avons étudié les conséquences d'une administration orale de lactate d'aluminium à des rates gravides ou nullipares sur les concentrations minérales de différents éléments, dans le foie, la rate, les reins et dans le plasma. Ces éléments seront également dosés dans l'organisme des foetus âgés de 20 jours.

La dose de 400 mgAl/kg/j a été choisie en fonction des travaux antérieurs réalisés (Bernuzzi et coll., '89a ; Muller et coll., '90).

1. Matériel et méthodes

1.1. Animaux et conditions de traitement

Le protocole d'obtention des femelles gestantes est celui qui a déjà été défini. Les animaux sont traités et nourris selon les conditions du protocole général de traitement par voie orale (partie I).

Les rates utilisées dans cette étude ont un poids de 260 ± 20 g (moyenne \pm écart type). A chaque rate fécondée est associée une rate non-gestante afin de constituer dans le temps des groupes équivalents.

Le jour de la fécondation est noté jour 0 de la gestation et chaque rates fécondée est affectée par tirage au sort dans deux lots expérimentaux. Les femelles fécondées sont isolées dès ce jour dans une cage grillagée (28x42x24 cm). Parallèlement, deux groupes de femelles non gestantes sont constitués, isolées et traitées dans les mêmes conditions.

Les rates des deux lots traités, gestantes (lot GA1, 6 rates) et non-gestantes (lot A1, 5 rates) reçoivent du lactate d'aluminium (Fluka) (400 mg Al/kg/jour) incorporé à la nourriture standard, respectivement du 1er au 19ème jour de la gestation, ou pendant une durée de 19 jours équivalente. Les deux lots contrôle composés de femelles gestantes (lot GC, 10 rates) et non gestantes (lot C, 16 rates) sont alimentés par la nourriture standard pendant la même période.

Au vingtième jour de traitement (24 h après la dernière distribution de nourriture) les animaux sont anesthésiés par une injection i.p. de pentobarbital sodique (50mg/kg de poids ; solution à 6% de pentobarbital sodique, Clin-Midy Vétérinaire) afin de réaliser les différents prélèvements.

1.2. Conditions de prélèvements, et préparation des échantillons

1.2.1. Sang et organes

Le sang est recueilli après ponction intracardiaque dans des tubes plastiques héparinés (iodacétate de lithium-héparine) puis centrifugé à 900 *g* pendant 10 min. (centrifugeuse Jouan, 682). Les déterminations chimiques seront effectuées sur le plasma surnageant qui est recueilli et placé dans des tubes en polypropylène à usage unique qui sont conservés à 4°C.

Les organes (foie, rate et reins) sont prélevés, pesés et congelés à -20°C avant analyses.

1.2.2. Hématocrites

Un aliquote de sang total hépariné (mais non centrifugé) est utilisé pour la détermination des hématocrites des échantillons; des microcapillaires remplis de sang total hépariné puis centrifugé pendant 5 min. (Collokrit 2AB LARS, Ljungberg et Co, Stockholm) permettent de déterminer les valeurs des hématocrites.

1.2.3. Foetus

Les deux cornes utérines des femelles gestantes sont incisées dans le sens longitudinal afin de déterminer le nombre de foetus. Dans chaque corne utérine, on prélève deux foetus (distal et proximal) qui sont pesés et congelés à -20°C avant analyses.

1.3. Détermination des éléments chimiques

Les organes des mères et les foetus (en intégralité) sont solubilisés à chaud (70°C) en présence d'acide nitrique (Supra pur, Merck) afin de solubiliser l'ensemble des éléments. Les concentrations en Al, Ca, Cu, Mg, P et Zn sont déterminées dans les différents tissus biologiques après solubilisation, et dosage par SEA. Cette méthode de dosage sera également utilisée afin de déterminer les concentrations en Al, Ca, Mg et P dans le plasma des rates.

2. Résultats

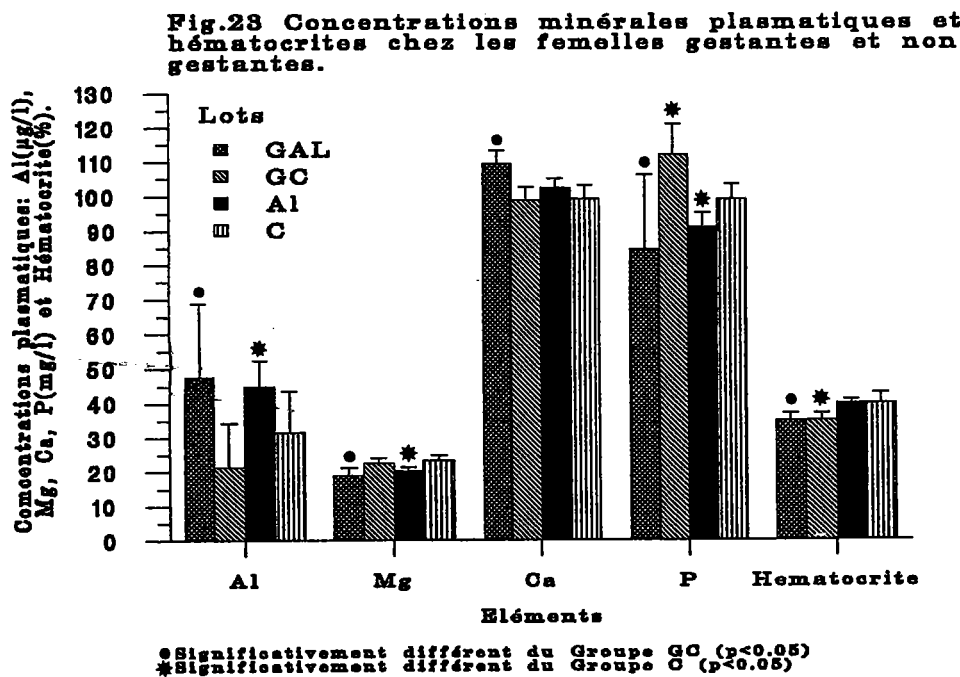
2.1. Données concernant les rates adultes

2.1.1. Evolutions pondérales

L'évolution pondérale des rates gestantes (GAL et GC) suivent les courbes de la figure 7 (partie I). Il apparaît toutefois que les rates gestantes ont un gain de poids significativement supérieur (30%) aux rates des groupes non gestants à partir du jour 7, ce gain de poids chez les femelles gestantes représente 125% de celui des rates non gestantes au jour 20.

2.1.2. Concentrations plasmatiques en Al, Mg, Ca et P, et hémocrites au terme de la gestation.

Les teneurs des différents éléments plasmatiques et les valeurs des hémocrites de l'ensemble des rates sont indiquées dans la figure 23 ; les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type.



Le traitement des animaux avec le lactate d'aluminium administré par voie orale augmente significativement les valeurs des aluminémies chez les femelles gestantes (122%) et les femelles non gestantes (42%).

Les teneurs en phosphore total qui sont sensiblement supérieures dans le lot GC comparé au lot C (13%), sont significativement inférieures pour les deux groupes traités.

Ainsi les teneurs sont 33% et 9% inférieures pour les lots GAl et Al, respectivement.

Au contraire, les teneurs calciques ne sont supérieures que dans le lot des femelles gestantes traitées (11% pour le lot GAl comparé au lot GC).

Les concentrations en magnésium, tout comme le phosphore, sont significativement inférieures chez les animaux des deux lots traités, comparés aux lots témoins (17% et 13% pour les lots GAl et Al, respectivement).

Les valeurs des hémocrites (35%) chez les femelles gestantes sont significativement inférieures à celles des femelles non gestantes (40%), toutefois le traitement des animaux avec le lactate d'aluminium ne montrent pas d'effet significatif quant aux valeurs des hémocrites mesurées dans le lot GAl et Al comparés respectivement aux lots GC et C.

2.1.3. Teneurs des différents éléments (Al, Mg, Ca, P, Cu et Zn) dans les organes au 20ème jour de traitement

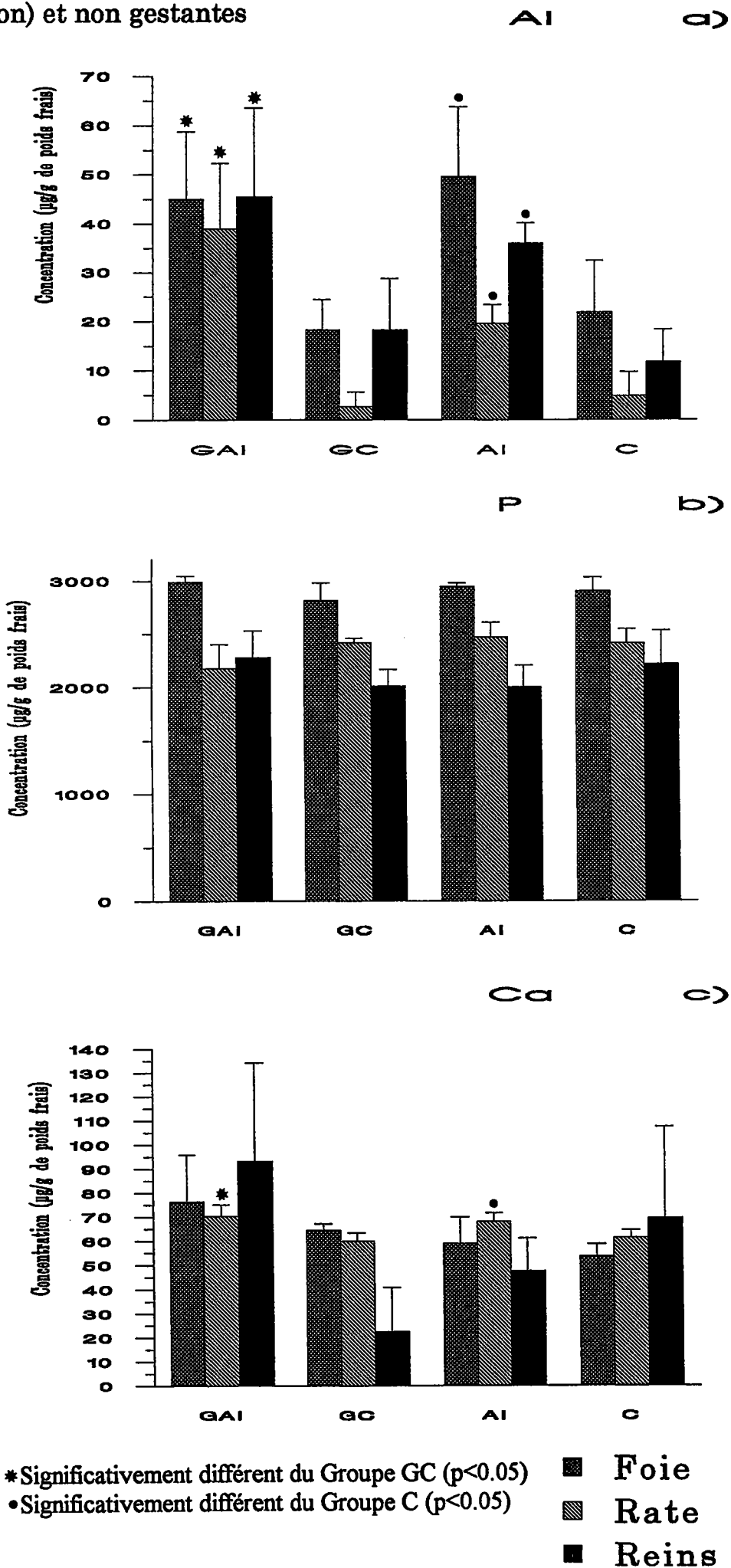
Les teneurs des différents éléments dans les organes de l'ensemble des femelles sont représentées dans la figure 24.

Le traitement aluminique par voie entérale entraîne une augmentation significative des concentrations aluminiques dans les organes (foie, rate et reins) des femelles gestantes et non gestantes (Fig. 24a). Les variations aluminiques sont principalement observées dans la rate (14 et 4 fois supérieur dans les lots GAl et Al). Cette augmentation de la teneur aluminique est moins importante dans le foie et les reins.

Les concentrations en phosphore total (Fig. 24b) ne sont pas significativement modifiées dans les organes des femelles non gravides, toutefois les teneurs en phosphore du lot GAl sont supérieures dans le foie et les reins ($p < 0.10$) et inférieures dans la rate ($p < 0.10$).

Les concentrations en calcium (Fig.24c) sont significativement supérieures dans la rate des deux lots d'animaux traités.

Figure 24. Concentrations minérales en Al, P, Ca, Cu, Zn et Mg dans les organes des femelles gestantes (20ème jour de la gestation) et non gestantes



Les reins révèlent des teneurs significativement inférieures en cuivre (Fig.24d) dans les reins (4 et 2,6 fois chez les rates des lots GAl et Al respectivement). La teneur en zinc (Fig. 24e) dans les reins est inférieure chez les femelles non gestantes ($p<0.05$) et gestantes ($p<0.10$).

Les teneurs en magnésium (Fig. 24f) ne diffèrent pas significativement dans les organes étudiés pour les deux groupes d'animaux traités, en comparaison avec leurs groupes témoins respectifs.

2.2. Données concernant les foetus

2.2.1. Dénombrement des foetus et déterminations pondérales au 20ème jour prénatal.

Le nombre de foetus présents dans les deux cornes utérines au 20ème jour de la gestation ne diffère pas significativement entre le groupe GAl (12.3) et GC (11.9). Les observations réalisées pendant l'autopsie des mères ne révèlent pas dans les deux groupes, de résorptions de foetus .

Dans cette étude, les mesures pondérales sont effectuées sur les deux foetus proximaux et les deux foetus distaux. Les quatre foetus sont réunis pour former un pool destiné aux mesures analytiques. Les mesures pondérales sont résumées dans le tableau 7, et révèlent que les poids des foetus proximaux sont significativement supérieurs, comparés aux foetus distaux., ceci dans les deux groupes (GAl et GC). Toutefois il n'existe pas de différences significatives entre les deux lots traités et témoins.

Tableau 7

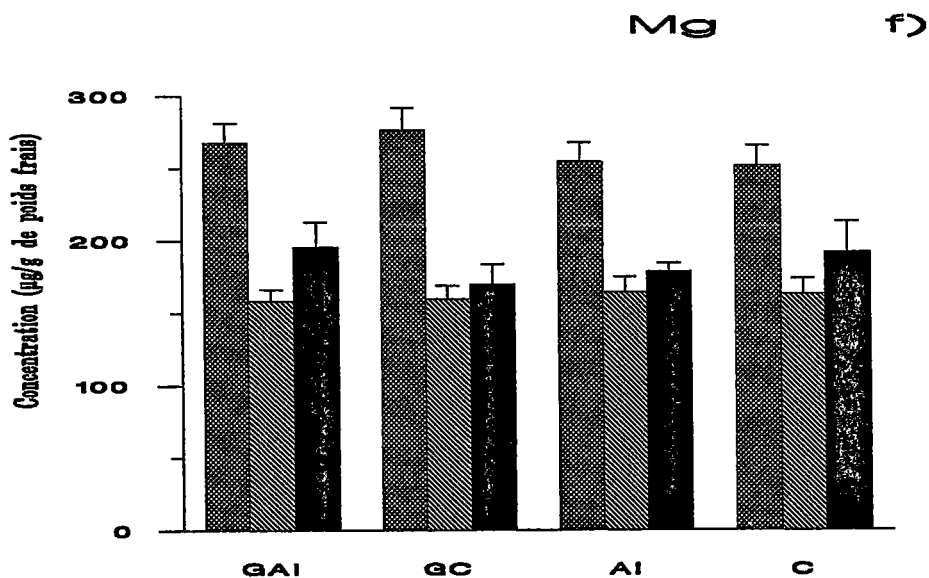
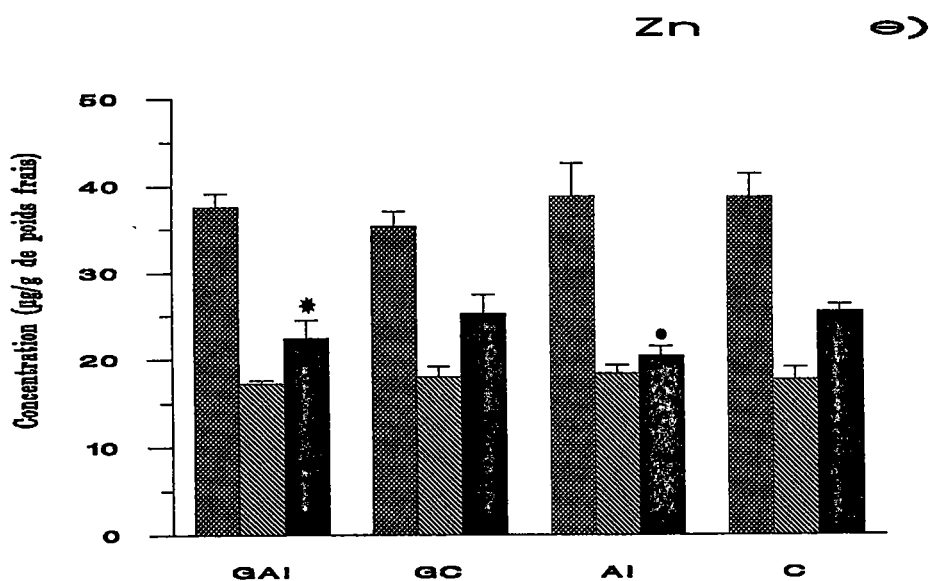
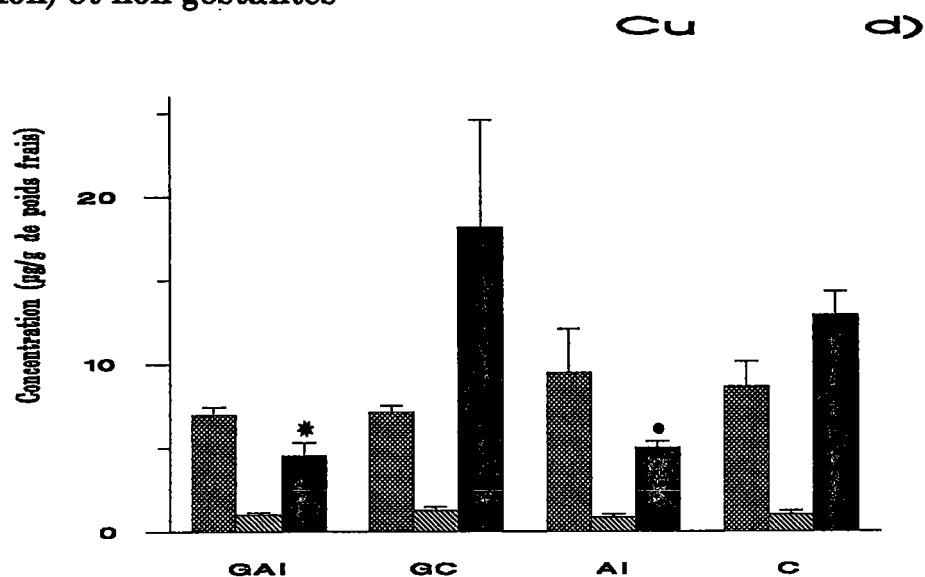
Détermination pondérale (g, poids frais) des foetus selon la localisation utérine (au jour 20 de la gestation)

Groupe	corne utérine	
	partie distale	partie proximale
GAl (5)	2.08±0.10	2.49±0.18*
GC (4)	2.14±0.35	2.47±0.36*

Résultats exprimés en moyenne ± écart type. Entre parenthèses: nombre de rates.

* significativement différent des foetus de la partie supérieure ($P<0.05$)

Figure 24. Concentrations minérales en Al, P, Ca, Cu, Zn et Mg dans les organes des femelles gestantes (20ème jour de la gestation) et non gestantes (suite)



* Significativement différent du Groupe GC (p<0.05)

• Significativement différent du Groupe C (p<0.05)

■ Foie
 ▨ Rate
 ■ Reins

Les teneurs en éléments minéraux des foetus âgés de 20 jours sont réunis dans le tableau 8. Les concentrations en aluminium, phosphore, cuivre et zinc ne diffèrent pas significativement entre les foetus du groupe traité et du lot témoin.

Les analyses des foetus du groupe GAl montrent significativement des teneurs supérieures en calcium et des teneurs inférieures en magnésium, comparées aux témoins.

Tableau 8
Teneurs des éléments minéraux dans les foetus ($\mu\text{g/g}$ de poids frais)
(au jour 20 de la gestation).

Groupe	GAl (5)	GC (4)
Calcium	1361 \pm 31*	1181 \pm 104
Phosphore	1734 \pm 54	1669 \pm 71
Aluminium	0.066 \pm 0.074	0.023 \pm 0.025
Cuivre	1.5 \pm 0.17	3.1 \pm 2.7
Zinc	15 \pm 0.5	14.5 \pm 1
Magnésium	157 \pm 8*	175 \pm 13

Résultats exprimés en moyenne \pm écart type. Entre parenthèses: nombre de rates.

* significativement différent des foetus de la partie supérieure ($P < 0.05$)

Conclusion et discussion

Cette étude réalisée chez des rats femelles (lots GAl et Al) montre que le lactate d'aluminium administré à la dose de 400 mg Al/kg/jour par l'intermédiaire de la nourriture entraîne une augmentation significative des teneurs aluminiques dans le plasma, la rate, le foie et les reins des femelles traitées. Les teneurs aluminiques sont principalement élevées dans le plasma et la rate des femelles traitées, particulièrement dans le cas des femelles gestantes traitées. Néanmoins, les teneurs aluminiques chez le foetus de 20 jours ne diffèrent pas significativement entre les deux lots. Toutefois, une étude réalisée chez la Souris montre que le sel d'aluminium AlCl_3 administré à la mère par gavage à la dose de 300mgAl/kg/j, entraîne une augmentation de la teneur aluminique chez le foetus total (Cranmer et

coll., '86). Ces mêmes auteurs observent dans cette étude une augmentation du nombre de résorptions foetales chez les femelles traitées.

Nos travaux ne montrent pas de différence significative quant au nombre de foetus présents dans les cornes utérines, entre les deux groupes de femelles gestantes (GAl et GC).

Zamenhof et Van Marthens ('86) estiment que la localisation du foetus chez le Rat dans les cornes utérines n'est pas corrélée au poids de celui-ci. Barr et coll. ('69 & '70) évaluent que les foetus localisés au niveau de la portion moyenne de la corne utérine présentent des poids supérieurs. Notre étude révèle que le poids du foetus de la partie utérine proximale est significativement supérieur à celui de la partie distale, ceci chez les femelles traitées ou non traitées.

L'administration de lactate d'aluminium induit une diminution de la phosphorémie, particulièrement chez les femelles gestantes. Des résultats similaires avaient déjà été obtenus, chez des rats et des souris adultes, par Ondreicka et coll. ('66). Ce déficit en phosphore plasmatique s'explique par la potentialité des ions aluminiques à complexer les phosphates au niveau de l'intestin grêle ; les phosphates ainsi complexés ne pouvant être absorbés, seront éliminés par les fèces. Toutefois l'accentuation de la diminution en phosphore chez les femelles gestantes peut être attribuée à l'existence du transfert placentaire qui amène le phosphore indispensable à la croissance du foetus. Pendant la gestation, la teneur en phosphates sériques augmente et ces ions phosphates franchissent la barrière placentaire selon un processus de transfert actif.

Burnatowska-Hledin et Mayor ('84) ont montré que l'administration intrapéritonéale de sels d'aluminium chez des rats mâles adultes conduisait à une augmentation des teneurs d'aluminium dans le plasma et différents tissus, associées à une augmentation des teneurs en calcium dans le cerveau, le foie et la rate, mais pas dans le plasma. Cette augmentation des teneurs en calcium dans le foie et la rate est également observable, dans notre étude, dans les deux groupes traités (Fig. 24c), bien que la voie d'administration du sel d'aluminium soit différente.

La calcémie est significativement supérieure chez les rates gravides traitées, et la teneur calcique est significativement augmentée chez les foetus du groupe GAl, comparé à ceux du groupe GC.

Dans les conditions habituelles, les teneurs en calcium augmentent considérablement au cours de la phase de développement de fœtus (la teneur augmente de 20 fois entre le 16^{ème} et le 22^{ème} jour de la gestation) (Greizerstein et Abel, '79). Cette augmentation de la calcémie chez le fœtus suggère l'existence d'un transport actif trans-placentaire; le calcium s'accumule principalement chez le fœtus au niveau osseux (Chalon et Garel, '85). L'aluminium serait directement ou indirectement responsable de la mobilisation du calcium à partir du tissu osseux chez la femelle gestante (Cannata et coll., '83). Cette augmentation de la calcémie chez la mère peut également être liée à la diminution de la phosphatémie, le calcium alimentaire restant disponible permet d'équilibrer le déficit phosphoré. L'augmentation de la teneur en calcium chez le fœtus dont la mère est traitée peut s'expliquer selon différentes hypothèses: une augmentation du transfert placentaire ou un effet direct de l'aluminium chez le fœtus.

L'inhibition de nombreuses enzymes magnésium-dépendante par l'aluminium a été démontrée (Allen, '87). Il n'existe pas dans cette étude de différences significatives quant aux teneurs en magnésium dans les organes étudiés des deux groupes traités (Fig. 24f). Cette observation avait été faite par Burnatowska-Hledin et Mayor ('84) lors de travaux réalisés chez des rats adultes traités par des injections i.p. d'aluminium. Toutefois les concentrations en magnésium sont inférieures dans le plasma des rates traitées (lots GAL et GC) et peuvent être à l'origine des teneurs en magnésium inférieures chez les fœtus du lot traité.

Cette diminution de la teneur en magnésium sérique avait déjà été observée chez des ruminants (Allen et coll., '84), mais n'a pas été observée chez l'Homme adulte (Greger et Baier, '83). Chez le Rat, les variations des teneurs en magnésium plasmatique chez la femelle entre la fin de la gestation et 24 h après la mise bas, et la teneur en magnésium chez le fœtus au cours de la gestation ne varient pas de manière significative (Greizerstein et Abel, '79). Au niveau de la barrière placentaire, il existe un transport actif du magnésium qui permet de maintenir la teneur en magnésium plasmatique supérieure chez le fœtus, comparé à la mère (Munro et coll., '83). Ainsi dans cette étude, la diminution de la teneur en magnésium chez les fœtus issus du lot GAL, peut s'expliquer par un déficit en magnésium plasmatique observé chez la mère.

Peu de travaux ont été réalisés chez l'Homme quant aux conséquences de l'aluminium ingéré, sur le métabolisme du zinc et du cuivre. Zunkley et coll. ('79) observent une diminution des concentrations en zinc sérique chez des patients dialysés et ayant des aluminémies élevées. Greger et Barer ('83) constatent chez l'Homme que l'aluminium ingéré ne semble pas affecter le métabolisme du zinc et du cuivre; l'élimination fécale et l'excrétion urinaire des deux métaux ne semblent pas modifiés lors d'un traitement aluminique.

Notre travail montre que l'aluminium peut induire une diminution des concentrations en cuivre et zinc au niveau rénal chez les femelles traitées gestantes et non gestantes; les concentrations de ces deux éléments ne sont pas modifiées chez le fœtus.

CHAPITRE II

PREMIERE PARTIE

Conséquences d'administrations intrapéritonéales quotidiennes de chlorure d'aluminium (5 ou 10 mg Al/kg/jour) chez des rates adultes pendant une période de trois semaines

Introduction

La voie entérale est la principale voie de pénétration de l'aluminium. Hormis cette voie de pénétration dans l'organisme, le passage de l'aluminium dans le flux hémique existe par l'intermédiaire des voies parentérales.

Dans le domaine clinique, les potentialités de contamination par l'aluminium existe chez des patients insuffisants rénaux subissant des séances d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale. Des malades peuvent également recevoir par voie parentérale des solutés chargés en aluminium.

Certains auteurs ont montré que l'aluminium peut s'accumuler chez des patients indemnes de toute pathologie rénale mais recevant de fortes quantités d'aluminium par administration parentérale ; patients soumis pendant de longues périodes à une nutrition parentérale (Klein et coll., '82) ou recevant des perfusions de solutions contaminées par le métal (Milliner et coll., '85), prématurés soumis à une thérapeutique par voie intraveineuse (Sedman et coll., '85).

L'objectif de ce travail est l'étude chez le Rat des effets d'injections intrapéritonéales quotidiennes. Seront recherchés, la répartition de l'aluminium dans l'organisme au niveau des principaux organes et de l'os, ainsi que les répercussions de cette administration intrapéritonéale sur les teneurs plasmatiques d'éléments minéraux. L'étude sera réalisée avec le chlorure d'aluminium aux doses de 5 et 10 mg Al/kg/jour.

1. Matériel et méthode

1.1. Conditions de traitement des rats adultes

L'étude est réalisée sur des rats Wistar femelles de 315 ± 10 g. Les animaux sont répartis au hasard en trois lots : 2 lots traités par le chlorure d'aluminium ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, PM 241.45, Merck) et un lot contrôle. Les animaux sont placés individuellement dans des cages métalliques (42x28x24cm) deux jours avant le début du traitement, et pendant les trois semaines de traitement.

Les groupes intoxiqués (Groupe Al5, 6 rats et Groupe Al10, 5 rats) reçoivent respectivement une injection intra-péritonéale quotidienne de 5 mg Al/kg/jour (solution de chlorure d'aluminium 46.39 mM, pH 3.25) et de 10 mg Al/kg/jour (solution de chlorure d'aluminium 93.00 mM, pH 3.25). Les solutions de chlorure d'aluminium sont préparées à l'aide d'une solution de NaCl 0.9%. Les animaux du Groupe contrôle (Groupe C, 6 rats) reçoivent un volume équivalent (1 à 3 ml) de la solution physiologique (0.9 % NaCl ajusté au pH 3.25). Les animaux des trois lots reçoivent l'eau et la nourriture standard *ad libitum*.

Les solutions destinées aux injections sont préparées extemporanément et la solution physiologique est stérilisée par autoclavage ; les pH des différentes solutions sont ajustés au pH de la solution de chlorure d'aluminium à 93.00 mM, pH 3.25. Ce pH acide provient de l'hydrolyse partielle de AlCl_3 .

La réalisation de deux solutions de chlorure d'aluminium à des concentrations différentes permet de d'injecter aux animaux des volumes semblables.

1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture chez les rats au cours du traitement

Les rats sont pesés quotidiennement entre 15 et 16 heures, deux jours avant le début du traitement et jusqu'au 21^{ème} jour de l'étude.

Les quantités de nourriture ingérées sont déterminées quotidiennement tout au long de l'étude.

Quand les animaux sont acclimatés par petits groupes (6 rats /groupe), il s'établit une hétérogénéité pondérale entre les animaux qui disparaît quand

les animaux sont placés individuellement en cage avant le début du traitement.

1.3. Prélèvements du sang, des organes et du fémur.

Les prélèvements sont réalisés 24 heures après la dernière injection.

Le prélèvement de sang est réalisé chez les rats par ponction intracardiaque après anesthésie préalable (injection i.p. de pentobarbital sodique, 50mg/kg).

Le plasma est obtenu après avoir recueilli le sang dans des tubes héparinés qui sont centrifugés à 900 g pendant 10 min.

Les hématocrites sont déterminés sur le sang hépariné, avant centrifugation.

Le foie, la rate, les reins, et le cerveau des rats sont intégralement prélevés et pesés avant dosage ; les résultats seront exprimés en poids frais.

Le fémur (gauche) est prélevé ; les muscles qui y adhèrent sont éliminés en prenant soin de ne pas entamer le périoste. L'os est placé dans un tube en verre et séché pendant 24 heures à 70°C, avant d'être pesé.

1.4. Déterminations analytiques

1.4.1. Déterminations des teneurs en aluminium et en zinc dans le plasma.

Ces deux éléments sont dosés directement dans le plasma par S.E.A.

1.4.2. Déterminations des teneurs en calcium et en phosphore dans le plasma.

Les dosages du calcium et du phosphore sont effectués par des méthodes colorimétriques (voir chapitre I, deuxième partie).

1.4.3. Déterminations des concentrations en aluminium dans les organes et le fémur

Les différents tissus sont traités avec de l'acide nitrique (65°, Suprapur, Merck), à chaud afin de dissoudre l'ensemble des minéraux.

Les concentrations en aluminium sont alors déterminées par S.E.A.

2. Résultats

2.1. Consommation alimentaire et prise pondérale

Les rates recevant une injection quotidienne de chlorure d'aluminium (5 ou 10mg Al/kg/jour) présentent une diminution significative de la prise alimentaire entre le premier et le 8ème jour de traitement, par rapport au groupe control. La prise alimentaire est particulièrement diminuée (50 à 70 %) entre le 1er et le 3ème jour de traitement (Groupes Al5 et Al10 vs GroupeC). La consommation de nourriture n'est pas significativement différente entre les deux groupes traités (Figure 25).

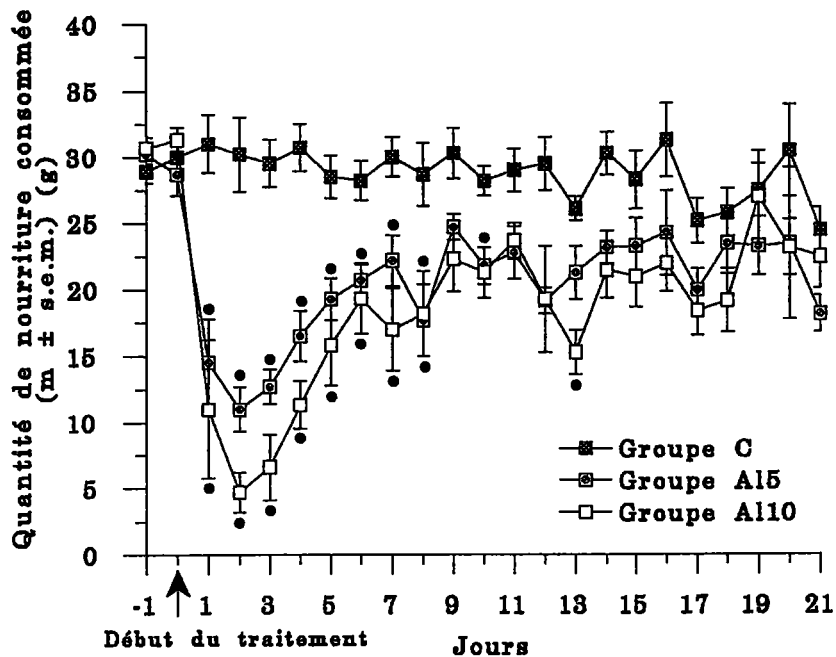
La Figure 26 montre l'évolution pondérale des animaux dans chaque groupe. Les animaux traités par le sel d'aluminium montrent un retard de la prise pondérale vs Groupe C ; cette différence est significative du 1er au 21ème jour de traitement. Les animaux montrent une diminution de poids à partir du 2ème jour de traitement, et ce n'est que vers la fin du traitement (15ème jour) que le poids initial est recouvré. La différence de poids entre les Groupes Al5 et Al10, vs Groupe C est particulièrement marquée entre le 3ème et le 6ème jours de traitement (-15%). Il n'existe pas de différences significative quant à une différence de poids entre les animaux des lots Al5 et Al10.

2.2. Examen macroscopique des autopsies

Les animaux sont observés tout au long de l'étude. A la palpation certains rats présentent des nodules sous-cutanés à l'endroit des injections. Ainsi au 22ème jour de l'étude, tous les animaux du Groupe Al10 et 5 rats sur 6 dans le Groupe Al5 présentent des nodules. Aucun nodule n'est observé chez les animaux du lot C.

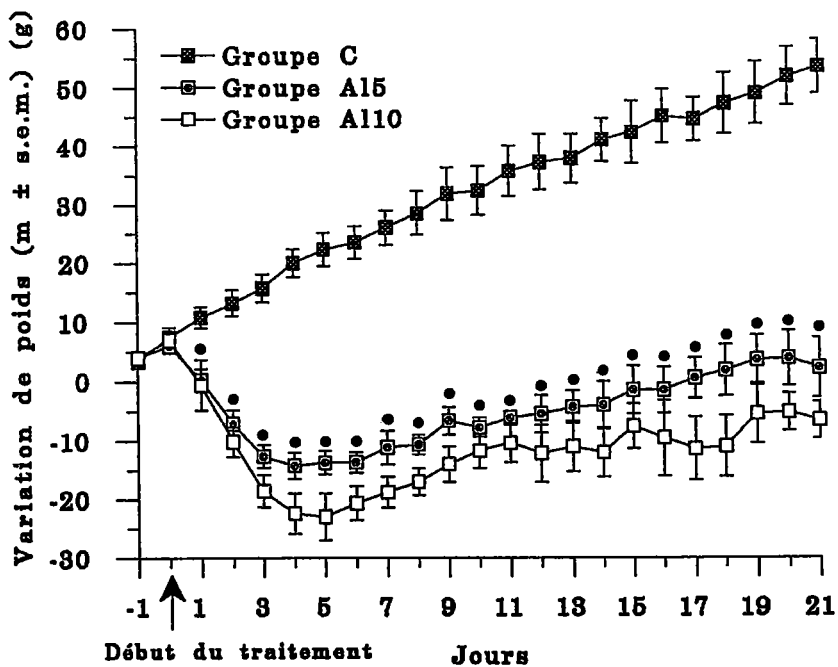
L'autopsie de tous les animaux, réalisée 24 heures après la dernière injection révèle chez les rats des Groupes Al5 et Al10 une inflammation du péritoine qui se caractérise par la formation aux dépens du péritoine d'une membrane blanc nacré, qui enserre une partie des viscères abdominaux. Cette inflammation se localise dans la section sous-diaphragmatique de l'appareil digestif (tube digestif et glandes annexes). Toutefois la vessie, les organes pelviens et les reins ne présentent pas de signes d'inflammation.

Figure 25. Consommation de nourriture au cours des périodes de traitement



• Significativement du Groupe C

Figure 26. Evolution des prises pondérales au cours des différents traitements



• Significativement différent du Groupe C

Il existe une accumulation de liquide libre dans la cavité péritonéale qui semble être de l'ascite et dont la cause semble être l'inflammation du péritoine.

2.3. Concentrations minérales plasmatiques et hématocrites

Les résultats des analyses effectuées dans le plasma, ainsi que les déterminations des hématocrites sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9

Concentrations minérales plasmatiques et hématocrites.

	Aluminium ($\mu\text{g/l}$)	Calcium (mg/l)	Phosphore (mg/l)	Zinc (mg/l)	Hématocrite (%)
Groupe C (6)	17 \pm 14.5	95.4 \pm 2.6	87.9 \pm 13.8	1.47 \pm 0.13	44.7 \pm 2.5
Groupe Al5 (6)	782 \pm 97*	92.9 \pm 3.6	102.3 \pm 15.4	1.10 \pm 0.13*	42.0 \pm 2.9
Groupe Al10 (5)	895 \pm 58**	93.9 \pm 3.9	94.1 \pm 9.7	1.25 \pm 0.12*	37.2 \pm 4.5**

Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type

* Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)

** Significativement différent du Groupe C et Al5 ($p < 0.05$)

Les teneurs en aluminium plasmatique sont significativement supérieures chez les Groupes traités par le sel d'aluminium vs Groupe C. Les teneur en aluminium des Groupes Al5 et Al10 sont respectivement 46 et 53 fois supérieures, vs Groupe C.

L'aluminémie est significativement supérieure (15%) dans le Groupe Al10 vs Groupe Al5.

Les teneurs en calcium et en phosphore ne diffèrent pas de manière significative entre les trois groupes.

Les teneurs en zinc sont significativement diminuées dans les Groupes Al5 et Al10 vs Groupe C ; 25% et 15%, respectivement.

Les valeurs de l'hématocrite sont significativement diminuées dans le Groupe Al10 vs Groupe C et Al5 ; 17% et 11%, respectivement.

2.4. Déterminations pondérales des organes et du fémur

Les déterminations pondérales des différents tissus sont exprimés dans le tableau 10. Les valeurs sont exprimées pour les organes en poids frais et en poids sec pour le fémur.

Tableau 10

Déterminations pondérales (g) des organes et du fémur, 24 heures après la fin du traitement

	Foie	Rate	Reins	Cerveau	Fémur
Groupe C (6)	11.81±0.84	0.71±0.12	2.12±0.18	1.48±0.07	0.795±0.061
Groupe Al5 (6)	10.60±0.91*	1.03±0.20*	2.02±0.09	1.45±0.08	0.721±0.025*
Groupe Al10 (5)	11.48±1.20	1.42±0.20**	1.99±0.12	1.40±0.03	0.700±0.060*

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type

* Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)

** Significativement différent du Groupe C et Al5 ($p < 0.05$)

Le poids du foie est significativement inférieur (10%) dans le Groupe Al5 vs Groupe C. La rate des Groupes Al5 et Al10 présente une augmentation significative de son poids vs Groupe C ; 45% et 100%, respectivement. Cette augmentation du poids de la rate est significative entre les deux groupes traités. Le poids du fémur est significativement inférieur chez les Groupes traités ; 9% et 12% , respectivement pour le Groupe Al5 et Al10.

2.5. Déterminations des teneurs aluminiques dans les organes et l'os

Les valeurs moyennes aluminiques déterminées dans les organes et l'os sont reportées dans le tableau 11.

Tableau 11**Déterminations des teneurs aluminiques dans les organes et le fémur ($\mu\text{g/g}$)**

	Foie	Rate	Reins	Cerveau	Fémur
Groupe C (6)	1.1 \pm 0.7	5.3 \pm 5.4	0.55 \pm 0.1	0.84 \pm 0.11	11.7 \pm 1.7
Groupe Al5 (6)	23.1 \pm 3.1*	94.7 \pm 23.1*	8.2 \pm 1.0*	0.85 \pm 0.10	23.6 \pm 1.0*
Groupe Al10 (5)	21.4 \pm 2.7*	79.6 \pm 9.3*	11.0 \pm 0.8**	1.08 \pm 0.26	27.1 \pm 2.7**

Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type* Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)** Significativement différent du Groupe C et Al5 ($p < 0.05$)

Les teneurs aluminiques sont significativement supérieures pour l'ensemble des organes et du fémur des animaux appartenant aux Groupes traités vs Groupe C, à l'exception du cerveau.

Ces concentrations aluminiques sont 15 à 20 fois supérieures dans le foie, la rate et les reins des Groupes Al5 et Al10 vs Groupe C.

Le fémur révèle une augmentation significative de la teneur en aluminium ; 100% et 130%, respectivement pour les Groupes Al5 et Al10, vs Groupe C.

Il apparaît qu'à la dose de 10mgAl, les teneurs aluminiques sont significativement supérieures dans les reins et le fémur, comparées aux valeurs obtenues à la dose de 5mgAl.

Conclusion et discussion

L'injection intrapéritonéale quotidienne de chlorure d'aluminium (5 ou 10 mg Al/kg/jour) pendant trois semaines chez le Rat, entraîne dès le début du traitement une perturbation de la prise alimentaire corrélée à une perte pondérale. Cette diminution de la prise pondérale est particulièrement importante entre le 3ème et le 6ème jour de traitement, mais le retard pondéral persiste jusqu'à la fin des injections du sel d'aluminium.

Le traitement aluminique par voie i.p. ne semble pas perturber les teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore, toutefois les teneurs en zinc sont significativement inférieures chez les animaux traités. Greger et coll. ('85, '86) avaient déjà souligné Cette interaction aluminium/zinc avait déjà été mentionnée par Zunkley et coll. ('79) et Greger et coll. ('86). L'hématocrite est

considérablement diminué (17%) chez les animaux traités par le chlorure d'aluminium à la dose de 10mg Al/kg/jour. L'aluminium inhibe la synthèse d'hémoglobine et la production erythrocytaire (Abreo et coll., '90a). Les symptômes d'anémies microcytaires sont retrouvées chez les patients intoxiqués par l'aluminium (Wills et Savory, '83).

Les déterminations pondérales permettent de constater une augmentation du poids de la rate corrélée à la dose d'aluminium administrée. Les diminutions pondérales du foie et du fémur ne sont pas liées à la dose de sel injectée.

Les valeurs aluminiques élevées sont constatées dans la rate, le foie, les reins et le fémur. L'importance de ces teneurs aluminiques au niveau des organes semble corrélée aux teneurs en fer de ces tissus (Ganrot, '86). Ainsi les organes les plus riches en fer (rate, foie,...) sont ceux qui concentrent le plus l'aluminium dans leurs cellules. Il semblerait que le fer et l'aluminium soient pris en charge par le même transporteur ; la transferrine.

La durée de traitement (3 semaines) est suffisante pour induire une fixation d'aluminium au niveau du tissu osseux et en perturber le métabolisme, comme en témoigne la diminution de poids.

L'existence de granulomes sous-cutanés et l'existence de symptômes de péritonite chez les animaux traités laisse penser que le chlorure d'aluminium possède un caractère inflammatoire. L'existence de granulomes sous-cutanés au niveau du lieu d'injection avaient déjà été décrits lors de l'injection d'un vaccin antitétanique chez la Souris, la substance incriminée était l'hydroxyde d'aluminium utilisé comme adjuvant (Goto et Akama, '82).

CHAPITRE II

DEUXIEME PARTIE

Conséquences d'administrations intrapéritonéales quotidiennes de chlorure et de lactate d'aluminium (10mgAl/kg/jour) chez des rats mâles adultes pendant une période de trois semaines

Introduction

L'injection de chlorure d'aluminium (5 ou 10 mg Al/kg/jour) induit des perturbations notables chez le Rat. L'objectif de ce travail est l'étude des conséquences d'administration d'un sel inorganique (chlorure d'aluminium) ou organique (lactate d'aluminium) à la dose de 10 mg Al/kg/jour chez le Rat.

Les dosages plasmatiques en sels minéraux seront complétés par des analyses de silicium, cet élément pouvant former des aluminosilicates qui se stockent dans l'organisme.

1. Matériel et méthode

1.1. Conditions de traitement des rats adultes

L'étude est réalisée sur des rats Wistar mâles de 280 ± 20 g. Le choix de rats mâles a été orienté par l'inexistence de cycles oestral pouvant interférer sur les teneurs plasmatiques des différents éléments. Les animaux sont répartis au hasard en trois lots : deux lots traités par un sel d'aluminium ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ PM 241.45 ou $\text{Al}(\text{CH}_3\text{CHOHCOO})_3$ PM 294.2) et un lot témoin. Les animaux sont placés individuellement dans des cages métalliques (42x28x24cm) pendant les trois semaines de traitement.

Les animaux des groupes traités Groupes AlC (5 rats) et AlL (5 rats) reçoivent une injection intrapéritonéale quotidienne, respectivement, de 10 mg Al/kg/jour (solution de chlorure d'aluminium 46.39 mM, pH3.25) ou de 10 mg Al/kg/jour (solution de lactate d'aluminium 73.80 mM, pH 3.25). Les solutions

de chlorure et de lactate d'aluminium sont préparées à l'aide d'une solution de NaCl 0.9%. Les animaux du Groupe controle (Groupe C, 6 rats) reçoivent un volume équivalent (1 à 3 ml selon leur poids) de la solution physiologique (0.9 % NaCl ajusté au pH 3.25). Les animaux des trois lots reçoivent l'eau et la nourriture standard *ad libitum*.

Les solutions destinées aux injections sont préparées extemporanément et la solution physiologique est stérilisée par autoclavage ; les pH des différentes solutions sont ajustés au pH de la solution de chlorure d'aluminium (93 mM, pH 3.25). Les deux solutions à base d'aluminium préparée à des concentrations différentes permettent d'administrer des volumes semblables aux animaux des différents lots.

1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture chez les rats au cours du traitement

Les rats sont pesés quotidiennement entre 15 et 16 heures tout au long de l'étude, les quantités de nourriture ingérées sont déterminées au même moment.

1.3. Prélèvements du sang, des organes et du fémur.

Les prélèvements sont réalisés 24 heures après la dernière injection.

Le prélèvement de sang est réalisé chez les rats par ponction intracardiaque après anesthésie préalable (injection i.p. de pentobarbital sodique, 50mg/kg).

Le plasma est obtenu après avoir recueilli le sang dans des tubes héparinés qui sont centrifugés à 900 g pendant 10 min.

Les hémocrites sont déterminés sur le sang hépariné, avant centrifugation.

Le foie, la rate, les reins et le cerveau des rats sont prélevés, pesés et congelés à -20°C avant dosage.

Le fémur (gauche) est prélevé, en éliminant les muscles qui y adhèrent en prenant soin de ne pas entamer le périoste. L'os est placé dans un tube en verre et séché pendant 24 heures à 70°C, avant d'être pesé.

1.4. Déterminations analytiques

1.4.1. Déterminations des concentrations plasmatiques en aluminium, zinc et silicium.

Ces éléments sont dosés directement dans le plasma par S.E.A.

1.4.2. Déterminations des teneurs en calcium et phosphore dans le plasma.

Dosage du calcium

Les dosages ont été réalisés par spectrophotométrie d'absorption atomique (modèle 5100 de Perkin-Elmer) utilisant une lampe argon à cathode creuse de calcium, dont l'intensité a été réglée à 22 mA, à la longueur d'onde 422.7 nm. En flamme air-acétylène, l'interférence des phosphates sur le dosage du calcium est corrigée par adjonction de chlorure de lanthane concentré.

Dosage du phosphore

Le dosage du phosphore est effectué par une méthode colorimétrique, après déprotéinisation préalable (voir chapitre I, deuxième partie).

1.4.3. Détermination de l'aluminium dans les organes

Les organes et les os sont traités avec de l'acide nitrique (65°, Suprapur, Merck), à chaud afin de dissoudre l'ensemble des minéraux. Les concentrations en aluminium sont alors déterminées par S.E.A.

2. Résultats

2.1. Consommation alimentaire et prise pondérale

Les rats des Groupes traités présentent une diminution significative de la prise alimentaire du 1er au 4ème jour : Groupe AIL et du 1er au 13ème jour :

Groupe AIC (vs Groupe C) par rapport au Groupe C. (Figure 27). La prise alimentaire totale pendant la durée du traitement est inférieure de 32% et 18%, respectivement pour les Groupes AIC et AIL vs Groupe C.

La Figure 28 montre l'évolution pondérale des animaux dans chaque groupe. Les animaux des deux groupes traités par l'aluminium montrent un retard de la prise pondérale vs Groupe C. Comparé au Groupe C, cette différence est significative du 4ème au 21ème jour de traitement pour le Groupe AIL et du 2ème au 21ème jour de traitement pour le Groupe AIC.

La différence de poids entre les animaux des lots AIC et AIL est significative entre le 4ème et le 12ème jour de traitement, le retard pondéral est plus prononcé chez les animaux du lot AIC au cours de cette période.

2.2. Examen macroscopique des autopsies

Les animaux sont observés tout au long de l'étude, à la palpation aucun animal ne présente de nodules sous-cutanés. L'absence de ces granulomes est confirmée au cours de l'autopsie.

Les symptômes de péritonite sont présents chez les animaux traités par l'aluminium, ces symptômes apparaissent équivalents entre les deux groupes traités.

2.3. Concentrations plasmatiques des éléments minéraux et hématocrites.

Les résultats des analyses effectuées dans le plasma sont résumées dans le tableau 12 .

Tableau 12.
Concentrations minérales plasmatiques.

	Aluminium ($\mu\text{g/l}$)	Silicium ($\mu\text{g/l}$)	Zinc (mg/l)	Calcium (mg/l)	Phosphore (mg/l)
Groupe C (6)	22 \pm 4.7	82 \pm 16	1.4 \pm 0.20	118.8 \pm 9.4	79.8 \pm 5.1
Groupe AIC (5)	542 \pm 156*	40 \pm 9.3*	1.1 \pm 0.11*	113.3 \pm 6.4	84.4 \pm 9.7
Groupe AIL (5)	760 \pm 172**	46 \pm 6*	1.3 \pm 0.13	113.1 \pm 7.3	80.13 \pm 4.8

Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type

Entre parenthèses, nombre d'animaux

* Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)

** Significativement différent du Groupe C et A15 ($p < 0.05$)

Figure 27. Consommation de nourriture au cours des périodes de traitement

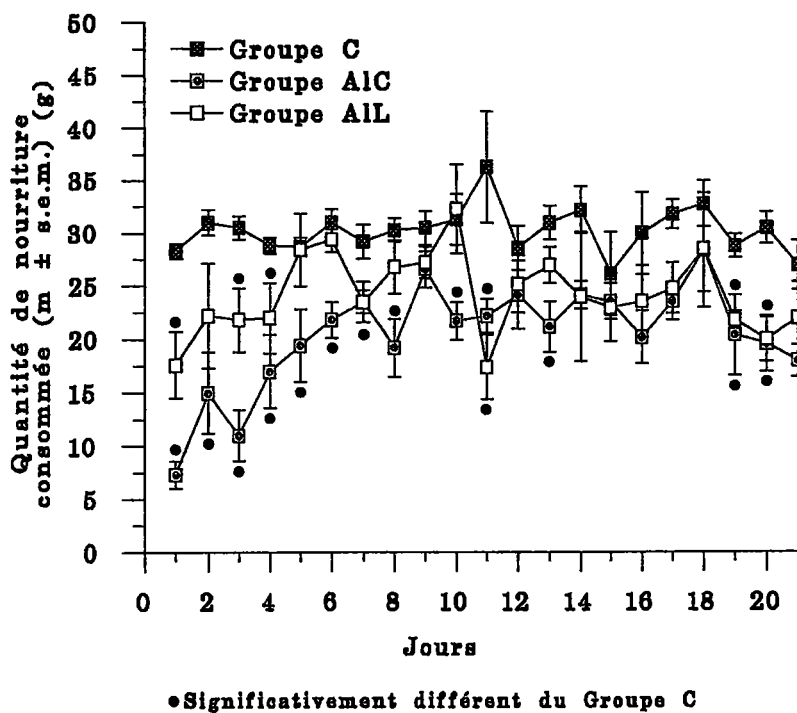
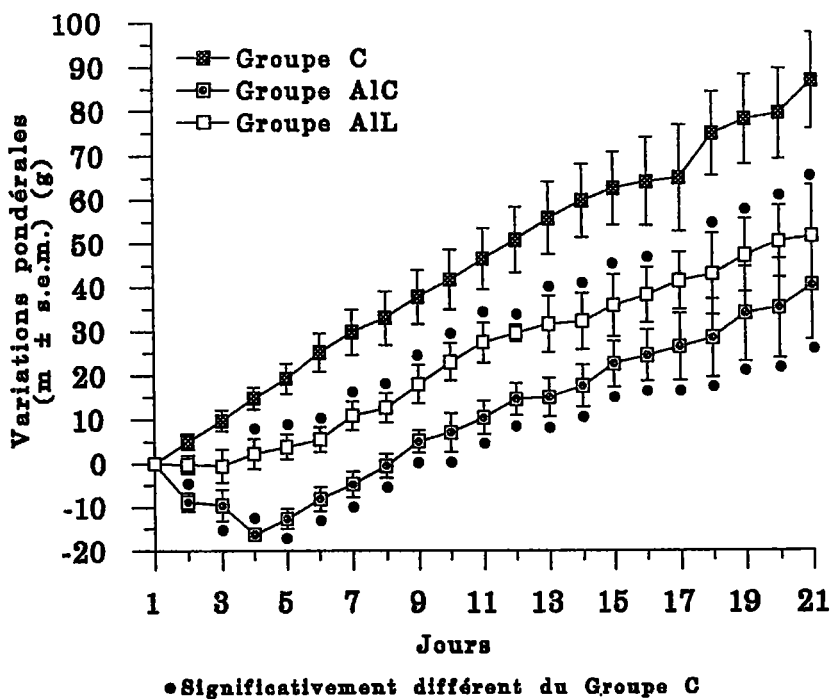


Figure 28. Evolution des prises pondérales au cours des différents traitements



Les teneurs en aluminium plasmatique sont significativement supérieures chez les Groupes traités par le sel d'aluminium vs Groupe C. Les teneurs en aluminium des Groupes AIC et ALL sont respectivement 25 et 35 fois supérieures, vs Groupe C.

La teneur en aluminium plasmatique est significativement supérieure (40%) dans le Groupe ALL vs Groupe AIC.

Les concentrations plasmatiques en silicium sont significativement diminuées chez les Groupes traités vs Groupe C. Les teneurs en silicium des Groupes AIC et ALL sont environ 2 fois inférieures par rapport à ceux du Groupe C.

La teneur en zinc est significativement diminuée dans le Groupe AIC vs Groupe C; la concentration est diminuée de 17 %.

Les teneurs en calcium et en phosphore ne diffèrent pas de manière significative entre les trois groupes.

Les valeurs des hématocrites sont de 42.6 ± 1.0 , 30.4 ± 4.7 et 36.6 ± 3.2 respectivement pour les Groupes AIC, ALL et C. Les valeurs des hématocrites sont significativement diminuées dans le Groupe AIC (29%) et ALL (14%) vs Groupe C. La différence est significative entre les deux Groupes traités, les valeurs des hématocrites sont les plus faibles dans le groupe AIC.

2.4. Déterminations pondérales des organes et du fémur

Les organes et le tissu osseux (fémur) sont prélevés et pesés vingt-quatre heures après la dernière injection (tableau 13)

Les valeurs sont exprimées pour les organes en poids frais et en poids sec pour le fémur.

Tableau 13

Déterminations pondérales des organes et du tissu osseux (g) , 24 heures après la fin du traitement

	Foie	Rate	Reins	Cerveau	Fémur
Groupe C (6)	13.36±1.55	0.74±0.05	2.47±0.24	1.44±0.09	0.784±0.055
Groupe AIC (5)	11.92±0.44	1.20±0.28*	2.14±0.19*	1.39±0.03	0.682±0.064*
Groupe AIL (5)	11.97±1.47	1.12±0.19*	2.27±0.31	1.45±0.09	0.730±0.028

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type, entre parenthèses : nombre d'animaux

* Significativement différent du Groupe C (p<0.05)

La rate des Groupes AIC et AIL présente une augmentation significative de son poids vs Groupe C ; 62% et 51%, respectivement. La valeur pondérale des reins est significativement inférieure (13%) dans le Groupe AIC vs Groupe C. Le poids du fémur est significativement inférieur (13%) chez le Groupe AIC vs Groupe C.

2.5.Déterminations des teneurs aluminiques dans les organes et l'os

Les valeurs moyennes aluminiques déterminées dans les organes et l'os sont reportées dans le tableau 14.

Tableau 14

Déterminations des teneurs aluminiques dans les organes et le fémur (µg/g)

	Foie	Rate	Reins	Cerveau	Fémur
Groupe C (6)	0.28±0.08	1.49±3.09	0.21±0.23	0.10±0.06	20.6±13.8
Groupe AIC (5)	94.8±5.9*	235.8±81.3*	11.28±0.50*	0.35±0.10*	60.9±23.4*
Groupe AIL (5)	98.6±14.9*	192±117*	17.42±4.70**	0.42±0.26*	84.0±17.3*

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type, entre parenthèses : nombre d'animaux

* Significativement différent du Groupe C (p<0.05)

** Significativement différent du Groupe C et AIC (p<0.05)

Les teneurs aluminiques sont significativement supérieures pour l'ensemble des organes et du fémur des Groupes traités vs Groupe C.

Les teneurs en aluminium sont environ 320 et 130 fois supérieures dans le foie et la rate des Groupes AIC et AIL vs Groupe C.

La concentration aluminique est significativement supérieure dans les reins des animaux traités ; 54 et 83 fois supérieure chez les Groupes AIC et AIL, vs Groupe C. La différence est significative entre les deux groupes traités.

Les valeurs de la teneur aluminique sont significativement supérieures dans le cerveau des animaux traités (3.5 à 4.2 fois supérieur) vs Groupe C.

Le fémur révèle une augmentation significative de la teneur en aluminium ; la teneur en métal est 3 et 4 fois supérieure, respectivement pour les Groupes AIC et AIL, vs Groupe C.

Il apparaît qu'à la dose de 10mgAl, les teneurs aluminiques sont significativement supérieures dans les organes et le fémur chez les animaux traités, toutefois, à l'exception des reins, les valeurs aluminiques ne sont pas significativement entre les Groupes AIC et AIL.

Conclusion et discussion

L'injection quotidienne de chlorure ou de lactate d'aluminium (10mg Al/kg/jour) chez le Rat, pendant une durée de trois semaines perturbe la prise alimentaire et l'évolution pondérale. Il semblerait que l'amplitude de ces phénomènes soit moins importante chez les animaux traités par le lactate d'aluminium.

Il apparaît que les teneurs aluminiques des rats traités par le lactate d'aluminium (Groupe AIL) sont significativement supérieures à celles du Groupe AIC. Les animaux du Groupe AIC présentent une diminution de la teneur plasmatique en zinc, cette variation n'est pas significative dans le Groupe AIL. Toutefois les deux lots traités par l'aluminium présentent une diminution significative des teneurs plasmatiques en silicium. Cette diminution de la teneur plasmatique en silicium pourrait être liée à la formation d'aluminosilicates qui se déposeraient dans les tissus.

Quelque soit le sel, les teneurs plasmatiques en calcium et en phosphore n'apparaissent pas modifiées, comparées aux valeurs des animaux du groupe témoin.

Seule la rate du Groupe ALL présente une diminution de poids, contrairement au Groupe AIC où la rate, les reins et le fémur présentent une diminution pondérale significative vs Groupe C.

Tous les organes étudiés et le fémur présentent une augmentation significative de la teneur aluminique, les différences de concentrations entre les deux groupes traités n'est pas significative à l'exception des reins où la teneur aluminique est supérieure dans le Groupe ALL vs Groupe C et AIC.

L'existence de granulomes inflammatoires semblent liée au type d'aiguilles utilisées ; en effet les traitements de l'étude antérieure ont été réalisées avec des aiguilles de type 0.7x30, les traitements de cette étude ont été réalisés avec des aiguilles 0.5x20. L'inflammation au niveau du lieu d'injection pourrait avoir pour origine la solution aluminique quand les injections sont réalisées avec des aiguilles de diamètre supérieur qui permettrait le contact sous cutané avec l'aluminium.

Les symptômes de péritonite sont présents dans les deux groupes traités et sont liés au sel ou à l'aluminium.

CHAPITRE II

TROISIEME PARTIE

Conséquences d'administrations intrapéritonéales quotidiennes de sels d'aluminium ou de sels de sodium chez le Rat mâle adulte pendant une période d'une semaine

Introduction

Les études antérieures ont montré que les animaux traités par voie intrapéritonéale par un sel d'aluminium (chlorure ou lactate d'aluminium) présentaient des symptômes de péritonite. Cette étude a pour objet de définir la substance responsable de cette inflammation. Ainsi deux sels de sodium (chlorure de sodium et lactate de sodium) et deux sels d'aluminium (chlorure et lactate d'aluminium) vont être utilisés dans cette étude afin de déterminer le facteur responsable de ces infections.

1. Matériel et méthode

1.1. Conditions de traitement des rats adultes

L'étude est réalisée sur des rats Wistar mâles de 250 ± 10 g. Les animaux sont répartis au hasard en quatre lots : deux lots traités par un sel d'aluminium ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ PM 241.45 ou $\text{Al}(\text{CH}_3\text{CHOHCOO})_3$ PM 294.2) et deux lots par un sel de sodium (NaCl PM 58.44 ou $\text{NaCH}_2\text{CHOHCOO}$ PM 112). Les animaux sont placés individuellement dans des cages métalliques (42x28x24cm) pendant la durée du traitement.

Des essais réalisés sur quelques rats montrent que des injections quotidiennes de chlorure d'aluminium (10mg Al/kg/jour) induisaient déjà au

terme d'une semaine des symptômes de péritonite. C'est pourquoi une période de traitement de sept jours a été choisie dans cette étude.

Les animaux des groupes traités par le chlorure d'aluminium (Groupe AlC, 5 rats) ou le lactate d'aluminium (Groupe All, 5 rats) reçoivent respectivement, une injection intrapéritonéale quotidienne de 10 mg Al/kg/jour soit 37.10^{-5} M Al/kg/jour (solution de chlorure d'aluminium 74 mM, pH 3.21 ± 0.05) ou 10 mg Al/kg/jour soit 37.10^{-5} M Al/kg/jour. (solution de lactate d'aluminium 74 mM, pH 3.44 ± 0.03).

Les animaux des groupes traités par le chlorure de sodium (Groupe NaC, 5 rats) ou le lactate de sodium (Groupe NaL, 5 rats) reçoivent respectivement, une injection intrapéritonéale quotidienne de 37.10^{-5} M Na/kg/jour (solution de chlorure de sodium 74 mM, pH 3.15 ± 0.13) ou 37.10^{-5} M Al/kg/jour (solution de lactate de sodium 74 mM, pH 3.95 ± 0.07).

Les différentes solutions sont préparées à l'aide d'une solution de NaCl 0.9%. Les animaux des quatre Groupes reçoivent un volume équivalent (1 à 2 ml selon leur poids) des solutions préparées. Les animaux des quatre lots reçoivent l'eau et la nourriture standard *ad libitum*.

Les solutions destinées aux injections sont préparées extemporanément et la solution physiologique est stérilisée par autoclavage, les pH des différentes solutions sont ajustés au pH de la solution de chlorure d'aluminium (pH 3.21). La solutions de lactate de sodium présente un pouvoir tampon qui limite la diminution du pH par de l'acide chlorhydrique, toutefois l'ensemble des solutions présentent un pH compris entre 3 et 4.

1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture chez les rats au cours du traitement

Les rats sont pesés quotidiennement entre 15 et 16 heures tout au long de l'étude, les quantités de nourriture ingérées sont déterminées au même moment.

1.3. Prélèvements de sang et détermination de l'aluminium plasmatique et intra-érythrocytaire.

Les prélèvements sont réalisés le 8ème jour, 24 heures après la dernière injection.

Le prélèvement de sang est réalisé chez les rats par ponction intracardiaque après anesthésie préalable (injection i.p. de pentobarbital sodique, 50mg/kg).

Les hématocrites sont déterminés sur le sang hépariné, avant centrifugation.

Le sang recueilli dans les tubes héparinés est centrifugé à 800 g pendant 15 min. afin de séparer le plasma et les érythrocytes. Le plasma de la phase supérieure est alors prélevé rapidement afin d'éviter les risques d'hémolyse. Après élimination du plasma restant et du culot de leucocytes, les hématies (2ml environ) sont lavées trois fois à l'aide d'une solution physiologique (NaCl 0.9%) conservée à 4°C. Après addition de la solution de NaCl à 4°C (4ml), les tubes sont centrifugés à 250 g pendant 15 min. à 4°C. La dernière centrifugation est réalisée à 800 g afin d'éliminer la quantité de liquide extracellulaire résiduelle.

Les cellules lavées sont hémolysées par addition d'un volume d'eau supra-pure dans le rapport de 1g de cellules / 2 ml d'eau.

Le plasma et l'hémolysat sont alors stockés dans des tubes en polyéthylène à une température comprise entre 4 et 6 °C, avant analyse.

1.4. Déterminations analytiques

1.4.1. Déterminations plasmatiques d'aluminium.

L'aluminium est dosé dans le plasma et l'hémolysat par S.E.A.

1.4.2. Déterminations des teneurs en calcium et phosphore dans le plasma.

Dosage du calcium et du phosphore

Les dosages de calcium et de phosphore sont effectués par une méthode colorimétrique (voir chapitre I, deuxième partie).

2. Résultats

2.1 Consommation alimentaire et prise pondérale

Les rats traités par un sel d'aluminium montrent une consommation de nourriture, significativement différente du 1er au 4^{ème} jour (Groupe AIC vs Groupe NaC) et pendant toute la durée du traitement (Groupe ALL vs Groupe NaL). La consommation totale pendant la durée des traitements est diminuée de 37% (Groupe AIC vs Groupe NaC) et de 35 % (Groupe ALL vs Groupe NaL) (Fig. 29).

La figure 30 montre l'évolution des prises pondérales dans chaque groupe. Les animaux des Groupes AIC et ALL présentent un retard pondéral vs Groupes NaC et NaL ; ces différences sont significatives pendant toute la durée du traitement pour les deux groupes traités. Ce retard pondéral s'atténue au cours du traitement et n'est plus significatif 24 heures après la dernière injection, le poids (g) des animaux est alors de 264,4±9.8 : Groupe NaC ; 259.2±12.9 : Groupe NaL ; 261.2±13.6 : Groupe AIC et 248.0±10.2 Groupe ALL.

2.2. Examens macroscopiques des autopsies

Les autopsies réalisées 24 heures après la fin des traitements révèlent des symptômes de péritonites chez tous les animaux traités par un sel d'aluminium (chlorure ou lactate d'aluminium). Aucun rat traité par du lactate de sodium ou du chlorure de sodium ne présente de signes d'inflammation. C'est donc l'aluminium qui est responsable de l'apparition des symptômes de péritonite.

2.3. Concentrations des éléments minéraux

2.3.1. Teneurs en aluminium dans le sang et hématocrites

Les résultats concernant les déterminations d'aluminium dans le plasma et l'hémolysat sont données dans le tableau 15.

Figure 29. Consommation de nourriture pendant les périodes de traitement

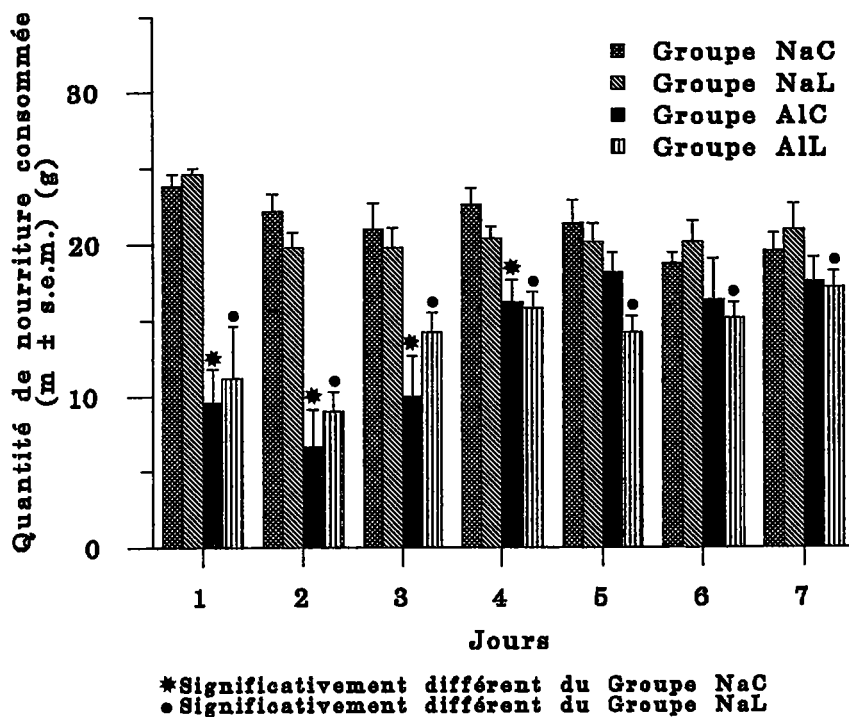
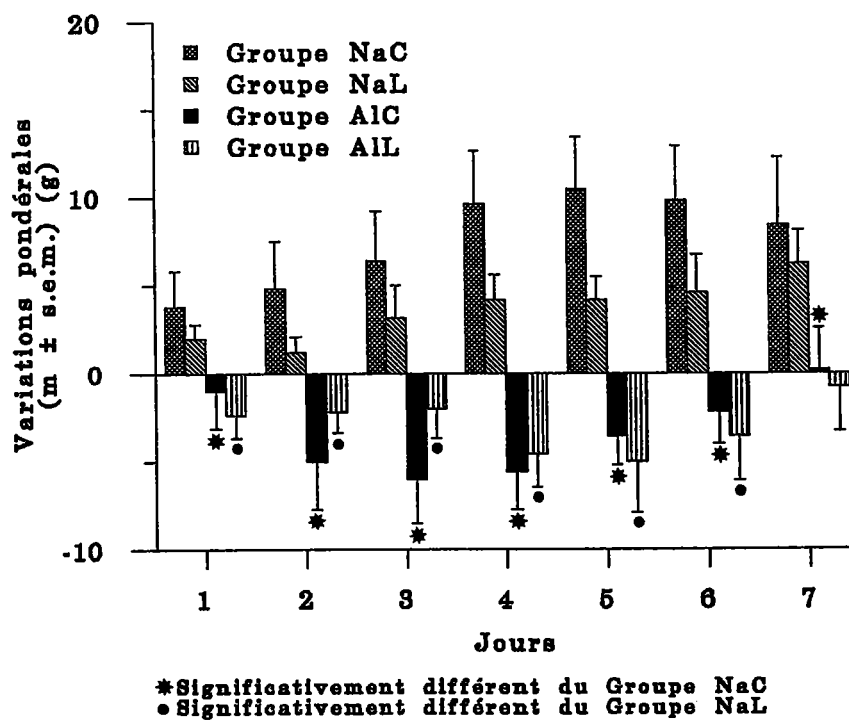


Figure 30. Evolution des prises pondérales au cours des traitements



Les teneurs en aluminium plasmatique sont significativement supérieures chez les animaux traités par un sel d'aluminium vs groupes contrôles. Les teneur en aluminium plasmatique des Groupes AIC et AIL sont respectivement, 20.6 et 17.0 fois supérieures, vs les Groupes respectifs NaC et NaL. Les teneurs ne sont toutefois pas différentes de manière significative entre les deux Groupes traités.

La concentration en aluminium intra-érythrocytaire dans les Groupes NaC et NaL est respectivement de 12 et 14 $\mu\text{g Al/l}$. Les teneurs en aluminium des hémolysats des Groupes AIC et AIL sont respectivement, 2.8 et 3.0 fois supérieures, vs les Groupes respectifs NaC et NaL. Les rapports Al plasma/Al hémolysat est de 2.2 et 2.5, respectivement pour les Groupes NaC et NaL. Ce rapport augmente de manière significative pour les Groupes traités, ce rapport est de 15.7 et 14.2, respectivement pour les Groupes AIC et AIL.

Tableau 15
Déterminations des teneurs aluminiques dans le plasma et l'hémolysat ($\mu\text{gAl/l}$), 24 heures après la fin du traitement

	Al plasma	Al hémolysat
Groupe NaC (5)	26 \pm 11	12 \pm 2
Groupe NaL (5)	35 \pm 7	14 \pm 3
Groupe AIC (5)	535 \pm 133*	34 \pm 4*
Groupe AIL (5)	598 \pm 15**	42 \pm 14**

Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type

* Significativement différent du Groupe NaC ($p < 0.05$)

** Significativement différent du Groupe NaL ($p < 0.05$)

Les déterminations des hématocrites sont résumées dans le tableau 16 .

Les valeurs des hématocrites sont significativement diminuées dans les Groupes AIC et AIL, vs les Groupes NaC et NaL ; 11.8% et 10.4%. Ces différences ne sont pas significatives entre les deux groupes traités.

Tableau 16
Déterminations des hématocrites, 24 heures après la fin du traitement

	Hématocrite (%)
Groupe NaC (5)	41.6±3.0
Groupe NaL (5)	42.4±1.5
Groupe AIC (5)	36.7±0.9*
Groupe AIL (5)	38.0±0.9**

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type
 * Significativement différent du Groupe NaC (p<0.05)
 ** Significativement différent du Groupe NaL (p<0.05)

2.3.2. Déterminations plasmatiques des teneurs en calcium et en phosphore

Les résultats sont résumés dans le tableau 17. Il n'existe pas de différences significatives quant aux teneurs en calcium et en phosphore entre les différents groupes.

Tableau 17
Déterminations plasmatiques des teneurs en calcium et en phosphore (mg/l), 24 heures après la fin du traitement

	Calcium	Phosphore
Groupe NaC (5)	96.4±2.5	70.1±8.6
Groupe NaL (5)	98.5±2.5	77.6±10.3
Groupe AIC (5)	101.3±2.4	80.4±6.7
Groupe AIL (5)	99.6±3.7	81.45±7.7

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type

Conclusion et discussion

Le traitement aluminique par voie intrapéritonéale induite un retard pondéral des animaux, corrélé à une diminution de la prise pondérale. L'agent chimique induisant des inflammations est l'aluminium. La diminution de l'hématocrite est également liée à l'aluminium.

L'ensemble de la littérature scientifique relatant des traitement aluminiques par voie i.p. chez l'animal ne fait pas référence à ces symptômes d'inflammation liés au métal. Seuls Sorenson et coll. ('74) et Kay et Thornton

(55) relatent l'apparition de péritonite fibreuse suite à l'injection intrapéritonéale de sels d'aluminium.

Le traitement aluminique induit une augmentation notable de la teneur en aluminium plasmatique, toutefois l'augmentation intra érythrocytaire reste très faible. Ce résultat confirme qu'une légère hémolyse ne modifie pas de manière significative la teneur en Al plasmatique.

Afin de démasquer les problèmes inhérents à la sous-alimentation, un groupe de rats restreints recevra la même quantité de nourriture que le groupe d'animaux traité par le sel d'aluminium dans la prochaine étude.

CHAPITRE II

QUATRIEME PARTIE

Transfert de l'aluminium dans le lait de rates traitées au chlorure d'aluminium.

Introduction

Comparés aux adultes, la prévalence des pathologies induites par des intoxications aluminiques est plus importante chez les jeunes enfants urémiques qui reçoivent en thérapie de grosses quantités d'aluminium afin de lutter contre les hyperphosphatémies (Andreoli et coll., '84 ; Griswold et coll., '83 ; Nathan et Pedersen, '80 ; Salusky et coll., '84).

Chez l'enfant insuffisant rénal, la potentialité toxique est plus importante ; en effet l'immaturité de la barrière gastrointestinale facilite le passage d'aluminium au niveau intestinal, favorisant l'accumulation du métal dans les tissus (Andreoli, et coll. '84). Les enfants sont de plus exposés à l'aluminium qui contamine les solutés à usage intraveineux (Milliner et coll., '85 ; Sedman et coll., '85). Pour ces différentes raisons, il est intéressant de connaître les expositions de l'enfant à ce métal. Les laits maternels et les laits infantiles sont la seule source de nourriture dans l'alimentation du nouveau né et restent importants dans l'alimentation de l'enfant au cours de la première année. L'ingestion d'aluminium va donc dépendre des concentrations de métal se trouvant dans les laits et les autres aliments (Litov et coll., '90). Comparées aux teneurs trouvées dans le lait maternel (5-45 $\mu\text{g Al/l}$), les concentrations d'aluminium dans les préparations à base de lait de vache sont 10 à 20 fois supérieures (Koo et Kaplan, '88). Les déterminations d'aluminium dans les laits infantiles révèlent des teneurs de 35 à 2080 $\mu\text{g Al/l}$ (Hewitt et coll., '87). Peu de travaux ont été réalisés quant au transfert de l'aluminium via la lactation. Yokel et Mc Namara ('85) ont évalué les teneurs en aluminium dans le lait après administration iv, po et sc de lactate d'aluminium chez le Lapin.

Ce travail repose sur l'éventualité d'un transfert d'aluminium dans le lait de rates intoxiquées et des conséquences possibles chez les jeunes.

Cette étude a fait l'objet de travaux préliminaires qui ont permis d'établir le protocole expérimental.

Etude préliminaire

La technique de prélèvement de lait a été mise au point sur quelques rates allaitantes selon la technique décrite par Oskarsson ('87).

Les essais ont été réalisés sur 6 femelles gestantes. Les observations et les conclusions concernant cette première étude sont les suivantes:

- Le traitement aluminique par injection quotidienne du sel d'aluminium et la limitation des portées à 8 jeunes ne semblent pas perturber le comportement des mères face aux jeunes, les constructions de nids ne semblent pas modifiées.
- Le traitement des mères doit cesser avant l'apparition des phénomènes de coprophagie chez les jeunes (au 15^{ème} jour post-natal) qui ingéreraient les fèces contaminés des mères.
- L'alimentation des mères paraît diminuer chez les mères traitées par le sel d'aluminium. Un groupe restreint en nourriture (Groupe CR) complétera les groupes d'étude : Groupe traité par l'aluminium et Groupe témoin.
- L'obtention de lait est plus aisée si la mère est séparée des jeunes rats pendant 3 à 4 heures, avant les prélèvements. En effet cette séparation favorisera la rétention de lait au niveau des mamelles, la traite sera alors plus facile.
- Les prélèvements de lait ne seront réalisés qu'en fin de traitement. En effet des prélèvements intermédiaires réalisés chez la mère perturbent fortement son comportement. Les essais réalisés montrent que les jeunes perdent près de 15 % de leur poids le jour qui suit les prélèvements de lait réalisés au 6^{ème} jour, ce retard pondéral persiste chez les jeunes rats les plus chétifs jusqu'au douzième jour et semble lier au temps de séparation de la portée et de la mère, à l'anesthésie de la mère, ainsi qu'au prélèvement de lait.

L'objectif de ce travail est l'étude des conséquences d'injections i.p. quotidiennes de chlorure d'aluminium sur les teneurs aluminiques dans le lait, chez des rates pendant les douze premiers jours qui suivent la parturition . La prise pondérale et les concentrations en aluminium dans le plasma et les organes seront également déterminées après la période de traitement. Le silicium qui est un élément impliqué dans la croissance (Oskarsson, '87) sera dosé dans le plasma des mères et des jeunes rats.

Première étude

1. MATERIEL ET METHODE

1.1. Conditions de traitement des rates adultes

Le protocole d'obtention des femelles gestantes est celui défini antérieurement. Les femelles sont individuellement isolées au cours de la gestation. Les rates utilisées dans cette étude ont un poids de 220-240 g.

Le jour qui suit les naissances, les portées sont limitées à 8 jeunes, ceci afin de diminuer les disparités de nombre entre les portées. Les femelles et leurs portées sont alors aléatoirement réparties en trois groupes expérimentaux. Les rates reçoivent quotidiennement une injection i.p. du 1er au 12ème jour postnatal.

Le groupe intoxiqué (groupe Al, 6 rats) et le groupe témoin (Groupe C, 5 rats) reçoivent respectivement une injection de 10 mg Al/kg/jour (solution de chlorure de d'aluminium 75 mM, pH 3.25, préparée à l'aide d'une solution NaCl 0.9%), ou un volume équivalent de la solution physiologique (0.9 % NaCl ajusté au pH 3.25) ; les deux groupes d'animaux reçoivent l'eau et la nourriture standard *ad libitum*. Comme pour le Groupe C, des injections de solution physiologique sont réalisées sur les rates du troisième groupe (Groupe CR, 6 rats), celles-ci reçoivent les mêmes quantités de nourriture que les femelles du Groupe Al, l'eau étant donnée *ad libitum*.

Les solutions destinées aux injections sont préparées extemporanément et la solution physiologique est stérilisée par autoclavage.

1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture au cours de la période de lactation.

Les femelles et les jeunes sont pesés quotidiennement entre 17 et 18 heures, du 1er au 12ème jour postnatal.

Les quantités de nourriture ingérées sont déterminées quotidiennement tout au long de l'étude.

1.3. Prélèvements de lait

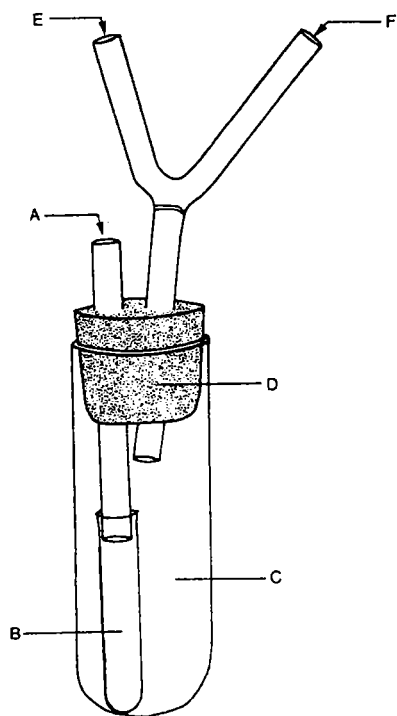
Le lait maternel est recueilli en utilisant la technique décrite par Oskarsson ('87).

Au 13ème jour, avant le prélèvement de lait, les jeunes sont séparés de leur mère pendant une durée de 3 heures. Les rates sont alors anesthésiées par une injection i.p. d'une solution de pentobarbital sodique (solution à 6g/100ml, Sanofi, Santé Animale) à une dose de 50mg/kg.

Quelques minutes avant le prélèvement de lait, une injection d'ocytocine (250UI/5mg, *α -hypophamine lyophilized*, Sigma) est réalisée par voie sous-cutanée chez la mère, au niveau de la partie dorsale du cou. L'ocytocine administrée (6UI/kg de poids) provoque l'expulsion du lait au niveau des mamelles.

Les mères sont placées sur un coussin chauffant à 37°C et les mamelles sont lavées avec un coton imbibé d'eau tiède supra-pure. Ce lavage permet d'éliminer les risques de contamination du lait par l'aluminium pouvant se trouver sur le pelage et permet d'induire une turgescence des mamelles qui sont successivement introduites dans le tube raccordé au système de prélèvement (Fig. 25). Le lait recueilli atteint un volume de 2 ± 0.8 ml. La période où l'ocytocine est active après injection est de 10 min. environ, mais une nouvelle injection peut être réitérée, si nécessaire.

Le matériel destiné au prélèvement de lait est lavé dans un bain d'acide (HCl 1N), avant un abondant rinçage à l'eau supra-pure.

Figure 25**Schéma du système de prélèvement de lait chez la rate.**

- A. Tube en polypropylène (\varnothing interne: 4 mm), destiné à recevoir la mamelle
- B. Tube collecteur de lait
- C. Tube en verre de 150 ml
- D. Bouchon assurant l'étanchéité du tube C
- E. Tube connecté au système d'aspiration (dépression de 20 mmHg)
- F. Tube permettant de créer un effet de pulsions par obturations successives

(d'après Oskarsson)

1.4. Prélèvements du sang et des organes

Le prélèvement de sang est réalisé chez les femelles anesthésiées, par ponction intracardiaque. Le sang est recueilli dans des tubes en polyéthylène héparinés. Trois jeunes rats de chaque portée sont prélevés au hasard et sacrifiés par décapitation, le sang des animaux recueilli dans un tube hépariné et mélangé afin d'obtenir un échantillon représentatif de la portée. Le volume de sang ainsi obtenu (4ml environ) est suffisant pour permettre des déterminations analytiques.

Le plasma obtenu après centrifugation du sang à 900 g pendant 10 min. est conservé à 4°C en vue des déterminations analytiques.

Le foie, la rate, les reins et le cerveau des mères sacrifiées après l'anesthésie sont recueillis et pesés avant les dosages.

Ces mêmes prélèvements sont effectués chez les trois jeunes rats afin de former pour chaque organe un échantillon unique destiné à l'analyse.

1.5. Déterminations analytiques

1.5.1. Détermination d'aluminium et de silicium dans le plasma.

Ces deux éléments sont dosés sur le plasma par S.E.A.

1.5.2. Détermination d'aluminium dans le lait et les organes

Le lait et les organes sont traités avec de l'acide nitrique (65°, Suprapur, Merck) afin de dissoudre l'ensemble des minéraux. Un volume d'acide, est ajouté au volume de lait dans un rapport 1/1. Les échantillons sont placés dans un bain-marie à 80-90°C jusqu'à dissolution complète du lait (environ 1h 30 min.). Les volumes de liquide sont alors ajustés à un volume final connu avant le dosage.

Les concentrations en aluminium sont alors déterminées par S.E.A.

2. RESULTATS

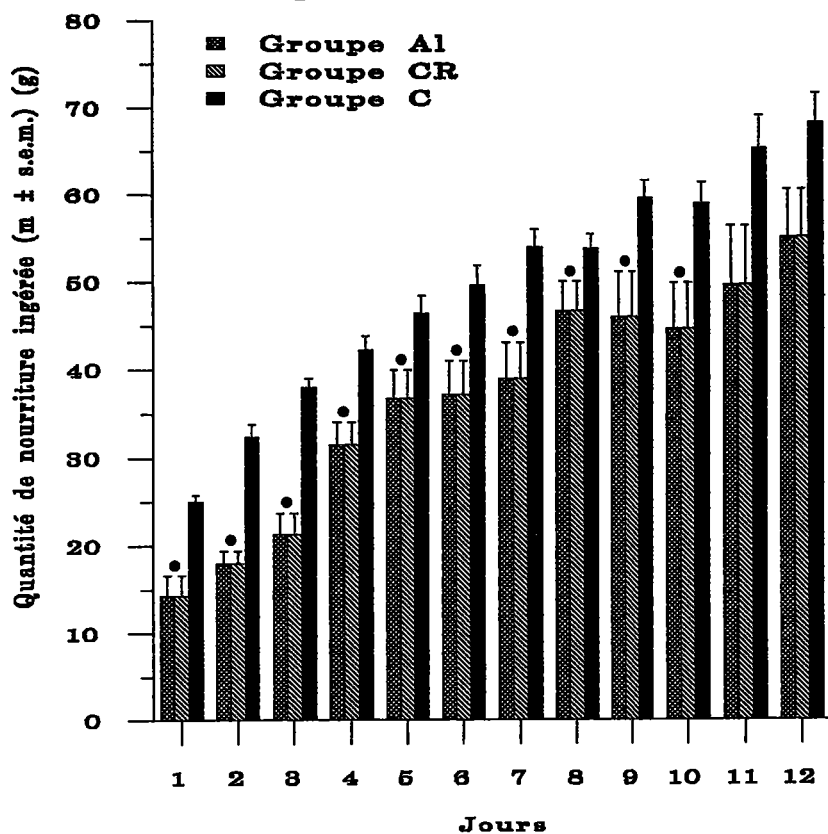
2.1 Mères

2.1.1. Consommation alimentaire et prise pondérale

Les femelles recevant une injection quotidienne de chlorure d'aluminium (10mg Al/kg/jour) pendant les douze premiers jours de la lactation montrent une diminution significative de la prise alimentaire ($p < 0.05$ vs Groupe C) entre le premier et le 10^{ème} jour postnatal (diminution de 26%). Afin de démasquer des problèmes inhérents à la sous-alimentation, les rats du Groupe CR reçoivent quotidiennement la même quantité de nourriture que les animaux du Groupe Al. (Figure 31).

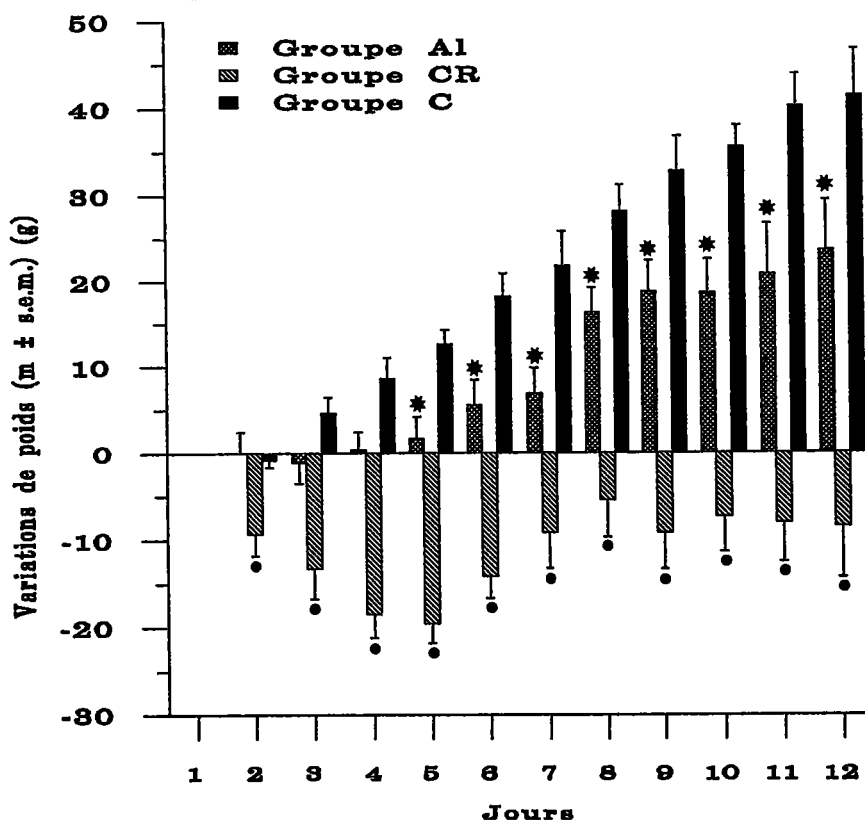
La Figure 32 montre l'évolution pondérale des animaux dans chaque groupe. Les animaux traités par le sel d'aluminium montrent une prise pondérale inférieure à celle du groupe C ; cette différence est significative à partir du 5^{ème} jour. L'évolution pondérale des rates du Groupe CR est très différente des deux autres groupes ; en effet le poids des animaux diminue

Figure 81. Quantités de nourriture ingérées par les mères au cours de la période de lactation



*Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)

Figure 82. Evolution pondérale des mères au cours de la période de lactation



*Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)
 *Significativement différent des Groupes C et A1 ($p < 0.05$)

nettement (20%) au cours des cinq premiers jours, puis augmente avant de se stabiliser à partir du 7ème jour. Le poids des animaux restreints est toujours inférieur à ceux des groupes Al et C.

2.1.2. Teneurs en aluminium et en silicium

Les teneurs en aluminium et silicium sont représentées dans le tableau 18.

Tableau 18
Concentrations des éléments minéraux dans le lait ($\mu\text{g/ml}$), le plasma ($\mu\text{g/ml}$) et les organes ($\mu\text{g/g}$ de poids frais) chez les mères

	Groupe Al	Groupe CR	Groupe C
Aluminium			
<i>Lait</i>	2.02±0.66*	0.03±0.02	0.03±0.03
<i>Plasma</i>	0.30±0.05*	0.02±0.01	0.01±0.02
<i>Foie</i>	168±26*	1.07±1.44	<0.1
<i>Rate</i>	78±40*	0.63±0.58	<0.1
<i>Reins</i>	11±4*	<0.1	<0.1
<i>Cerveau</i>	<0.1	<0.1	<0.1
Silicium			
<i>Plasma</i>	2.10±0.13	2.15±0.09	2.17±0.10

Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type

* Significativement différent du Groupe C et CR ($p < 0.001$)

Les concentrations d'aluminium dans le lait et le plasma des rates traitées par l'aluminium sont significativement supérieures ($p < 0.001$) à celles trouvées chez les animaux des Groupes C et CR (Tableau 18) ; les teneurs sont respectivement 72 et 22 fois supérieures dans le lait et le plasma.

Les rapports moyens lait/plasma sont 6.6, 2.0 et 1.7 pour les Groupes Al, C et CR respectivement.

Les concentrations plasmatiques en silicium ne varient pas entre les trois groupes, la teneur moyenne est de 2100 $\mu\text{g/l}$ (Tableau 18).

L'intoxication aluminique a pour conséquence une augmentation significative ($p < 0.001$, vs Groupes C et CR) des teneurs aluminiques dans le foie, la rate et

les reins. Les concentrations cérébrales en aluminium ne varient pas entre les 3 Groupes (Tableau 18).

2.1.3. Déterminations pondérales

Vingt quatre heures après la fin du traitement, les animaux du groupe CR présentent un poids significativement inférieur (15%) comparé au poids des rats appartenants aux Groupes Al et C.

Les animaux des Groupes Al et C ne présentent pas des valeurs pondérales significativement différentes. (Tableau 19).

Les poids du foie et de la rate sont significativement supérieurs pour les animaux du Groupe Al vs CR ($p < 0.02$) (Tableau 19).

Tableau 19

Déterminations pondérales des organismes (g), des organes (g) chez les mères et les jeunes 24 heures après la fin du traitement

	Organisme	Foie	Rate	Reins	Cerveau
Femelles					
Groupe Al	305±24**	15.32±1.05**	1.156±0.345* *	1.807±0.262	1.331±0.107
Groupe CR	265±31*	12.37±2.27	0.602±0.066	1.865±0.151	1.354±0.033
Groupe C	317±18	14.69±2.18	0.950±0.382	2.105±0.174	1.375±0.041
Jeunes					
Groupe Al	26.8±4.0*	0.757±0.139*	0.107±0.029*	0.295±0.450*	0.987±0.035
Groupe CR	26.2±4.2*	0.695±0.159*	0.114±0.035*	0.288±0.041*	0.977±0.048
Groupe C	31.9±2.4	0.921±0.082	0.170±0.022	0.355±0.036	0.999±0.040

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type

* Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)

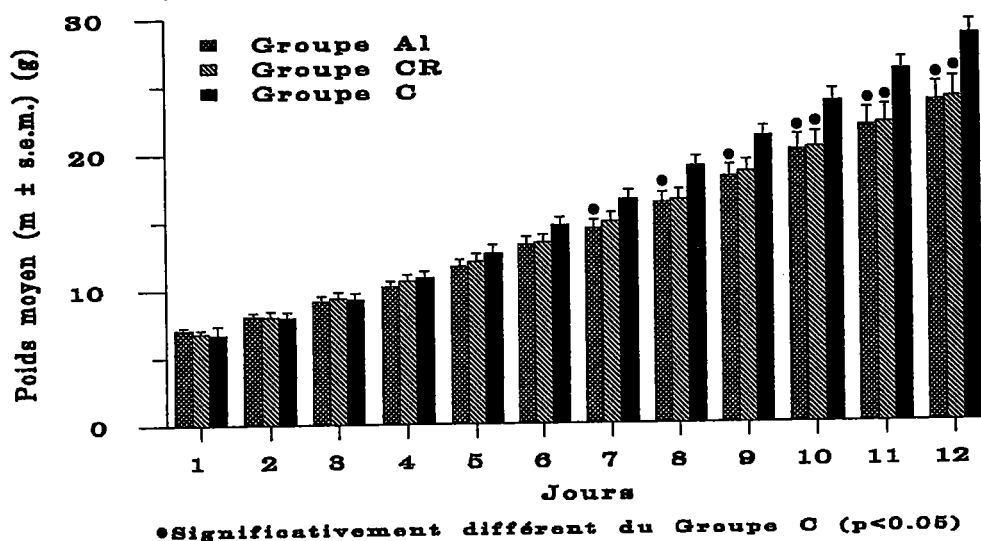
**Significativement différent du Groupe CR ($p < 0.05$)

2.2. Jeunes

2.2.1. Evolution des prises pondérales

La prise pondérale (Figure 33) est significativement inférieure chez les jeunes rats, respectivement à partir du 7ème jour et du 10ème jour, pour les Groupes Al et CR, vs le Groupe C. Il n'existe pas de différence significative quant à une différence de poids entre les Groupes Al et CR.

Figure 33. Evolution pondérale des jeunes rats au cours de la période de lactation



2.2.2. Teneurs aluminiques dans le plasma et les organes

Les concentrations aluminiques dans le plasma, le foie, la rate, les reins et le cerveau (Tableau 20), 24 heures après la fin des traitements des mères, ne diffèrent pas significativement entre les trois groupes de jeunes.

2.2.3. Teneurs en silicium plasmatique

Les concentrations en silicium dans le plasma ne varient pas significativement entre les 3 Groupes ; les teneurs sont de l'ordre de 1900µg/L chez les jeunes rats (Tableau 20).

Tableau 20
Concentrations des éléments minéraux dans le plasma ($\mu\text{g/ml}$)
et les organes ($\mu\text{g/g}$ de poids frais) des jeunes rats

	Groupe Al	Groupe CR	Groupe C
Aluminium			
<i>Plasma</i>	0.018 \pm 0.010	0.016 \pm 0.003	0.016 \pm 0.004
<i>Foie</i>	0.48 \pm 0.26	0.50 \pm 0.19	0.45 \pm 0.16
<i>Rate</i>	0.52 \pm 0.38	0.66 \pm 0.53	0.56 \pm 0.91
<i>Reins</i>	0.17 \pm 0.13	0.16 \pm 0.06	0.14 \pm 0.02
<i>Cerveau</i>	0.25 \pm 0.12	0.19 \pm 0.03	0.18 \pm 0.02
Silicium			
<i>Plasma</i>	1.860 \pm 0.043	1.934 \pm 0.097	1.906 \pm 0.064
Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type			

2.2.4. Déterminations pondérales

Vingt quatre heures après la fin du traitement, les jeunes rats du groupe CR et Al présentent un poids significativement inférieur (16%) comparé au poids des rats appartenant au Groupe C.

Les animaux des Groupes Al et CR ne présentent pas de valeurs pondérales significativement différentes.

Les poids du foie, de la rate et des reins sont significativement supérieurs chez les jeunes issus des Groupes Al et CR vs le Groupe C (Tableau 19).

Les coefficients de régression linéaire ont été calculé pour les rapports : poids de la rate/poids de l'organisme ou du foie, au cours du développement postnatal. Une forte corrélation est observée entre les valeurs pondérales de la rate et de l'organisme pour les groupes Al et CR (0.864 et 0.906 respectivement) vs le Groupe C (0.594). Les valeurs des coefficients de corrélation entre le foie et la rate sont : 0.849, 0.898 et 0.514 pour les Groupes Al, CR et C respectivement.

Deuxième étude

1. MATERIEL ET METHODE

1.1. Conditions de traitement des rates adultes

Le protocole d'obtention des femelles gestantes est celui défini antérieurement. Les femelles sont individuellement isolées au cours de la gestation.

Le jour qui suit les naissances, les portées sont limitées à 8 jeunes afin d'obtenir des portées homogènes en nombre. Les femelles et leurs portées sont aléatoirement réparties en trois groupes expérimentaux ; le Groupe Al dont les mères seront traitées par le sel d'aluminium et les Groupe C et CR qui correspondent respectivement aux groupe contrôle et contrôle restreint.

Parallèlement, trois lots de femelles non gestantes (Groupe C NG, Groupe Al NG et Groupe CR NG) sont constitués, les animaux sont isolés et traités dans les mêmes conditions que les rates gestantes. L'ensemble des rates, gestantes ou non gestantes ont un poids initial de 220-240g.

Les rates reçoivent quotidiennement une injection i.p. du 1er au 12ème jour de la période de lactation ou pendant une période identique pour les femelles non-gestantes.

Les groupes intoxiqués (Groupe Al, 6 rats et Groupe Al NG, 3 rats) et les groupes témoins (Groupe C, 5 rats et Groupe C NG, 3 rats) reçoivent respectivement une injection de 10 mg Al/kg/jour (solution de chlorure d'aluminium 75 mM, pH 3.25, préparée à l'aide d'une solution NaCl 0.9%), ou un volume équivalent de la solution physiologique (0.9 % NaCl ajusté au pH 3.25) ; ces groupes d'animaux reçoivent l'eau et la nourriture standard *ad libitum*. Comme pour les Groupes C et C NG, des injections de solution physiologique sont réalisées chez les rates du Groupe CR (4 rats) et du Groupe CR NG (3 rats) ; elles reçoivent respectivement les mêmes quantités de nourriture que les femelles du Groupe Al et Al NG, l'eau étant donnée *ad libitum*.

Les solutions destinées aux injections sont préparées extemporanément et la solution physiologique est stérilisée par autoclavage.

1.2. Mesures de l'évolution pondérale et de la prise de nourriture au cours de la période de lactation.

Les femelles et les jeunes sont pesés quotidiennement entre 17 et 18 heures, du 1^{er} au 12^{ème} jour postnatal.

Les quantités de nourriture ingérée sont déterminées quotidiennement tout au long de l'étude.

1.3. Tests de maturation neuro-motrice

Ces tests sont réalisés chez les jeunes rats. La description des tests de développement neuro-moteur figure dans la première partie, chapitre I de l'étude expérimentale.

Les tests réalisés correspondent à la batterie de tests classiquement réalisés, toutefois le test de coordination locomotrice habituellement réalisé au 21^{ème} jour, ne pourra être réalisé, le traitement des mères s'achevant au 12^{ème} jour.

Les tests réalisés seront donc ; le test de redressement (4^{ème} jour), le test d'agrippement (6^{ème} jour), le test de réaction antigravitaire (9^{ème} jour) et le test d'agrippement (12^{ème} jour).

Ces tests ont été réalisés sur les 3 lots de jeunes rats (Groupes Al, CR et C) pendant la période de lactation. Les tests de développement neuro-moteur ont été réalisés au cours de la première et de la deuxième étude. Le nombre total de portées étudiées est donc de 12, 10 et 10 respectivement pour les Groupes Al, CR et C.

1.4. Prélèvements de sang et de lait

Les prélèvements de sang et de lait sont réalisés selon les techniques décrites précédemment (voir Première étude).

1.5. Déterminations analytiques

1.5.1. Dosage de l'aluminium et du zinc

Ces deux éléments sont dosés par S.E.A. dans le lait (Al) et dans le plasma des mères (Al et Zn).

1.5.2. Dosage des protéines

*** Technique de dosage**

cf protocole général

*** Préparation des échantillons**

Les protéines sont dosées dans le lait et le plasma des mères.

Le plasma recueilli après centrifugation du sang hépariné est dilué au 1/2000ème avec une solution de NaCl 0.9%.

Le lait de ratte a la particularité de cailler très rapidement, c'est pourquoi, après prélèvement, le lait est immédiatement dilué au 1/500ème avec de l'eau supra-pure. La dilution finale adéquate pour le dosage des protéines a été déterminée au 1/3000 ème.

La technique de précipitation des protéines par de l'acide trichloroacétique et redissolution dans la soude ne permet pas d'avoir des échantillons homogènes, la préparation par dilutions simples a donc été retenue.

1.5.3. Dosage du sodium et du potassium

A. Appareillage

Les dosages du sodium et du potassium sont réalisés par photométrie d'émission (Photomètre de flamme (air+propane), L.243.05, Instrumentation Laboratory) qui permet de doser simultanément les deux ions. Des filtres permettent d'isoler les bandes d'émission caractéristiques (Na 589nm, K 766nm). Un étalon interne (chlorure de lithium) permet d'éliminer les interférences liées aux variations de température de la flamme, aux fluctuations de débit d'aspiration, à la présence des éléments chimiques qui peuvent perturber l'émission.

B. Solutions utilisées

- Acide trichloroacétique 1,2 M (Merck)
- Solution standard de lithium à 3000 mEq/l
- Solutions standard de sodium (140 mEq/l) et de potassium (5 mEq/l).

C. Préparation des échantillons

* Plasma

Les dosages sont réalisés sur le plasma ; les échantillons présentant des hémolyses ne seront pas utilisés, les hématies renfermant des teneurs importantes en potassium.

Le plasma est dilué au 1/200^{ème} avec une solution de lithium (15mEq/l).

* Lait

Les dosages sont réalisés sur le surnageant du lait dont les protéines ont été précipitées par de l'acide trichloroacétique.

A une prise de lait de 0.2 ml, on ajoute 6 ml d'acide trichloroacétique (1,2 M). La solution est agitée puis laissée 10 min. à 20-25°C avant d'être centrifugée à 900 g pendant 10 min. Le surnageant est recueilli et dilué au 1/200^{ème} avec la solution de lithium (15 mEq/l)

1.5.4. Dosage du calcium

Les dosages sont effectués par la méthode colorimétrique (précisée dans le chapitre I, deuxième partie) sur des échantillons de plasma et de lait. Le plasma est utilisé dans le dosage sans préparation préalable, le lait est traité par l'acide trichloroacétique qui permet d'éliminer les protéines après centrifugation à 900 g pendant 10 min. . Le surnageant est prélevé et dilué au 1/200^{ème} avant le dosage. En milieu alcalin, les ions Ca^{2+} forment avec l'O-crésol-phtaleine un complexe coloré violet.

2. RESULTATS

2.1. Rats adultes

2.1.1. Consommation alimentaire et prise pondérale

Les femelles allaitantes recevant une injection quotidienne de chlorure d'aluminium (10mg/kg/jour) pendant les douze jours du traitement montrent une diminution significative de la prise alimentaire au cours des dix premiers jours. Cette diminution est respectivement de 60% et 30%, au premier et au dixième jour (Groupe Al vs Groupe C).(Figure 34)

Les femelles du Groupe Al NG montrent une diminution significative de la prise alimentaire (50%) entre le premier et le quatrième jour (sauf au jour 3) (Groupe Al NG vs Groupe C NG). Il n'existe pas de différences significative, quant à la prise de nourriture entre les 3 Groupes, du 5ème au 12 ème jour (Figure 35)

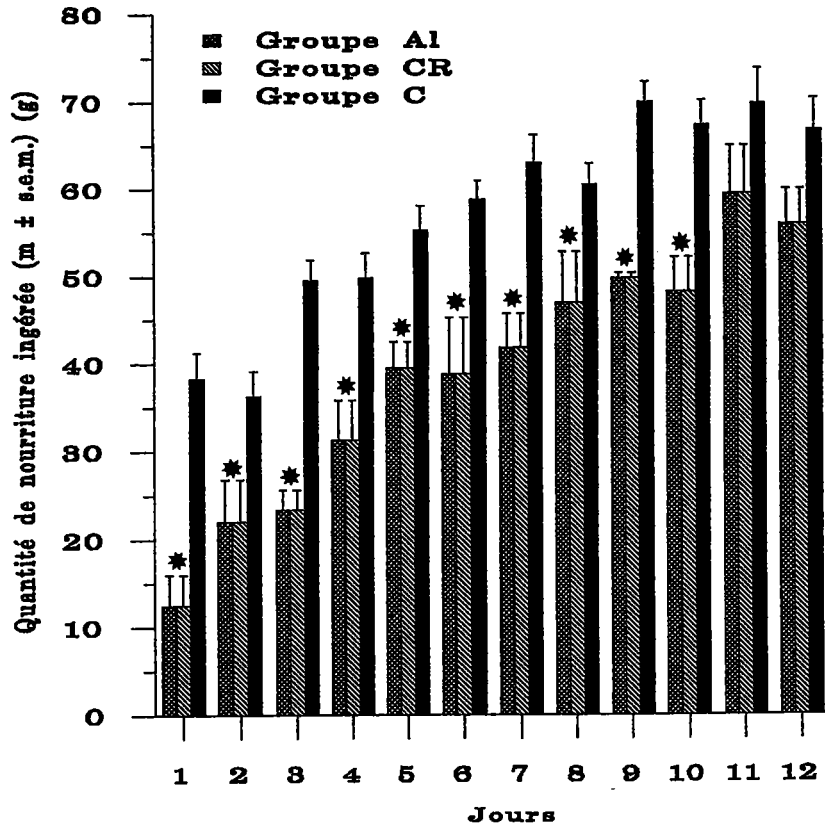
Les figures 36 et 37 montrent l'évolution pondérale des animaux dans chaque groupe.

Les femelles allaitantes et traitées par le sel d'aluminium (Groupe Al) montrent une prise pondérale inférieure (38% au 12ème jour) à celle du Groupe C ; cette différence est significative à partir du troisième jour (Fig. 36). Les femelles du Groupe Al NG ne présentent pas de différence significative de prise de poids vs Groupe C NG et ceci tout au long du traitement (Fig. 37).

L'évolution pondérale des rates des Groupes CR est très différente des deux autres groupes à partir du 6ème jour, le poids des animaux est significativement inférieur à ceux des Groupes Al et C (sauf au 7ème jour) (Fig. 36).

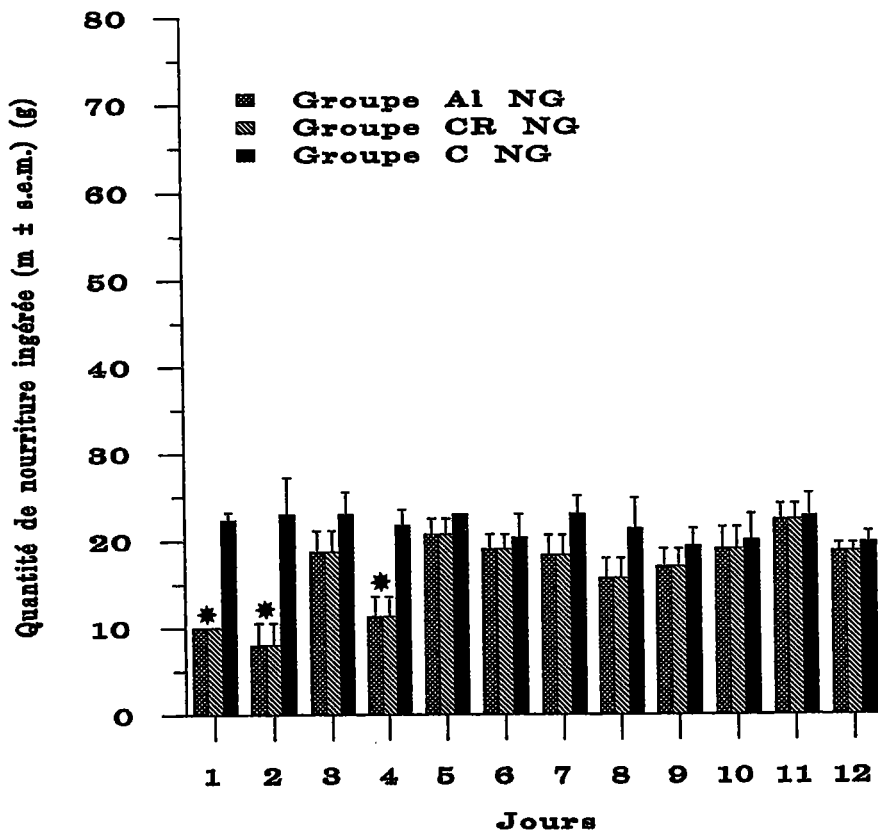
Les femelles allaitantes (Groupe CR) conservent au cours du traitement leur poids d'origine, au contraire des animaux du Groupe CR NG, où la

Figure 34. Quantité de nourriture ingérée par les mères allaitantes au cours de la période de traitement



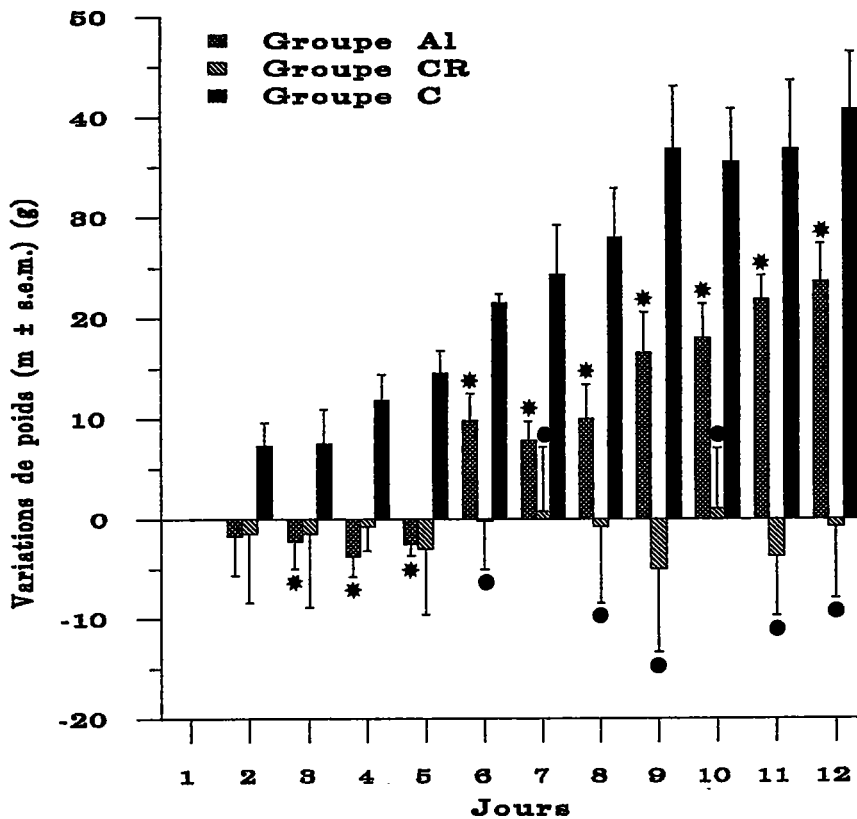
*Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)

Figure 35. Quantités de nourriture ingérées par les femelles non-allaitantes au cours de la période de traitement



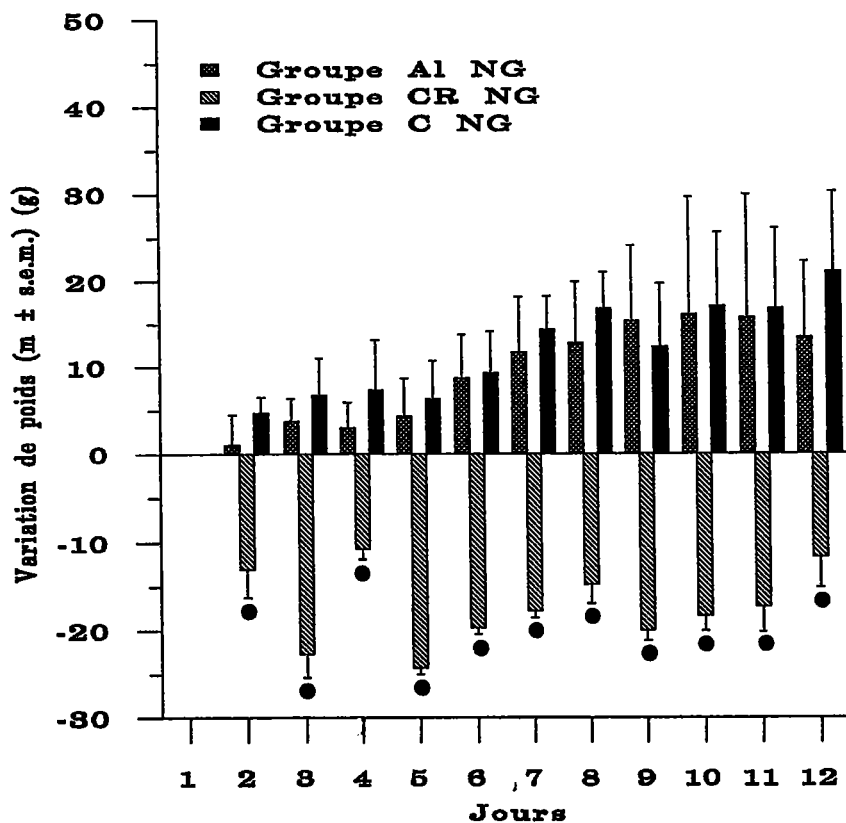
*Significativement différent du Groupe C NG ($p < 0.05$)

Figure 36. Evolution pondérale des mères allaitantes au cours de la période de traitement



*Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)
 Significativement différent du Groupe C et CR ($p < 0.05$)

Figure 37. Evolution pondérale des femelles non allaitantes au cours de la période de traitement



● Significativement différent des Groupes C et A1 ($p < 0.05$)

diminution de poids (12%) est significative dès le premier jour de traitement vs Groupes Al NG et C NG (Fig. 36 & 37).

2.1.2. Déterminations analytiques dans le lait

Les résultats des analyses effectuées dans le lait sont résumées dans le tableau 21.

Tableau 21

Concentration des éléments minéraux (Na, K, Ca et Al) et des protéines dans le lait.

	Protéines	Sodium	Potassium	Calcium	Aluminium
Groupe Al (6)	116.4±8.5	0.698±0.161	1.416±0.308	2.231±0.209	850±400*
Groupe CR (4)	106.8±9.4	0.643±0.121	1.295±0.206	2.186±0.305	<50
Groupe C (5)	104.3±12.7	0.559±0.087	1.384±0.136	2.336±0.301	<50

Résultats exprimés en moyenne±écart type, (g/l) sauf Al (µg/l).

entre parenthèses : nombre de rats

* Significativement différent des Groupes C et CR

Les teneurs d'aluminium dans le lait des rates du Groupe Al sont 20 fois supérieures à celles trouvées chez les animaux des Groupes C et CR (Tableau 21).

Les concentrations en protéines, sodium, potassium et calcium ne varient pas significativement entre les trois Groupes. Les valeurs expérimentales déterminées dans cette étude n'ont pu être comparées avec des données de la littérature, celles-ci étant inexistantes pour le Rat.

Le lait des rates du Groupe CR est obtenu en plus faible volume et diffère de par son aspect (couleur jaunâtre, le lait caille très rapidement) comparé à celui des rates des Groupes Al et C.

2.1.3. Déterminations analytiques dans le plasma

L'ensemble des résultats est reporté dans le tableau 22.

Tableau 22

Concentration des éléments minéraux (Na, K, Zn et Al) et des protéines dans le plasma.

	Protéines	Sodium	Potassium	Zinc	Aluminium
Groupe Al (6)	66.3±6.2	3.17±0.25	0.25±0.06	789.5±357.4*	442±288*
Groupe CR (4)	61.9±4.0	3.14±0.12	0.20±0.06	1069±85	25±10
Groupe C (5)	64.5±6.5	3.08±2.6	0.26±0.04	1021±73	29±8
Groupe Al NG (3)	62.5±2.6	3.30±0.03	0.15±0.01	768±100**	532±89**
Groupe CR NG (3)	72.3±9.5	3.30±0.04	0.16±0.01	1111±173	38±6
Groupe C NG (3)	67.7±2.6	3.29±0.02	0.14±0.01	1043±93	43±23

Résultats exprimés en moyenne-écart type, (g/l) sauf Al et Zn (µg/l).

entre parenthèses : nombre de rats

*Significativement différent des Groupes C et CR, **Significativement différent des Groupes CNG et CRNG

Les teneurs plasmatiques aluminiques des rates traitées par le métal (Groupes Al et Al NG) sont significativement supérieures, respectivement 15 et 12 fois supérieures, vs Groupes C et C NG.

Les teneurs en zinc sont significativement diminuées dans les Groupes Al et Al NG comparées aux valeurs des Groupes C et C NG ; les teneurs sont respectivement diminuées de 23% et de 26%.

Les teneurs en protéines, sodium et potassium ne varient pas significativement entre les lots des femelles allaitantes ou non-allaitantes.

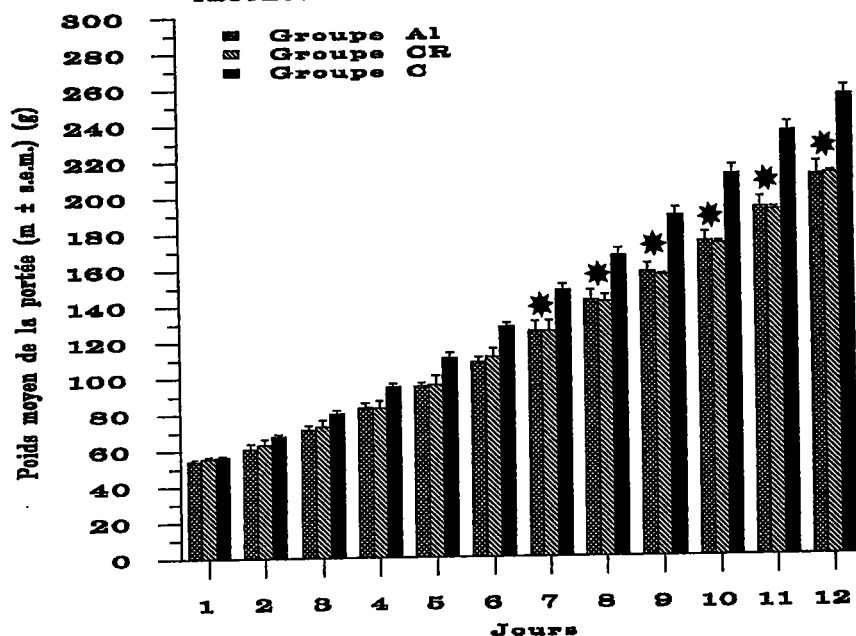
Toutefois les teneurs en potassium sont significativement supérieures chez les trois groupes de femelles allaitantes, comparées respectivement aux 3 Groupes de femelles non-allaitantes. Les teneurs en sodium semblent au contraire inférieures chez les femelles allaitantes, les teneurs en sodium plasmatique sont significativement inférieures chez les animaux du Groupe C vs Groupe C NG.

2.2. Jeunes rats

2.2.1. Evolution pondérale

Les résultats confirment ceux de la première étude, la prise pondérale (Fig. 38) est significativement inférieure chez les jeunes rats, à partir du 7ème jour, pour les Groupes Al et CR, vs le Groupe C. Il n'existe pas de différence significative quant à une différence de poids entre les Groupes Al et CR.

Figure 38. Evolution pondérale des portées au cours de la période de lactation



* Significativement différent du Groupe C ($p < 0.05$)

2.2.2. Développement neuro-moteur

Les résultats sont résumés dans le Tableau 23.

Il n'existe pas de différence significative quant aux valeurs obtenues entre les 3 Groupes A1, CR et C, pour l'ensemble des tests réalisés.

Tableau 23

Développement neuro-moteur des jeunes rats

	Lots		
	Groupe A1	Groupe CR	Groupe C
Retournement ^a	9.86 (6.54-14.23)	10.27 (6.39-14.25)	9.02 (7.05-16.68)
Agrippement ^b	75.81 (69.34-84.66)	79.46 (72.45-82.87)	74.22 (66.28-86.78)
Antigravitation ^c	22.56 (12.98-34.97)	26.24 (16.87-37.56)	23.52 (11.36-35.89)
Suspension ^d	16.99 (11.56-22.57)	17.34 (12.38-24.59)	16.07 (13.58-24.56)

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses : quartile inférieur et quartile supérieur

a Temps (secondes) nécessaire à retrouver la position dorso-ventrale normale

b Angle (degrés) de chute

c Temps (secondes) nécessaire afin de retrouver la position initiale

d Temps (secondes) de suspension

* Significativement différent du Lot T ($p < 0.05$, test de Mann et Whitney)

Conclusion et discussion

Des études antérieures (Bernuzzi et coll., '89a ; Muller et coll., '90) relataient l'existence d'altérations du développement neuro-moteur chez des jeunes rats issus de mères traitées oralement par un sel d'aluminium, à différentes périodes de la gestation. Les déterminations aluminiques plasmatiques réalisées la veille de la parturition révèlent des teneurs 3 fois supérieures à la normale chez les mères traitées par du lactate d'aluminium (400 mg Al/kg/jour) pendant toute la durée de la gestation (Muller et coll., '90). Ainsi les jeunes issus de ces mères peuvent être après la naissance potentiellement contaminés par l'intermédiaire du lait maternel. Afin d'étudier ce transfert de métal par le lait, des rates reçoivent des injections i.p. de chlorure d'aluminium du 1er au 12ème jour postnatal. Cette période a été sélectionnée car elle correspond à une phase où le lait maternel est la seule source de nutriments pour le jeune rat. Effectivement, dans des conditions physiologiques normales, l'alimentation lactée commence à être suppléée par une nourriture différente à partir du 15ème jour post-natal, et suivi par l'absorption d'eau (Babicky et coll., '72).

Les femelles émettent entre le 14ème et le 27ème jour post-natal une phéromone qui est contenue dans les fèces et attire les jeunes. Ces fèces, qui sont ingérés au cours de cette période, s'avèrent important pour le développement de ces derniers (Moltz et Lee, '81 ; Kilpatrick et coll. '83). L'acide déoxycholique présent dans les fèces des mères favoriserait chez le jeune l'absorption intestinale de chaînes d'acides gras indispensables aux processus normaux de myélinisation au niveau du développement cérébral (Lee et Moltz, '84).

Myroie et coll. ('87) avaient montré que la coprophagie pouvait être une source de contamination non négligeable chez des jeunes rats allaités par des rates intoxiquées au plomb pendant toute la période de lactation.

Dans cette étude, les jeunes rats au cours de la période choisie (du 1er au 12ème jour de la période de lactation) ne peuvent donc être contaminés que par l'aluminium éventuellement contenu dans le lait maternel.

L'oxytocine (ou ocytocine) est une hormone polypeptidique sécrétée par les noyaux paraventriculaire et supra-optique de l'hypothalamus, et stockée dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Elle excite les contractions de l'utérus

au moment de la parturition et favorise la sécrétion lactée. Dans cette étude l'hormone exogène est injectée par voie s.c. pour stimuler la pulsion lactée au niveau des glandes mammaires.

Cette étude démontre que l'administration i.p. d'un sel d'aluminium induit chez des rats femelles une réduction de l'ingestion de nourriture au début du traitement. Chez des femelles allaitantes, cette réduction de l'ingestion de nourriture est amplifiée jusqu'au 10^{ème} jour de traitement. Cette diminution de consommation alimentaire chez les rates traitées (Al ou AlNG) s'accompagne d'un retard de l'évolution pondérale uniquement chez les femelles allaitantes. Ce retard pondéral est accentué chez les rates restreintes (Groupe CR) comparé aux femelles du groupe traité. Toutefois, seules les rates non allaitantes et restreintes (Groupe CR NG) montrent une perte pondérale importante, bien que la consommation alimentaire entre les Groupes Al NG et CR NG soit identique. Le traitement aluminique qui n'entraîne qu'une diminution modérée de la consommation alimentaire accentue la perte pondérale chez les femelles non-allaitantes vs les femelles allaitantes. Cet événement s'explique par le fait que la lactation est corrélée à une augmentation de la prise alimentaire et du poids des animaux. La différence de poids (40g) entre le Groupe CR et CR NG est constante dans les deux cas.

Une explication possible chez les rates allaitantes serait une perturbation métabolique chez les animaux traités qui entraînerait une diminution de la consommation alimentaire corrélée à une diminution de la prise pondérale. Les animaux restreints tout en conservant des activités métabolique et locomotrice normales sont sous-alimentés et perdent du poids. Cette hypothèse est confirmée par des travaux en cours (Jung, '93, communication personnelle), des mesures de métabolisme basal laissent apparaître une diminution de la consommation d'oxygène dans le Groupe CR vs le Groupe C. La consommation d'oxygène n'est toutefois pas différente entre le Groupe Al et le Groupe C. La motricité des animaux ne parait pas différer entre les Groupes Al et C. La diminution de la consommation d'oxygène chez les animaux restreints s'explique par une sous alimentation, le retard pondéral moins prononcé chez le Groupe Al pourrait être lié à l'accumulation d'ascite dans la cavité abdominale, comme en témoignent les observations réalisées dans ce travail et lors des études antérieures. La consommation d'oxygène qui

serait diminuée par une consommation alimentaire inférieure serait compensée par une consommation d'oxygène liée aux symptômes d'inflammation constatés chez ces animaux.

Des études soulignent que les rates qui allaitent leurs petits ont un poids inférieur à celles qui n'allaitent pas, et ce même lorsque les apports alimentaires sont augmentés (Steingrimsdottir et coll., '80 ; Rolls et coll., '82). .. Lorsque les rates reçoivent la nourriture ad libitum pendant la gestation, mais sont restreintes durant la période de lactation, alors les réserves nutritives (protéiques) de l'organisme sont mobilisées évitant des déficiences. Les teneurs plasmatiques en protéines, sodium, potassium ne varient pas significativement entre les trois Groupes.

Dans ce cas les jeunes rats présentent une sous-nutrition qui sera retardée (Barnes et Altman, '73). Les résultats obtenus dans cette étude sont en accord avec ces observations (Fig. 33 et 38). Effectivement les jeunes des groupes Al et CR ne montrent un retard de croissance significatif qu'à partir du jour 7 et 10 post-natal, respectivement (Fig. 33). Ces variations entre les deux groupes peuvent être corrélées à une variation de la composition du lait et/ou une diminution de la quantité ingérée de lait. Ainsi, la diminution de la teneur en zinc plasmatique chez la mère pourrait être à l'origine d'une carence en zinc dans le lait pouvant être corrélée à un retard de croissance chez le jeune.

Les analyses réalisées sur le lait ne permettent pas d'observer des différences significatives des teneurs quant aux éléments dosés, entre les trois groupes.

Le traitement des femelles du groupe Al est suivi d'une augmentation des teneurs aluminiques dans le plasma et le lait. La valeur du rapport $[Al \text{ lait}]/[Al \text{ plasma}] = 6.6$ et 2.0 observées dans cette étude est en accord avec les valeurs obtenues chez le Lapin par Yokel et McNamara ('85) et suggère un mode de transfert plus complexe qu'une simple diffusion.

Les teneurs aluminiques dans le foie, la rate et les reins sont considérablement plus élevées chez les femelles traitées que chez les témoins. Au contraire, dans les mêmes organes et le plasma des jeunes, les teneurs aluminiques ne diffèrent pas significativement entre les trois groupes. Ces teneurs aluminiques faibles observées chez les jeunes rats dont les mères sont traitées peuvent s'expliquer par : (1) une biodisponibilité faible au niveau du tractus digestif, l'aluminium est alors globalement éliminé par les fèces - (2) une clearance systémique importante de l'aluminium.

Nos résultats montrent que malgré des teneurs importantes d'aluminium dans le lait (1 à 2 ppm), il n'existe pas d'accumulation significative de métal au niveau tissulaire des jeunes rats. La qualité du lait au travers des dosages réalisés ne semble pas altérée.

Les tests de maturation neuro-motrice réalisés entre le 4^{ème} le 12^{ème} jour de traitement ne montrent pas de différences significatives quant aux performances obtenues entre les jeunes rats issus des différents Groupes.

Cette étude montre tout de même l'impact du traitement aluminique sur la diminution significative de la teneur d'un oligoélément (zinc), chez les femelles adultes traitées, bien que la consommation alimentaire soit identique (Groupe Al vs Groupe CR et Groupe AL NG vs Groupe CR NG). Cette interaction de l'aluminium sur le zinc confirme les résultats de Zumkley et coll. ('79). Cette diminution des teneurs plasmatiques en zinc pourrait entraîner une déficience de la teneur en zinc dans le lait maternel et induire un retard de croissance chez le jeune.

Conclusion

III. Conclusion générale

L'étude des effets toxiques de l'aluminium pendant la période prénatale a été réalisée par le biais d'une approche comportementale sur de jeunes rats issus de femelles traitées par du lactate d'aluminium (400 mg Al/kg/jour) à différentes périodes de la gestation.

Les résultats obtenus mettent en évidence un retard dans le développement neuro-moteur des jeunes rats. Ainsi les tests réalisés au 9ème (test d'antigravitation) et au 20ème jour (test de coordination locomotrice) montrent une différence quant aux performances obtenues entre les jeunes issus de femelles traitées et les femelles témoins. Une intoxication pendant la première semaine de gestation suffit pour entraîner des répercussions quant aux performances obtenues pendant les tests neuro-moteurs par les jeunes rats. Un traitement supplémentaire d'une ou deux semaines n'accentue pas les effets. Les tests de conditionnement opérant (réalisés au 65ème jour après la naissance) ainsi que les tests de mémorisation spatiale (réalisés 200 jours après la naissance) montrent que des différences entre animaux traités et témoins subsistent à long terme. Le traitement semble avoir un effet particulier sur l'activité locomotrice, mais ne semble pas altérer les capacités d'apprentissage. Les jeunes rats issus de mères traitées pendant toute la durée de la gestation montrent l'existence d'un impact au niveau rénal et hépatique qui se traduit par une augmentation du poids de ces organes ; la détermination du taux de protéines rapporté à la teneur en ADN aurait permis de montrer une variation cellulaire éventuelle.

Les symptômes que présentent les jeunes rats issus de mères traitées peuvent être liés à un impact direct de l'aluminium, mais l'existence de perturbations métaboliques chez les mères gestantes doit impérativement être mentionnée. La déplétion phosphorée au niveau alimentaire chez les rates gestantes pourrait également être liée aux déficits comportementaux observés chez les jeunes.

L'administration orale de lactate d'aluminium entraîne chez la femelle l'apparition d'une hyperaluminémie qui s'accompagne d'une augmentation de la quantité d'aluminium excrétée dans les urines. La diminution de la phosphatémie chez les animaux traités est liée à la

formation de complexes phospho-aluminiques qui limitent la biodisponibilité du phosphore apporté par l'alimentation. L'augmentation de la calcémie s'expliquerait par un réajustement de la balance phospho-calcique, le calcium ayant pour origine l'apport alimentaire (dont la biodisponibilité n'est pas perturbée) et le calcium issu du tissu osseux (principale réserve de l'organisme). Au niveau des femelles traitées, les teneurs en aluminium sont significativement augmentées dans la rate, le foie et les reins. Il semblerait que l'état gravide des animaux favorise le stockage aluminique. Les déterminations d'aluminium au 20ème jour de la gestation ne traduisent pas l'existence de stockage chez les foetus.

Des perturbations des teneurs en calcium et magnésium dans l'organisme total sont constatées chez ces foetus issus des mères traitées. L'apport d'aluminium par voie orale induit non seulement des variations des teneurs en macroéléments plasmatique (Ca, P et Mg), mais entraîne également des modifications quant aux teneurs en oligoéléments. Ainsi les teneurs en cuivre et zinc sont significativement diminuées dans le rein des femelles traitées.

Le chlorure d'aluminium administré par voie intra-péritonéale (5 ou 10 mg Al/kg/jour) entraîne chez le rat, dès le début du traitement une perturbation de la prise alimentaire corrélée à une perte pondérale. L'aluminium se retrouve principalement localisé dans la rate, le foie et les reins. Un traitement de trois semaines permet d'observer une augmentation significative des teneurs en métal dans le fémur. Une légère augmentation des teneurs aluminiques peut être observée au niveau cérébral chez des rats intoxiqués quotidiennement pendant trois semaines par le chlorure ou le lactate d'aluminium.

Contrairement au traitement par voie orale, l'administration d'aluminium par voie intrapéritonéale ne paraît pas perturber le métabolisme phospho-calcique. L'administration parentérale d'aluminium conduit à une diminution des teneurs plasmatiques en zinc et silicium.

La diminution de la teneur en zinc plasmatique ne semble pas liée à la diminution de la prise alimentaire ; les rats restreints conservent une zincémie normale.

La diminution de la teneur plasmatique en silicium pourrait s'expliquer par la formation de silicates d'alumine qui se déposeraient dans les tissus.

L'examen macroscopique des animaux traités par un sel d'aluminium révèle l'existence d'inflammations qui se caractérisent par des symptômes de

péritonite. L'aluminium peut être au niveau sous-cutané à l'origine de nodules inflammatoires.

Des études complémentaires utilisant des sels sodiques indiquent que c'est bien l'aluminium qui est responsable de l'apparition de ces symptômes inflammatoires.

Le traitement de femelles par l'aluminium (10mg Al/kg/jour) pendant la période de lactation (du 1er au 12ème jour après la parturition) est suivi d'une augmentation des teneurs aluminiques dans le plasma et le lait. Malgré des concentrations importantes d'aluminium dans le lait (1 à 2 ppm), le métal ne semble pas s'accumuler dans les tissus des jeunes rats qui présentent toutefois un retard pondéral. La qualité du lait au travers des dosages réalisés (protéines, Ca, K, Na) ne semble pas altérée par le traitement aluminique.

L'étude comportementale réalisée chez les jeunes rats entre le 4ème et le 12ème jour de traitement ne montre pas de perturbations quant aux résultats obtenus pour les tests de maturation neuro-motrice.

Des travaux actuellement réalisés confirment que l'administration intrapéritonéale quotidienne de chlorure d'aluminium (2mg Al/kg/jour) pendant trois semaines induit encore à cette dose une diminution de la prise pondérale et l'apparition discrète de symptômes de péritonite.

Les hématocrites qui sont significativement diminués chez les rats traités par voies orale ou intrapéritonéale semblent témoigner de l'existence d'une interférence de l'aluminium avec la synthèse d'hémoglobine et la production erythrocytaire. La fragilisation des hématies peut également être une cause de cette diminution de l'hématocrite.

Il apparaît que l'aluminium selon sa voie d'administration peut être directement ou indirectement à l'origine de perturbations métaboliques.

Le caractère inflammatoire de l'aluminium lors des administrations intrapéritonéales semble souvent ignoré dans les études expérimentales.

La diminution de la prise pondérale pourrait s'expliquer par l'existence d'une inflammation abdominale affectant l'appareil digestif chez les animaux traités par voie i.p.

L'administration orale d'aluminium dans les études expérimentales pose le problème de l'aluminium au niveau digestif. L'aluminium en complexant les

phosphates au niveau digestif peut être à l'origine d'une hypophosphatémie. Seule une faible fraction d'aluminium ne sera pas complexé et pourra franchir la barrière intestinale.

***Références
bibliographiques***

IV. BIBLIOGRAPHIE

Les abréviations des revues sont celles relatives aux "Current Contents", Institute for Scientific Information

- Abramson M.J., J.H. Wlodarczyk, N.A. Saunders & M.J. Hensley (1989)**
Does aluminum smelting cause lung disease ?
Amer. Rev. Resp. Dis., 139, 1042-1057.
- Abreo K., J. Glass & M. L. Sella (1990).**
Aluminum inhibits hemoglobin synthesis but enhances iron uptake in friend erythroleukemia cells.
Kidney Int., 37, 677-681.
- Ackrill P., J. Barron, S. Whitey, A.C. Horn & A.J. Ralston (1979)**
A new approach to the early detection of dialysis encephalopathy.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass., 16, 659-660.
- Ackrill P., J.P. Day, F.M. Garstang, K.C. Hodge, P.J. Metcalfe, Z. Benzo, K. Hill, A.J. Ralston, J. Ball & J. Denton (1982).**
Treatment fracturing renal osteodystrophy by desferrioxamine.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass., 19, 203-207.
- Ackrill P. & J.P. Day (1985).**
Desferrioxamine in the treatment of aluminum overload.
Clin. Nephrol., 24, 94-97.
- Ackrill P., A.J. Ralston & J.P. Day (1986).**
Role of desferrioxamine in the treatment of dialysis encephalopathy.
Kidney Int., 29, 104-107.
- Adler A.J. & G.M. Berlyne (1985).**
Duodenal aluminum absorption in the rat : Effect of vitamin D.
Amer. J. Physiol., 12, 209-213.
- Adler A.J., J. Lee & G.M. Berlyne (1986).**
Aluminum binding activity in canine duodenal mucosal extracts.
Biomed. Pharmacotherapy, 40, 269-271.
- Adler A.J., C. Zara & G.M. Berlyne (1989).**
Effect of aluminum on bidirectional calcium flux in rat everted intestinal sacs.
Amer. J. Physiol., 257, 433-437.
- Aisen, P., A. Leibman & J. Zweier (1978).**
Stoichiometric and site characteristics of the binding of iron to human transferrin.
J. Biol. Chem., 253, 1930-1937.
- Akeson M.A., D.N. Munns & R.G. Bureau (1989).**
Adsorption of Al³⁺ to phosphatidylcholine vesicles.
Biochim. Biophys. Acta, 986, 33-40
- Alderman F.R. & H.J. Gidelman (1980)**
Improved electrothermal determination of aluminium in serum by atomic absorption spectroscopy.
Clin. Chim. Acta, 26, 258-260.
- Alfrey A.C., J.M. Mishell, J. Burks, S.R. Contiguglia, H. Rudolph, E. Lewin & J.H. Holmes (1972).**
Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 18, 257-261.

- Alfrey A.C., G.R. Le Gendre & W.D. Kaehny (1976).**
The dialysis encephalopathy syndrome : possible aluminum intoxication.
N. Engl. J. Med., 294, 184-188.
- Alfrey A.C., A. Hegg & P. Craswell (1980).**
Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure.
Amer. J. Clin. Nutr., 33, 1509-1516.
- Alfrey A.C. (1983).**
Aluminum
Adv. Clin. Chem., 23, 69-91.
- Alfrey A.C. (1984).**
Aluminum intoxication.
N. Engl. J. Med., 310, 1113-1115.
- Allain P. & Y. Mauras (1979).**
Determination of aluminium in blood, urine and water by inductively coupled plasma emission spectrometry.
Anal. Chem., 51, 2089-2091.
- Allain P., Y. Mauras, N. Krari, J. Duchier, A. Cournot, & J. Larcheveque (1990).**
Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after administration of sucralfate.
Brit. J. Clin. Pharmacol., 29, 391-395.
- Allen V.G. (1987).**
Influence of aluminum on magnesium metabolism.
in *Magnesium in Cellular Processes and Medicine*, eds. Altura, Durlach & Seelig, Karger, Basel, pp 50-66.
- Andersen J.R. (1988).**
Aluminum in peritoneal dialysis fluids as determined by stabilised temperature platform furnace atomic absorption spectrometry.
J. Pharmaceut. Biomed. Anal., 6, 29-33.
- Andreoli S.P., J.M. Bergstein & D.J. Sherrard (1984).**
Aluminum intoxication from aluminum containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis.
N. Engl. J. Med., 310, 1079-1084.
- Andreoli S.P. (1990).**
Aluminum levels in children with chronic renal failure who consume low-phosphorus infant formula.
J. Pediatrics, 116, 282-285.
- Andress D.L., N.A. Maloney, D.B. Endress & D.J. Sherrard (1986).**
Aluminum-associated bone disease in chronic renal failure : High prevalence in a long-term dialysis population.
J. Bone Miner. Res., 1, 391-398.
- Andress D.L., J.B. Kopp, N.A. Maloney, J.W. Coburn & D.J. Sherrard (1987).**
Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients of hemodialysis.
N. Engl. J. Med., 316, 292-296.
- Angell N.F. & B. Weiss (1982).**
Operant behavior of rats exposed to lead before or after weaning.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 63, 62-71.

- Ascione F.J. (1976).**
Evaluating drug interactions : tetracyclines with products containing aluminum, calcium, or magnesium ions.
Drug Ther., 6, 120-121.
- Atterwill C.K., W.J. Davies & M.A. Kyriakides (1990).**
An investigation of aluminum neurotoxicity using some *in vitro* systems.
Atla, 18, 181-190.
- Audus K.L., S.R. Holthaus, J. Van Bree & J.A. Shinogle (1988)**
Aluminum effects on growth of brain microvessel endothelial cells in primary culture.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 60, 71-85.
- Babicky A., L. Pavlik, J. Parizek, I. Ostadalova & J. Kolar (1972).**
Determination of the onset of spontaneous water intake in infant rats.
Physiol. Bohemoslov., 21, 467-471.
- Bakir A.A., D.O. Hryhorczuk, E. Bermane & G. Dunea (1986).**
Acute fatal hyperaluminemic encephalopathy in undialysed and recently dialyzed uremic patients.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 32, 71-176.
- Banks W.A. & A.J. Kastin (1985).**
Aluminum alters the permeability of the blood-brain barrier to some non-peptides.
Neuropharmacology, 24, 407-412.
- Banks W.A., A.J. Kastin & M.B. Fasold (1988).**
Differential effect of aluminum on the blood-brain barrier transport of peptides, technetium and albumin.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 244, 579-585.
- Banks W.A. & A.J. Kastin (1989)**
Aluminum-induced neurotoxicity : alterations in membrane function at the blood-brain barrier.
Neurosci. Biobehav. Rev., 13, 47-53.
- Baranski B. (1984).**
Behavioral alterations in offspring of female rats repeatedly exposed to cadmium oxide by inhalation.
Toxicol. Lett., 22, 53-61.
- Barr M., P.R. Jensh & R.L. Brent (1969).**
Fetal weight and intrauterine position in rats.
Teratology, 2, 241- 246.
- Barr M., P.R. Jensh & R.L. Brent (1970).**
Prenatal growth in the albino rat : effect of number, intrauterine position and resorptions.
J. Anat., 128, 413-428.
- Benett R.W., T.V.N. Persaud & K.L. Moore (1975).**
Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development.
Anat. Anzeiger, 138, 365-378.
- Bennet R.J. & C.M. Breen (1989).**
Towards understanding root growth responses to environmental signals : the effect of aluminium on maize.
S. Afr. J. Sci., 85, 9-12.
- Berlyne G.M., D. Pest, J. Ben-Ari, G. Weinberger, M. Stern, G.R. Gilmore & R. Levine (1970).**
Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure.
Lancet, 2, 494-496.

- Berlyne G.M., R. Yagil, J. Ben Ari, G. Weinberger, E. Knopf & G.M. Danovitch (1972).**
Aluminum toxicity in rats.
Lancet, 1, 564-567.
- Bernuzzi V., D. Desor & P.R. Lehr (1986).**
Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat.
Neurobehav. Toxicol. Teratol., 8, 115-119.
- Bernuzzi V. (1988).**
Contribution à l'étude expérimentale des effets d'intoxications aluminiques précoces chez le Rat : développement physique, maturation neuromotrice, comportement en situations d'apprentissage.
Thèse de l'Université de Metz.
- Bernuzzi V., D. Desor & P.R. Lehr (1989) a.**
Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation.
Teratology, 40, 21-27.
- Bernuzzi V., D. Desor & P.R. Lehr (1989) b.**
Effects of postnatal aluminum lactate exposure on neuromotor maturation in the rat.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 42, 451-455.
- Berry J.P., P. Henoc & P. Galle (1978).**
Phagocytosis by cells of the pulmonary alveoli : transformation of crystalline particles.
Amer. J. Pathol., 93, 27-44.
- Bertholf R.L., S. Brown, B.W. Rende, M.S. Wills & J. Savory (1983).**
Improved determination of aluminum in serum by electrothermal atomic absorption spectrophotometry.
Clin. Chim. Acta, 29, 1087-1089.
- Bertholf R.L., M.R. Wills & J. Savory (1984).**
Quantitative study of aluminum binding to human serum albumin and transferrin by a chelate competitive binding assay.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 125, 1020-1024.
- Bertholf R.L., M.M. Herman, J. Savory, R.M. Carpenter, B.C. Sturgill, C.D. Katsetos, S.R. Vandenberg & M.R. Wills (1989).**
A long term intravenous model of aluminum maltol toxicity in rabbits : tissue distribution, hepatic, renal, and neuronal cytoskeletal changes associated with systemic exposure.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 98, 58-74.
- Bia M.J., K. Cooper, S. Schnall, T. Duffy, E. Hendler, H. Malluche & L. Salomon (1989).**
Aluminum induced anemia : pathogenesis and treatment in patients on chronic hemodialysis.
Kidney Int., 36, 852-858.
- Bidlack W.R., R.C. Brown, M.S. Meskin, T. Lee & G.L. Klein (1987)**
Effect of aluminum on the hepatic mixed function oxidase and drug metabolism.
Drug-Nutrient Interactions, 5, 33-42.
- Bignall K.E. (1974).**
Ontogeny of levels of neural organization : the righting reflex as a model.
Exp. Neurol., 42, 566-573.
- Birchall J.D. & J.S. Chappell (1987).**
The solution chemistry of aluminium and silicon and its biological significance.
Proceedings of the second international symposium on geochemistry and health (Editor: I. Thornton) monograph series: geochemistry and health, science reviews ltd, 40, the Fairways, Northwood, Middlesex, HA63DY, U.K.

- Birchall J.D. & J.S. Chappell (1988).**
The chemistry of aluminum and silicon in relation to Alzheimer's disease.
Clin. Chem., 34, 265-267.
- Birchall J.D., C. Exley, J.S. Chappell & M.J. Phillips (1989).**
Acute toxicity of aluminum to fish eliminated in silicon-rich acid waters.
Nature, 338, 146-148.
- Bishop C., C. Williams & S. Rodbard (1959).**
Diminished blood ATP levels induced in the chick by dietary aluminium hydroxyde gel.
J. Appl. Physiol., 14, 259-260.
- Bishop N.J., M.J. Robinson, M. Lendon, C.D. Hewitt & M. O'Hara (1989).**
Increased concentration of aluminium in the brain of a parenterally fed preterm infant.
Arch. Dis. Child., 64, 1316-1317.
- Bizzi A., R.C. Crane, L. Autilio-Gambetti & P. Gambetti (1984).**
Aluminum effect on slow axonal transport : A novel impairment of neurofilament transport.
J. Neurosci., 4, 722-731.
- Bjornstad H.E., D.H. Oughton & B. Salbu (1992).**
Determination of aluminium-26 using a low-level liquid scintillation spectrometer
Analyst, 117, 435-438.
- Blahos J., A.D. Care, M. Abbas, J. Aaron & I. Porsova (1989).**
Le rôle de l'inhibition de l'absorption intestinale du calcium par l'aluminium dans la pathogénèse de l'ostéopathie aluminique.
Ann. Endocrinol., 50, 40-43.
- Blotcky A.J., D. Hobson, J.A. Leffler, E.P. Rack & R.R. Recker (1976).**
Determination of trace aluminium in urine by neutron activation analysis.
Anal. Chem., 48, 1084-1088.
- Bombi G.G., B. Corain, M. Favarato, R. Giordano, M. Nicolini, M. Perazzolo, A. Tapparo & P. Zatta (1990).**
Experimental aluminum pathology in rabbits : effects of hydrophilic and lipophilic compounds.
Environ. Health Perspect., 89, 217-223.
- Bonhaus D.W., K.M. McCormack, G.H. Mayor, J.C. Mattson & J.B. Hook (1980).**
The effects of aluminum on microtubular integrity using in vitro and in vivo models.
Toxicol. Lett., 6, 141-147.
- Bonhomme L., M.N. Lombard, S. Halpern & P. Fragu (1989).**
Augmentation de la concentration d'aluminium nucléaire pendant la régénération hépatique : étude par microscopie ionique analytique.
C. R. Acad. Sci. Ser. III-Vie, 308, 293-297.
- Borzellea J.F. (1983).**
Neurobehavior Toxicology Testing, Pharmacodependance and Neurobehavioral Toxicology
Colloque SANOFI, Montpellier, 1-2 juin 1983.
- Boukari M., J. Rottembourg, M.C. Jaudon, J.P. Clavel, M. Legrain & A. Galli (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.
- Bourdeau A.M., J.J. Plachot, G. Cournot-Witmer, A. Pointillart, S. Balsan & C. Sachs (1987).**
Parathyroid response to aluminum in vitro : ultrastructural changes and PTH release.
Kidney Int., 31, 15-24.

- Brahm M. (1986).**
Serum-aluminium in nondialyzed chronic uremic patients before and during treatment with aluminum-containing phosphate-binding gels.
Clin. Nephrol., 25, 231-235.
- Bräunlich H., C. Fleck, L. Kersten, G. Stein, V. Laske, A. Müller, E. Keil (1986).**
Renal effects of aluminium in uraemic rats and in rats with intact kidney function.
J. Appl. Toxicol., 6, 55-59.
- Brown D.J.A. (1983).**
Effects of calcium and aluminum concentrations on the survival of Brown Trout (*Salmo trutta*) at low pH.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 30, 582-587.
- Brown G.M., K. Donaldson & D.M. Brown (1989).**
Bronchoalveolar leukocyte response in experimental silicosis : modulation by a soluble aluminum compound.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 101, 95-105.
- Buchet J.P., R. Lauwerys, A. Hassoun, M. Dratwa, R. Wens, F. Collart & C. Tielemans (1987).**
Effect of aluminum on porphyrin metabolism in hemodialyzed patients.
Nephron, 46, 360-363.
- Buge A., M. Poisson, S. Masson, J.-M. Bleibel, B. Lafforgue, P. Raymond & M.C. Jaudon (1978).**
Encéphalopathie prolongée et réversible chez un dialysé chronique : Responsabilité probable des sels d'aluminium.
Nouv. Presse Méd., 7, 2053-2059.
- Buge A., R. Escourolle, M. Poisson, F. Gray, J.M. Bleibel & M.C. Jaudon (1979).**
Encéphalopathie progressive des dialysés : rôle de l'aluminium et étude neuropathologique.
Nouv. Presse Méd., 8, 1071-1074.
- Bugiani O. & B. Ghetti (1982).**
Progressing encephalomyelopathy with muscular atrophy, induced by aluminum powder.
Neurobiol. Aging, 3, 209-222.
- Burgess E., D. Muruve & R. Audette (1992).**
Aluminum absorption and excretion following sucralfate therapy in chronic renal insufficiency.
Amer. J. Med., 92, 471-475.
- Burnatowska-Hledin M.A. & G.H. Mayor (1984).**
The effects of aluminum loading on selected tissue calcium and magnesium concentrations in rats.
Biol. Tr. Elem. Res., 6, 531-535.
- Burnatowska-Hledin M.A., G.H. Mayor & K. Lau (1985).**
Renal handling of aluminum in the rat : clearance and micropuncture studies.
Amer. J. Physiol., 249, 192-197.
- Burnel D., M.F. Hutin, A. Masson & P. Netter (1982).**
Dosage de l'aluminium par polarographie impulsionnelle.
Ann. Fals. Exp. Chim., 75, 177-183.
- Cacini W. & R.A. Yokel (1988).**
Accumulation of aluminum by rabbit renal cortex.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 59, 93-105.

- Cam J.M., V.A. Luck, J.B. Eastwood & H.E. de Wardener (1976).**
The effect of aluminium hydroxide orally on calcium, phosphorus and aluminium metabolism in normal subjects.
Clin. Sci. Mol. Med., 51, 407-414.
- Campbell L.R., J.S. Cass, J. Cholak & R.A. Kehoe (1957).**
Aluminum in the environment of man. A review of his hygienic status.
Arch. Industr. Health, 15, 359-448.
- Candy J.M., A.E. Oakley, F. Watt, G.W. Grime, J. Klinowski, R.H. Perry & J.A. Edwardson (1986).**
A role of aluminum, silicon and iron in the genesis of senile plaques.
Modern trends in aging research, Colloque INSERM-EURAGE / J. Libbey Eurotext Ltd, 147, 443-450.
- Cannata J.B., J.D. Briggs, B.J. Junor, G.S. Fell & G. Beastall (1983).**
Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism.
Lancet, 1, 501-503 (1983).
- Cannata J.B., J.D. Briggs, B.J. Junor & G.S. Fell (1990).**
Aluminium hydroxide intake : real risk of aluminium toxicity.
Br. Med. J., 286, 1937-1938.
- Cannata J.B., I. Fernandez-Soto, M.J. Fernandez-Menendez, J.L. Fernandez-Martin, S.J. McGreger, J.H. Brock & D. Halls (1991).**
Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum.
Kidney Int., 39, 799-803.
- Cartier F., P. Allain, J. Gary, M. Chatel, F. Menault & S. Pecker (1978).**
Encéphalopathie myoclonique progressive des dialysés. Rôle de l'eau utilisée pour l'hémodialyse.
Nouv. Presse Méd., 7, 97-102.
- Chalon S. & J.M. Garel (1985).**
Plasma calcium control in the rat fetus. III. Influence of alterations in maternal plasma calcium on fetal plasma calcium level.
Biol. Neonate, 48, 329-335.
- Chan Y.L., A.C. Alfrey, S. Posen, D. Lissner, E. Hills, C.R. Dunstan & R.A. Evans (1983).**
Effect of aluminum on normal and uremic rats : tissue distribution, vitamin D metabolites, and quantitative bone histology.
Calcified Tissue Int., 35, 344-351.
- Chappuis P., L. Duhaux, F. Paolaggi, M.C. de Vernejoul & F. Rousselet (1988).**
Analytical problems encountered in determining aluminum status from hair in controls and hemodialyzed patients.
Clin. Chem., 34, 2253-2255.
- Charhon S.A., P. Chavassieux, M.C. Chapuy, M. Accominotti, J. Traeger & P.J. Meunier (1986).**
Traitement par la desferrioxamine de l'ostéomalacie par intoxication à l'aluminium.
Presse Méd., 15, 55-59.
- Chassard-Bouchaud C. & P. Galle (1986).**
Bioaccumulation d'aluminium par les organismes marins. Mise en évidence par microscopie corpusculaire analytique.
C. R. Acad. Sci., Ser. III-Vie; 302, 55-61.
- Chazan J.A., S.L. Blonsky, J.G. Abuelo & J.C. Pezzullo.(1988).**
Increased body aluminum. An independent risk factor patients undergoing long-term hemodialysis.
Arch. Intern. Med., 148, 1817-1820.

- Chazan J.A., N.L. Lew & E.G. Lowrie (1991).**
Increased serum aluminum. An independent risk factor for mortality in patients undergoing long-term hemodialysis.
Arch. Intern. Med., 151, 319-322.
- Cherroret G., V. Bernuzzi, D. Desor, M.F. Hutin, D. Burnel & P.R. Lehr (1992).**
Effects of postnatal aluminum exposure on choline acetyltransferase activity and learning abilities in the rat.
Neurotoxicol. Teratol., 14, 259-264.
- Chevalier G., L. Gauthier & G. Moreau (1985).**
Histopathological and electron microscopic studies of gills of brook trout, *Savelinus fontinalis*, from acidified lakes.
Can. J. Zool., 63, 2062-2070.
- Cho S.W. & J.G. Joshi (1989) a.**
Time-dependent inactivation of glucose-6 phosphate deshydrogenase from yeast by aluminum.
Toxicol. Lett., 47, 215-219.
- Cho S.W. & J.G. Joshi (1989) b.**
Inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase isozymes from human and pig brain by aluminum.
J. Neurochem., 53, 616-621.
- Cho S.W. & J.G. Joshi (1989) c.**
Inactivation of bakers' yeast glucose-6-phosphate deshydrogenase by aluminum.
Biochemistry, 28, 3613-3618.
- Christoffersen M.R. & J. Christoffersen (1985).**
The effect of aluminum on the rate of dissolution of calcium hydroxyapatite - A contribution to the understanding of aluminum-induced bone diseases.
Calcif. Tissue. Int., 37, 673-676.
- Clavel J.P., M.C. Jaudon & A. Galli (1978).**
Dosage de l'aluminium dans les liquides biologiques par spectrophotométrie d'absorption atomique en four graphite.
Ann. Biol. Clin., 36, 33-38.
- Clavel J.P., P. Lavirotte & A. Galli (1983).**
Contamination par le cuivre, le zinc ou l'aluminium des prélèvements sanguins destinés au dosage de ces métaux.
Pathol. Biol., 31, 851-854.
- Cochran M., S. Neoh & E. Stephens (1983).**
Aluminum interaction with ⁶⁷Ca uptake by human plasma and transferrin.
Clin. Chim. Acta, 132, 199-203.
- Cochran M., J.H. Coates & S. Neoh (1984).**
The competitive equilibrium between aluminum and ferric ions for the binding sites of transferrin.
FEBS Lett., 176, 129-132.
- Cochran M., D. Patterson, S. Neoh, B. Stevens & R. Mazzachi (1985).**
Binding of aluminum by protein in plasma of patients on maintenance hemodialysis.
Clin. Chem., 31, 1314-1316.
- Cochran M., J.H. Coates & T. Kurucsev (1987).**
Direct spectrophotometric determination of the two site binding of aluminum to transferrin.
Life Sci., 40, 2337-2341.

- Cochran M. & V. Chawtur (1988).**
Interaction of horse-spleen ferritin with aluminium citrate.
Clinica Chimica Acta, 178, 79-84.
- Cochran M., G. Goddard & N. Ludwigson (1990) a.**
Aluminum absorption by rat duodenum : further evidence of energy-dependent uptake.
Toxicol. Lett., 23, 287-294.
- Cochran M., D.C. Elliott, P. Brennan & V. Chawtur (1990) b.**
Inhibition of protein kinase C activation by low concentrations of aluminium.
Clin. Chim. Acta, 194, 167-172.
- Combeau C. & M.F. Carlier (1989).**
Characterization of the aluminum and beryllium fluoride species bound to F-actin and microtubules at the site of the δ -phosphate of the nucleotide.
J. Biol. Chem., 264, 19017-19021.
- Commissaris R.L., J.J. Cordon, S. Sprague, J. Keiser, G.H. Mayor & R.H. Rech (1982).**
Behavioral changes in rats after chronic aluminum and parathyroid hormone administration.
Neurobehav. Toxicol. Teratol., 4, 403-410.
- Cooke N., S. Teitelbaum & A.V. Avioli (1978).**
Antiacid-induced osteomalacia and nephrolithiasis.
Arch. Intern. Med., 138, 1007-1009.
- Cornelis R. & P. Schutyser (1984).**
Analytical problems related to Al-determination in body fluids, water and dialysate.
Contr. Nephrol., 38, 1-11.
- Costantini S., R. Giordano, A. Ioppolo, A. Mantovani, P. Ballanti, P. Mocetti & E. Bonucci (1989).**
Distribution of aluminum following intraperitoneal injection of aluminum lactate in the rat.
Pharmacol. Toxicol., 64, 47-50.
- Cournot-Witmer G. & J.J. Plachot (1990).**
Parathyroid glands in chronic aluminum intoxication.
Ultrastruct. Pathol., 14, 211-219.
- Cranmer J.M., J.D. Wilkins, D.J. Cannon & L. Smith (1986).**
Fetal-placental-maternal uptake of aluminum in mice following gestational exposure : Effect of dose and route of administration.
Neurotoxicology, 7, 601-608.
- Crapper D.R. (1973).**
Experimental neurofibrillary degeneration and altered electrical activity.
Clin. Neuro., 35, 575-588.
- Crapper D.R., S.S. Krishnan & A.J. Dalton (1973).**
Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration.
Science, 180, 511-513.
- Crapper D.R. & A.J. Dalton (1973) a.**
Alterations in short-term retention, conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminum induced neurofibrillary degeneration.
Physiol. Behav., 10, 925-933.

- Crapper D.R. & A.J. Dalton (1973) b.**
Aluminum induced neurofibrillary degeneration, brain electrical activity and alterations in acquisition and retention.
Physiol. Behav., 10, 935-945.
- Crapper D.R. & G.J. Tomko (1975).**
Neuronal correlates of an encephalopathy associates with aluminum neurofibrillary degeneration.
Brain Res., 97, 253-264.
- Crapper D.R., S.S. Krishnan & S. Quittkat (1976).**
Aluminum, neurofibrillary degeneration and Alzheimer 's disease.
Brain, 99, 67-80.
- Crapper D.R., S. Quittbat, S.S. Krishnan, A.J. Dalton & U. de Boni (1980).**
Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy and experimental aluminum encephalopathy.
Acta Neuropathol., 50, 19-24.
- Cushner H.M., J.B. Copley, J.S. Lindberg & C.J. Foulks (1988).**
Calcium citrate, a non-aluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of C.R.F.
Kidney Int., 33, 95-99.
- Datta A.K., P.J. Wedlund & R.A. Yokel (1990).**
Investigating aluminium citrate speciation by high-performance liquid chromatography.
J. Trace Elem. Electr. Hlth. Dis., 4, 107-114.
- De Boni U., J.W. Scott & D.R. Crapper. (1974).**
Intracellular aluminum binding ; a histochemical study
Histochemistry, 40, 31-37.
- De Boni U., M.C. Crapper & D.A. Lachlan (1980).**
Senile dementia and Alzheimer's disease : a current view.
Life Sci., 27, 1-14.
- De Broe M.E., F.L. Van de Vyver, A.B. Bekaert, P. D'Haese, G.J. Paulus, W.J. Visser, R. Van Grieken, F.A. de Wolff & A.H. Verbueken (1984).**
Correlation of serum aluminum values with tissue aluminum concentration.
Contr. Nephrol., 38, 37-46.
- Deloncle R., O. Guillard, F. Clanet, P. Courtois & A. Piriou (1990).**
Aluminum transfer as glutamate complex through blood-brain barrier.
Possible implication in dialysis encephalopathy.
Biol. Tr. Elem. Res., 25, 39-45.
- Demontis R., A. Leflon, A. Fournier, Y. Tahiri, M. Herve, P. Moriniere, Z. Abdull-Massih, H. Atik, S. Belbrik, H. Renaud & R. Plaquet (1986).**
 $1\alpha(\text{OH})$ vitamin D_3 increases plasma aluminum hemodialyzed patients taking $\text{Al}(\text{OH})_3$
Clin. Nephrol., 26, 146-149.
- Demontis R., D. Reissi, C. Noel, B. Boudailliez, P.F. Westeel, P. Leflon, J. Brasseur, B. Coevoet & A. Fournier (1989).**
Indirect clinical evidence that $1\alpha(\text{OH})$ vitamin D_3 increases the intestinal absorption of aluminum.
Clin. Nephrol., 31, 123-127.
- Desor D. (1979)**
Application d'une batterie de tests de développement moteur et d'une méthode de conditionnement d'évitement de la lumière à l'étude des effets de la diphénylhydantoïne chez le Rat.
Thèse de Docteur de Spécialité, Université de Nancy I

- Desor D., B. Krafft & R.J. Royer (1980).**
 Motor development and operant conditioning without food reinforcement in the rat : effect of diphenylhydantoine during pregnancy and nursing.
 Dans : Drink Measurement and Drug Effects in Laboratory Health Science. 4 th Int. Coll. Prospective Biology, Pont à Mousson, 1978. Karger, Basel, pp 140-146.
- Deviterne D., D. Desor & B. Krafft (1982).**
 Relation and neuromotor development and learning abilities in the young rat. Influence of maternal behavior.
 Ann. Biol. Clin. (Paris), 40, 446.
- Deviterne D., M. Kayser, D. Desor, M. Divry, B. Krafft, R.J. Royer & P. Netter (1988).**
 Effet de l'alcoolisation maternelle sur les relations mères-jeunes, le développement et les capacités d'apprentissage des jeunes chez le rat : effet direct de l'intoxication ?
 Bull., H.C.E.I.A., 2/3, 93-114.
- Diaz-Nido J & J. Avila (1990).**
 Aluminum induces the in vitro aggregation of bovine brain cytoskeletal proteins.
 Neurosci. Lett., 110, 221-226.
- Dijoseph J.F., L.E. Borella, C.L. Wells & G. Nabir Mir (1990).**
 Mucosal protective activity of activated aluminum complex.
 Digestion, 45, 19-25.
- De Oliveira L.M. & S.S. Almeida (1985)**
 Effects of malnutrition and environment on acquisition and extinction of avoidance behavior in rats
 Physiol. Behav., 34, 141-145.
- De Wolff F.A. (1985).**
 Toxicological aspects of aluminum poisoning in clinical nephrology.
 Clin. Nephrol., 24, 9-14.
- Domingo J.L., JM. Lobet, M. Gomez & J. Corbella (1986).**
 Acute aluminium intoxication a study of the efficiency of several antidotal treatments in mice.
 Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 53, 93-104.
- Domingo J.L., J.L. Paternain, J.M. Llobet (1987).**
 Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats.
 Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 57, 129-132.
- Domingo J.L., M. Gomez, J.M. lobet & J. Corbella (1988).**
 Citric, malic, and succinic acids as possible alternatives to deferoxamine in aluminium toxicity.
 Clin. Toxicol., 26, 67-69.
- Domingo J.L., M. Gomez, M.A. Bosque & J. Corbella. (1989).**
 Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice.
 Life Sciences, 45, 243-247.
- Domingo J.L., M. Gomez, J.M. lobet & J. Corbella (1991).**
 Influence of some dietary constituents on aluminum absorption and retention in rats.
 Kidney Int., 39, 598-601.
- Donald J.M., M.S. Golub, M.E. Gershwin & C.L. Keen (1989).**
 Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation.
 Neurotoxicol. and Teratol., 11, 345-351.
- Driscoll C.T., J.P. Baker, J.J. Bisogni & C.L. Schofield (1980).**
 Effect of aluminum speciation on fish in dilute acidified waters.
 Nature, 284, 161-164.

- Driscoll C.T. (1985).**
Aluminum in acidic surface waters : chemistry, transport, and effects.
Environ. Health Perspect., 63, 93-104.
- Dubois F., R. Begin, A. Cantin, M. Martel, G. Bilodeau, A. Dufresne, G. Perreault & P. Sebastien (1988).**
Aluminum inhalation reduces silicosis in a sheep model.
Amer. Rev. Resp. Dis., 137, 1172-1179.
- Duckett S. & P. Galle (1976).**
Mise en évidence de l'aluminium dans les plaques séniles de la maladie d'Alzheimer : étude de la microsonde de Casting.
C.R. Acad. Sci. Paris, 282, 393-395.
- Duggan J.M., J.E. Dickenson, P.F. Tynan, A. Houghton & J.E. Flynn (1992).**
Aluminium beverage cans a dietary source of aluminum.
Med. J. Australia, 156, 604-605.
- Ebina Y., S. Okada, S. Hamazaki & O. Midorikawa (1984).**
Liver, kidney, and central nervous system toxicity of aluminum given intraperitoneally to rats : a multiple-dose subchronic study using aluminium nitrilotriacetate.
Toxicology and Applied Pharmacology, 75, 211-218.
- Ebstein R.P., G. Oppenheim, B.S. Ebstein, Z. Amiri & J. Stessman (1986).**
The cyclic AMP second messenger system in man : the effects of heredity, hormones, drugs, aluminum, age and disease on signal amplification.
Prog. Neuro-Psych. Biol. Psych., 10, 323-353.
- Eccles C.U. & Z. Annau (1982).**
Prenatal methyl mercury exposure : II. Alterations in learning and psychotropic drug sensitivity in adult offspring.
Neurobehav. Toxicol. Teratol., 4, 377-382.
- Ellis H.A., McCarthy J.H. & J. Herrington (1979).**
Bone aluminium in haemodialysed patients and rats injected with aluminium chloride : relationship to impaired bone mineralization.
J. Clin. Pathol., 32, 832-844.
- Ellis H.A., M.M. Pang, W.H. Mawhinney & A.W. Skillen (1988).**
Demonstration of aluminum in iliac bone : correlation between aluminon and solochrome azurine staining techniques with data on flameless absorption spectrophotometry.
J. Clin. Pathol., 41, 1171-1175.
- Estrov Z., A. Cohen, E.W. Gefand & M.H. Freedman (1988).**
In vitro cytotoxicity of deferoxamine on humans marrow haematopoietic progenitors.
Toxicol. Vitro, 2, 131-134.
- Fairweather-tait S.J., Z. Piper, S.J. Fatemi & G.R. Moore (1991).**
The effect of tea on iron and aluminium metabolism in the rat.
Brit. J. Nutr., 65, 61-68.
- Farnell B.J., D.R. Crapper, J. McLachlan, K. Baimbridge, U de Boni, L. Wong & P.L. Wood (1985).**
Calcium metabolism in aluminium encephalopathy.
Exp. Neurol., 88, 68-83.
- Feinroth M., M.V. Feinroth & G.M. Berlyne (1982).**
Aluminum absorption in the rat everted gut sac.
Miner. Electrolyte Metab., 8, 29-35.

- Felsenfeld A.J., M. Rodriguez, M. Coleman, D. Ross & F. Llach (1989).**
Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum associated bone disease.
Kidney Int., 35, 1371-1378.
- Flaten T.P. & M. Odegard (1988).**
Tea, aluminium and Alzheimer's disease
Food Chem. Toxicol., 26, 959-960.
- Flendrig J.A., H. Kruis & H.A. Das. (1976).**
Aluminium intoxication : the cause of dialysis dementia ?
Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc., 13, 355-361.
- Freedman M.H., M. Boyden, M. Taylor & B. Skarf (1988).**
Neurotoxicity associated with deferoxamine therapy.
Toxicology, 49, 283-290.
- Freudlich M., C. Abitbol, G. Zilleruelo G. & J. Strauss (1985).**
Infant formula as a cause of aluminum toxicity in neonatal uraemia.
Lancet, 2, 527-529.
- Fuchs C., M. Brasche, K. Paschen, H. Nordberck & E. Quellhorst (1974).**
Aluminium Bestimmung in Serum mit flammenloser Atomabsorption.
Clin. Chim. Acta, 52, 71-80.
- Furumo N.C. & R.E. Viola (1989).**
Aluminum-adenine nucleotides as alternate substrates for creatine kinase.
Arch. Biochem. Biophys., 275, 33-39.
- Galle P., M. Chatel, J.P. Berry & F. Menault. (1979).**
Encéphalopathie myoclonique progressive des dialysés : présence d'aluminium en forte concentration dans les lysosomes des cellules cérébrales.
Nouv. Presse Méd., 8, 4091-4094.
- Galle P. (1981).**
Mécanisme d'élimination rénale de deux éléments du groupe III A de la classification périodique : l'aluminium et l'indium.
C. R. Acad. Sci. Ser. III-Vie, 292, 91-96.
- Galle P. & C. Giudicelli. (1982).**
Toxicité de l'aluminium pour l'hépatocyte. Localisation ultrastructurale et micro-analyse des dépôts.
Nouv. Presse. Méd., 11, 1123-1125.
- Galle P., H. Campos & C. Giudicelli (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.
- Galle P., C. Giudicelli, T. Nebout, A. Baglin & D. Fries (1987).**
Ultrastructural localization of aluminum in hepatocytes of hemodialyzed patients.
Ann. Pathol., 7, 163-170.
- Gammelgaard B. & E. Sandberg (1989).**
Aluminum and nickel in human albumin solutions.
J. Trace Elem. Electr. Hlth Dis., 3, 39-42.
- Ganrot P.O. (1986).**
Metabolism and possible health effects of aluminum.
Environ. Health Perspect., 65, 363-441.

- Garcia M.R., M.E. Garcia & A. Sanz-Medel (1990).**
Spectrofluorimetric optosensing of aluminium in a flow injection system : determination of aluminium in dialysis fluids and concentrates.
Analyst, 115, 575-579.
- Gardiner P.E., M. Stoepler & H.W. Nürnberg (1984).**
The speciation of aluminum in human blood serum.
Trace Element-Analytical Chemistry in Medicine and Biology, vol 3, 299-310. eds: P. Brätter - P. Schramel. Walter de Gruyter and Co., Berlin, New York.
- Garruto R.M., R. Yanagihara, D.C. Gajdusek & D.M. Arion (1984).**
Concentrations of heavy metals and essential minerals in garden soil and drinking water in the Western Pacific.
In *Amyotrophic lateral sclerosis in Asia and Oceania*.
K.M. Chen, eds Yase, National Taiwan University, Taipei, pp 265-329.
- Garruto R.M., S.K. Shankar, R. Yanagihara, A.M. Salazar, H.L. Amyx & D.C. Gajdusek (1989).**
Low-calcium, high-aluminum diet-induced motor neuron pathology in cynomolgus monkeys.
Acta Neuropathol., 78, 210-219.
- Garruto R.M., R. Yamagihara & D.C. Gajdusek (1990).**
Models of environmentally induced neurological disease : epidemiology and etiology of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the western pacific.
Environ. Geochem. Health, 12, 137-151.
- Gawlik D., P. Brätter, P. Gardiner, W. Gatschke & W. Meyer-Sabellek (1987).**
Aluminum in the maintenance diet of rats.
Trace Element - Analytical Chemistry in Medicine and Biology, vol 4, eds: P. Brätter - P. Schramel. Walter de Gruyter and Co., Berlin, New York.
- Geary D.F., R.S. Fennell, M. Andriola, J. Gudat, B.M. Rodgers & G.A. Richard (1980).**
Encephalopathy in children with chronic renal failure.
J. Pediat., 96, 41-44.
- Gilli P., P. de Bastiani, F. Fagioli, U. Buoncristiani, C. Carobi, N. Stabellini, R. Squerzanti, G. Rosati & A. Farinelli. (1980).**
Positive aluminium balance in patients on regular peritoneal treatment : an effect of low dialysate pH ?
Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc., 17, 219-225.
- Gilli P., F. Fagioli, F. Malacarne, P.L. Bedani, U. Buoncristiani, F. Locatelli & A. Farinelli. (1984).**
Serum aluminum levels and peritoneal dialysis.
Intern. J. Artif. Organs, 7, 107-110.
- Giordano R., L. Ioppolo, L. Ciarralli, M. Rubbiani, I. Vernillo & S. Costantini (1989).**
Aluminum removal after chronic intoxication in rats.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 63, 119-127.
- Gitelman H.J. & F.R. Alderman (1989).**
Electrothermal atomic absorption spectrometric determination of aluminum : elimination of serum matrix effects.
Clin. Chem., 35, 1517-1519.
- Godbold D.L., E. Fritz & A. Hüttermann (1988).**
Aluminum toxicity and forest decline.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85, 3888-3892.
- Golub M.S., J.M. Donald, M.E. Gerschwin & C.L. Keen (1989).**
Effects of aluminum ingestion on spontaneous motor activity of mice.
Neurotoxicol. Teratol., 11, 231-235.

- Gomez M., M.A. Bosque, J.L. Domingo & J.M. Lobet (1990).**
Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminum from high doses of aluminum hydroxide in rats.
Vet. Hum. Toxicol., 32, 545-548.
- Goodman W.G., D.A. Henry, R. Horst, R.K. Nudelman, A.C. Alfrey & J.W. Coburn (1984).**
Parenteral aluminum administration in the dog: II. Induction of osteomalacia and effect on vitamin D metabolism.
Kidney Int., 25, 370-375.
- Gorsky J.E. & A.A. Dietz (1978).**
Determination of aluminium in biological samples by atomic absorption spectrophotometry with a graphite furnace.
Clin. Chem., 24, 1485-1490.
- Gorsky J.E., A.A. Dietz, H. Spencer & D. Osis (1979).**
Metabolic balance of aluminum studied in six men.
Clin. Chem., 25, 1739-1743.
- Goto N. & K. Akama. (1982).**
Histopathological studies of reactions in mice injected with aluminum-adsorbed Tetanus Toxoid.
Microbiol. Immunol., 26, 1121-1132.
- Graves A.B., E. White, T.D. Koepsell, B.V. Reifler, G. Van Belle & E.B. Larson (1990).**
The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease.
J. Clin. Epidemiol., 43, 35-44.
- Greger J.L. & J. Baier (1983).**
Effect of dietary aluminum on mineral metabolism of adult males.
Amer. J. Clin. Nutr., 38, 411-419.
- Greger J.L. & S.E. Donaubauer (1986).**
Retention of aluminum in the tissues of rats after the discontinuation of oral exposure to aluminum.
Food Chem. Toxicol., 24, 1331-1334.
- Greizerstein H.B. & E.L. Abel (1979).**
Electrolyte composition of fetuses, placentas, and maternal plasma during the last trimester of gestation in the rat.
Biol. Neonate, 36, 251-254.
- Griswold W.R., V. Reznick, S.A. Mendoza, D. Trauner & A.C. Alfrey (1983).**
Accumulation of aluminum in a nondialyzed uremic child receiving aluminum hydroxide.
Pediatrics, 71, 56-58.
- Gulya K., Z. Rakonczay & P. Kasa (1990).**
Cholinotoxic effects of aluminum in rat brain.
J. Neurochem., 54, 1020-1026.
- Harrison W.H., E. Codd & R.M. Gray (1972).**
Aluminum inhibition of hexokinase.
Lancet, 2, 277-282.
- Harris W.R. (1992).**
Equilibrium model for speciation of aluminum in serum.
Clin. Chem., 38, 1809-1818.

- Hava M. & A. Hurwitz (1973).**
The relaxing effect of aluminum and lanthanum on rat and human gastric smooth muscle *in vitro*.
Eur. J. Pharmacol., 22, 156-161.
- Henry D.A., W.G. Goodman, R.K. Nudelman, N.C. Di Domenico, A.C. Alfrey, E. Slatopolsky, T.M. Stanley & J.W. Coburn. (1984).**
Parenteral aluminum administration in the dog : I. Plasma kinetics, tissue levels, calcium metabolism, and parathyroid hormone.
Kidney Int., 25, 362-369.
- Hewitt C.D., M. O'Hara, J.P. Day & N.Bishop. (1987).**
Exposure of infants to aluminium from milk formulae and intravenous fluids.
Trace Element. Analytical Chemistry in Medicine and Biology, eds Brätter P. & P. Schramelz , Walter de Gruyter & Co., Berlin, vol 4, pp 481-488.
- Höhr D., J. Abel & M. Wilhelm (1989).**
Renal clearance of aluminium : studies in the isolated perfused rat kidney.
Toxicol. Lett., 45, 165-174.
- Horecker B.L., E. Stotz & T.R. Hogness (1939).**
The promoting effect of aluminum, chromium, and the rare earths in the succinic deshydrogenase-cytochrome system.
J. Biol. Chem., 128, 251-256.
- Hunn J.B., . Cleveland & E.E. Little (1987).**
Influence of pH and aluminum developing brook trout in a low calcium water.
Environ. Pollut., 43, 63-73.
- Hurwitz A., R.G. Robinson, T.S. Vats, F.C. Whittier & W.F. Herin (1976).**
Effects of antacids on gastric emptying.
Gastroenterology, 71, 268-273.
- Inoue T., H. Ishiwata & K. Yoshihira (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 tissues.
Arch. Industr. Health, 12, 218.
- Jadot G., B. Bruguerolle, M. Valli & P. Bouyard (1983).**
Détermination du cycle oestral chez la rate.
J. Pharmacol., 14, 373-380.
- Jederlinic P.J., J.L. Abraham, A. Churg, J.S. Himmelstein, G.R. Epler & E.A. Gaensler (1990).**
Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers.
Amer. Rev. Resp. Dis., 142, 1179-1184.
- Jensen P., S. Pettersson, T. Drakenberg & H. Asp (1989).**
Aluminum effects on vacuolar phosphorus in roots of beech (*Fagus sylvatica*).
J. Plant. Physiol., 134, 37-42.
- Johnson G.W. & R.S. Jope (1986).**
Aluminum increases cyclic AMP in rat cerebral cortex *in vivo*.
Life Sci., 39, 1301-1305.

- Johnson G.V. & R.S. Jope (1987).**
Aluminum alters cyclic AMP and cyclic GMP levels but not presynaptic cholinergic markers in rat brain *in vivo*.
Brain Res., 403, 1-6.
- Kachny W.D., A.P. Hegg & A.C. Alfrey. (1977) a.**
Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids.
N. Engl. J. Med., 296, 1389-1390.
- Kachny W.D., A.C. Alfrey, A.F. Holman & W.J. Shorr (1977) b.**
Aluminum transfer during hemodialysis.
Kidney Int., 12, 361-365.
- Kaiser L., K.A. Schwartz, M.A. Burnatowska-Hledin & G.H. Mayor (1984).**
Microcytic anemia secondary to intraperitoneal aluminum in normal and uremic rats.
Kidney Int., 26, 269-274.
- Karlik S.J., G.L. Eichhorn, P.N. Lewis & D.R. Crapper (1980).**
Interaction of aluminum species with deoxyribonucleic acid.
Biochemistry, 19, 5991-5998.
- Karlik S.J. & G.L. Eichhorn (1989).**
Polynucleotide cross-linking by aluminum.
J. Inorg. Biochem., 37, 259-269.
- Kay S. & J.L. Thornton (1955).**
Observations on the intraperitoneal injection of aluminum hydroxide in mice.
Arch. Pathol., 60, 651-654.
- Kaye M., A.B. Hodzman & L. Malynowsky (1990).**
Staining of bone for aluminum : use of acid solochrome azurine.
Kidney Int., 37, 1142-1147.
- Kilpatrick S.J., T.M. Lee & H. Moltz (1983).**
The maternal pheromone of the rat : testing some assumptions underlying a hypothesis.
Physiol. Behav., 30, 539-543.
- King G.A., U. de Boni & P.R. Crapper. (1975).**
Effect of aluminum upon conditioned avoidance response acquisition in the absence of neurofibrillary degeneration.
Pharmacol. Biochem. Behav., 3, 1003-1009.
- King S.W., M.R. Wills & J. Savory (1979)**
Serum binding of aluminium.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 26, 161-169.
- Klatzo I., H. Wisniewski & E. Streicher (1965).**
Experimental production of neurofibrillary degeneration. I. Light microscopic observations.
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 24, 187-198.
- Klein G.L., A.C. Alfrey, N.L. Miller, D.J. Sherrard, T.K. Hazlet, M.E. Ament & J.W. Coburn. (1982).**
Aluminum loading during total parenteral nutrition.
Amer. J. Clin. Nutr., 35, 1425-1429.
- Klein G.L., M.B. Heyman, T.C. Lee, N.L. Miller, G. Marathe, W.K. Gourley & A.C. Alfrey. (1988).**
Aluminum-associated hepatobiliary dysfunction in rats : relationships to dosage and duration of exposure.
Pediat. Res., 23, 275-278.

- Knoll O., H. Kellinghaus, H.P. Bertram, H. Zumkley & U. Graefe (1984).**
Gastrointestinal absorption of aluminum in chronic renal insufficiency.
Contr. Nephrol., 38, 24-31.
- Koch K.R., M.A. Pougnet & D. de Villiers (1989).**
Determination of aluminium levels in tea and coffee by inductively coupled plasma optical emission spectrometry and graphite furnace atomic absorption spectrometry.
Analyst, 114, 911-913.
- Koch K.R. (1990).**
Quantitative determination of aluminum in tea by means of aluminum-27 nuclear magnetic resonance spectroscopy.
Analyst, 115, 823-825.
- Koo W.W.K., L.A. Kaplan, R. Bendon, P. Succop, R.C. Tsang, J. Horn & J.J. Steichen (1986).**
Response to aluminum in parenteral nutrition during infancy.
J. Pediat. 109, 877-883.
- Korda P. & J. Komorowska. (1987).**
Environmental temperature and maternal behavior in *Rattus norvegicus*.
Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.), 47, 71-82.
- Kortus J. (1967).**
The carbohydrate metabolism accompanying intoxication by aluminum salts in the rat.
Experientia, 23, 912-913.
- Kovalchik M.T., W.D. Kaehny, A.P. Hegg, J.T. Jackson & A.C. Alfrey. (1978).**
Aluminum kinetics during hemodialysis.
J. Lab. Clin. Med., 92, 712-720.
- Krishnan S.S., K.A. Gillespie & D.R. Crapper (1972).**
Determination of aluminum in biological material by atomic absorption spectrophotometry.
Anal. Chem., 8, 1469-1470.
- Krueger G.L., T.K. Morris, R.R. Suskind & E.M. Widner (1984).**
The health effects of aluminum compounds in mammals.
Crit. Rev. Toxicol., 13, 1-24.
- Lai J.C.K., J.F. Guest, T.K.C. Leung, L. Lim & A.N. Davison. (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., L. Lim & A.N. Davison. (1982).**
Effects of Cd²⁺, Mn²⁺ and Al³⁺ on rat brain synaptosomal amine-uptake systems.
Biochem. Soc. Trans., 6, 1010-1012.
- Landsberg J.P., B.McDonald & F. Watt (1992).**
Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease.
Nature, 360, 65-68.
- Lang S.M. & A.C. Henry (1979).**
The pathogenesis of dialysis dementia.
J. Dialysis, 3, 277-289.
- Lantzy R.J. & F.T. Mackenzie (1979).**
Atmospheric trace metals : global cycles and assessment of man's impact.
Geochimica and Cosmochimica Acta, 43, 511-525.

- Larson E.A., S.R. Ash, J.L. White & S.L. Hem (1986).**
Phosphate binding gels : balancing phosphate adsorption and aluminum toxicity.
Kidney Int., 29, 1131-1135.
- Lau K.W., A. Yoo & S.P. Wang (1991).**
Aluminum stimulates the proliferation and differentiation of osteoblasts *in vitro* by a mechanism that is different from fluoride.
Mol. Cell. Biochem., 105, 93-105.
- Laussac J.P. & J.P. Laurent (1980).**
Etude par résonance magnétique nucléaire (^{31}P et ^{27}Al) des interactions entre le nitrate d'aluminium et le triphosphate d'adénosine.
C. R. Acad. Sci. Ser. III-Vie, 291, 157-159.
- Leblondel G., Y. Mauras & P. Allain (1986).**
Tissue distribution of some elements in rats.
Biol. Tr. Elem. Res., 10, 327-333.
- Lee P.N. (1989).**
Epidemiological research on Alzheimer's disease : past, present and future.
Environ. Technol. Lett., 10, 427-434.
- Lee T.M. & H. Moltz (1984).**
The maternal pheromone and deoxycholic acid in relation to brain myelin in the preweanling rat.
Physiol. Behav., 33, 391-395.
- Legendre G.R. & A.C. Afrey (1976).**
Measuring picogram amounts of aluminum in biological tissues by flameless atomic absorption analysis of a chelate.
Clin. Chem., 22, 53-56.
- Leung F.Y. & A.R. Henderson (1983).**
Assessment of quality control sera suitable for aluminum determination by atomic absorption spectrometry.
Chem. Toxicol. Clin. Chem. Metals, 2, 69-72.
- Lieberherr M., B. Grosse, G. Cournot-Witmer, C.L. Thil & S. Balsan (1982).**
In vitro effects of aluminum on bone phosphatases : a possible interaction with bPTH and vitamin D₃ metabolites.
Calcified. Tissue Int., 34, 280-284.
- Lione A. & J.C. Smith (1982).**
The mobilization of aluminium from three brands of chewing gum.
Food Chem. Toxicol., 20, 945-946.
- Lione A. (1983).**
The Prophylactic reduction of aluminium intake.
Food Chem. Toxicol., 21, 103-109.
- Lione A., P.V. Allen & J.C. Smith (1984).**
Aluminium coffee percolators as a source of dietary aluminium.
Food. Chem. Toxicol., 22, 265-268.
- Lipman J.J., S.P. Colowick, P.L. Lawrence & N.N. Abumrad. (1988).**
Aluminum induced encephalopathy in the rat.
Life Sci., 42, 863-875.

- Litov R.E., V.S. Sickles, G.M. Chan, M.A. Springer & A. Cordano (1990).**
Plasma aluminum measurements in term infants fed human milk or a soy-based infant formula.
Pediatrics, 84, 1105-1107.
- Ljunggren K.G., V. Lidums & B. Sjögren (1991).**
Blood and urine concentrations of aluminum among workers exposed to aluminum flake powders.
Brit. J. Ind. Med., 48, 106-109.
- Lote C.J., A. Wood & H.C. Saunders (1992).**
Renal filtration, reabsorption and excretion of aluminum in the rat.
Clin. Sci., 82, 13-18.
- Lowry O.N., N.J. Rosebrough, A.L. Fau & R.J. Randall. (1951).**
Protein measurement with folin phenol reagent.
J. Biol. Chem., 193, 265-275.
- McCarthy J.T., D.S. Milliner, S.B. Kurtz, W.J. Johnson & T.P. Moyer (1986).**
Interpretation of serum aluminum values in dialysis patients.
Amer. J. Clin. Pathol., 86, 629-636.
- McCormack K.M., L.D. Ottosen, V.L. Sanger, S. Sprague, G.H. Mayor & J.B. Hook (1979).**
Effect of prenatal administration of aluminum and parathyroid hormone on fetal development in the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 161, 74-79.
- McDermott J.R., A.I. Smith, K. Iqbal & H.M. Wisniewski (1977).**
Aluminum and Alzheimer's disease.
Lancet, 2, 710.
- McDermott J.R., A.I. Smith, H.K. Ward, L.J. Parkinson & D.N. Kerr (1978).**
Brain aluminium concentration in dialysis encephalopathy.
Lancet, 1, 901-904.
- McLaughlin A.I., G. Kazantzis, E. King, D. Teare, R.J. Porter & R. Owen (1962).**
Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust.
Brit. J. Ind. Med., 19, 253-262.
- Malluche H.H., M.C. Faugere, R.M. Friedler, C. Matthews & P. Fanti. (1987).**
Calcitriol, parathyroid hormone, and accumulation of aluminum in bone in dogs with renal failure.
J. Clin. Invest., 79, 754-761.
- Marier J.R. (1986).**
Interrelations between magnesium and cobalt or aluminum.
Mag. Bull., 8, 293-296.
- Markesbery W.R., W.D. Ehmann, T.I. Hossain, M. Alauddin & D.T. Goodin (1981).**
Instrumental neutron activation analysis of brain aluminum in Alzheimer's disease.
Ann. Neurol., 26, 91-94.
- Marques H.M. (1991).**
Kinetics of the release of aluminum from human serum dialuminum transferrin to citrate.
J. Inorg. Biochem., 41, 187-193.
- Marquis J.K. (1982).**
Aluminum neurotoxicity : an experimental perspective.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 29, 43-49.

- Marquis J.K. & A.J. Lerrick (1982).**
Noncompetitive inhibition by aluminum, scandium and yttrium of acetylcholinesterase from *Electrophorus electricus*.
Biochem. Pharmacol., 31, 1437-1440.
- Marquis J.K. & E.E. Black (1984).**
Aluminum activation and inactivation of bovine caudate acetylcholinesterase.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 32, 704-710.
- Martin R.B. (1986) a.**
Citrate binding of Al^{3+} and Fe^{3+} .
J. Inorg. Biochem., 28, 181-187.
- Martin R.B. (1986) b.**
The chemistry of aluminum as related to biology and medicine.
Clin. Chem., 32, 1797-1806.
- Martin R.B., J. Savory, S. Brown, R.L. Bertholf & M.R. Wills (1987).**
Transferrin binding of Al^{3+} and Fe^{3+} .
Clin. Chem., 33, 405-407.
- Mas J.L., A. Alperovitch & C. Derouesne (1987).**
Epidémiologie de la démence de type Alzheimer.
Rev. Neurol., 143, 161-171.
- Mauras Y., P. Allain & P. Riberi (1982).**
Etude de l'absorption digestive de l'hydrocarbonate d'aluminium chez l'individu sain.
Thérapie, 37, 598-600.
- Mayor G.H., J.A. Keiser, D. Makdani & P.K. Ku (1977).**
Aluminum absorption and distribution : effects of parathyroid hormone.
Science, 197, 1187-1189.
- Mayor G.H., S.M. Sprague, M.R. Hourani & T.V. Sanchez (1980).**
Parathyroid hormone-mediated aluminum deposition and egress in the rat.
Kidney Int., 17, 40-44.
- Mazarguil H., R. Haran & J.P. Laussac (1982).**
The binding of aluminum to (Leu₅)-enkephalin. An investigation using 1H , ^{13}C and ^{27}Al NMR spectroscopy.
Biochim. Biophys. Acta, 717, 465-472.
- Meiri H. & Y. Shimoni (1991).**
Effects of aluminum on electrical and mechanical properties of frog atrial muscle.
Brit. J. Pharmacol., 102, 483-491.
- Meredith P.A., M.R. Moore & A. Goldberg (1977).**
Effects of aluminium, lead and zinc in δ -aminolaevulinic acid dehydratase.
Enzyme, 22, 22-27.
- Messing B., A. Pfeiffer, J.L. Gineston, P. Chappuis, P. Leflon, A. Buisine & J.L. Terrier (1986).**
Quels sont, en nutrition parentérale chez l'adulte, les solutés responsables de l'apport aluminique excessif ?
Presse Médicale, 15, 1425.
- Miller C.A. & E.M. Levine (1974).**
Effects of aluminum salts on cultured neuroblastoma cells.
J. Neurochem., 22, 751-758.
- Miller J.L., C.M. Hubbard, B.J. Litman & T.L. McDonald (1989).**

Inhibition of transducin activation and guanosine triphosphatase activity by aluminum ion.
J. Biol. Chem., 264, 243-250.

Milliner D.S., J.H. Shinaberger, P. Shuman & J.W. Coburn (1985).

Inadvertent aluminum administration during plasma exchange due to aluminum contamination of albumin-replacement solutions.
N. Engl. J. Med., 312, 165-167.

Milliner D.S., M. Malekzadeh, E. Lieberman & J.W. Coburn (1987).

Plasma aluminum levels in pediatric dialysis patients : comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Mayo Clin. Proc., 62, 269-274.

Mion C. (1985).

Aluminum in continuous ambulatory peritoneal dialysis and post dilutional hemofiltration.
Clin. Nephrol., 24, 88-93.

Mitrovic D.R., A. Stankovic, P. Front & D. Kuntz (1987).

La toxicité de l'aluminium sur les tissus est-elle due à la production de radicaux libres d'oxygène ?
Presse Médicale, 16, 1702.

Molitoris B.A., D.H. Froment, T.A. Mackenzie, W.H. Huffer & A.C. Alfrey (1989).

Citrate : a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds.
Kidney Int., 36, 949-953.

Moltz H. & T.M. Lee (1981).

The maternal pheromone : identify and functional significance.
Physiol. Behav., 26, 301-306.

Montiel A., J. Malleval J. & Y. Sanchez (1982).

L'origine de l'aluminium résiduel dans les eaux de distribution.
 Journées eau-insuffisance rénale. Toulouse 17-18 septembre 1982.

Muller J.F., M.A. Gelot, P. Netter & R. Kaufmann (1982).

Detection of aluminium by LAMMA spectrometry in plasma and in synovial liquids of patients on chronic dialysis.
Biomedicine, 36, 380-383.

Muller G., V. Bernuzzi, D. Desor, M.F. Hutin, D. Burnel & P. Lehr (1990).

Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods.
Teratology, 42, 253-261.

Muller G., M.F. Hutin, D. Burnel & P. Lehr (1992).

Aluminum transfer through milk in female rats intoxicated by aluminum chloride.
Biol. Tr. Elem. Res., 34, 79-87.

Muller G., D. Burnel, A. Gery & P. Lehr (1993).

Element variations in pregnant and non pregnant female rats orally intoxicated by aluminum lactate.
Biol. Tr. Elem. Res. (sous presse).

Munro H.N., S.J. Pilistine & M.E. Fant (1983).

The placenta in nutrition.
Ann. Rev. Nutr., 3, 97- 124.

Musk A.W., B.D. Beck, H.W. Greville, J.D. Brain & D.E. Bohannon (1988).

Pulmonary disease from exposure to an artificial aluminum silicate : further observations.
Brit. J. Ind. Med., 45, 246-250.

- Mussi I., G. Calzaferri, M. Buratti & L. Alessio (1984).**
Behavior of plasma aluminium levels in occupationally exposed subjects.
Int. Arch. Environ. Health, 54, 155-161.
- Myroie A.A., C. Tucker & L. Rosselli-Austin. (1987).**
Lead-exposure of neonatal rats through maternal milk. A confounded model.
Biol. Tr. Elem. Res., 14, 209-216.
- Nagata T., M. Hayatsu & N. Kosuge (1992).**
Identification of aluminum forms in tea leaves by ^{27}Al NMR.
Phytochemistry, 31, 1215-1218.
- Nagel J., D. Svec, T. Waters & P. Fireman. (1977).**
IgE synthesis in man. I - Development of specific IgE. Antibodies after immunization with tetanus diphtheria (Td) Toxoids.
J. Immunol., 118, 334-341.
- Nathan E. & S.E. Pedersen (1980).**
Dialysis encephalopathy in a non-dialysed uraemic boy treated with aluminum hydroxide orally.
Acta Paediat. Scand., 69, 793-796.
- Netter P., Kessler, D. Burnel, M.F. Hutin, S. Delons, J. Benoit & A. Gaucher (1984).**
Aluminium in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminium compounds.
J. Rheumatol., 11, 66-70.
- Netter P., M. Kessler, A. Gaucher & B. Bannwarth (1990).**
Does aluminum have a pathogenic role in dialysis associated arthropathy?
Ann. Rheum. Dis., 49, 573-575.
- Netter P., M. Kessler, A. Gaucher, D. Burnel & P. Fener (1991).**
Aluminum and dialysis associated arthropathy.
Nephron, 59, 669.
- Nielsen F.H., T.R. Shuler, T.J. Zimmerman & E.O. Uthus (1988).**
Dietary magnesium, manganese and boron affect the response of rats to high dietary aluminum.
Magnesium, 7, 133-147.
- Nordal K.P., E. Dahl, D. Abrechtsen, J. Halse, T. Leivestadt, S. Tretli & A. Flatmark (1988) a.**
Aluminum accumulation and immunosuppressive effect in recipients of kidney transplants.
Brit. Med. J., 297, 1581-1582.
- Nordal K.P., E. Dahl, Y. Thomassen, E.K. Brodwall & J. Halse (1988) b.**
Seasonal variations in serum aluminum concentrations.
Pharmacol. Toxicol., 62, 80-83.
- Nordal K.P., E. Dahl, K. Sorhus, K.J. Berg, Y. Thomassen, J. Kofstad & J. Halse (1988) c.**
Gastrointestinal absorption and urinary excretion of aluminum in patients with predialysis chronic renal failure.
Pharmacol. Toxicol., 63, 351-354.
- Nordal K.P., E. Dahl, D. Albrechtsen, J. Halse, T. Leivestadt, S. Tretlie, P. Fauchald & A. Flatmark (1989).**
Fewer rejection episodes in kidney graft recipients with aluminum accumulation in bone : an immunosuppressive effect of aluminum toxicity.
Transplant. Proc., 21, 2046-2047.

- Norton S. & B.F. Kimler (1987).**
Correlation of behavior with brain damage after in utero exposure to toxic agents.
Neurotoxicol. Teratol., 9, 145-150.
- Octive J.C., M. Wood & A.C. Johnson (1991).**
Mutagenic effects of aluminium
Mutat. Res., 264, 135-137.
- Ohtawa M., M. Seko & F. Takayama (1983).**
Effect of aluminum ingestion on lipid peroxidation in rats.
Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 31, 1415-1418.
- Ohtsuki Y., T. Yamaguchi, H. Sonobe, K. Takahashi, K. Hayashi, A. Takenaka, H. Hashimoto, K. Kuwabara, T. Miyamoto & N. Terao (1989).**
A simplified aluminum stain in paraffin sections of bone from hemodialysis patients.
Stain Technology, 64, 55-59.
- Olton D.S. & R.J. Samuelson. (1976).**
Remembrance of places passed : spatial memory in rats.
J. Exp. Psychol. - Anim. Behav. Proc., 2, 97-116.
- Ondreicka R., E. Ginter & J. Kortus (1966).**
Chronic toxicity of aluminum in rats and mice and its effects on phosphorus metabolism.
Brit. J. Ind. Med., 23, 305-312.
- Oppenheim W.L., R. Namba, W.G. Goodman & L.B. Salusky (1989).**
Aluminum toxicity complicating renal osteodystrophy.
J. Bone Joint Surg., 71, 446-452.
- Oskarsson A. (1987)**
Effect of disulfiram on milk transfer and tissue distribution of lead in the neonatal rat.
Toxicol. Lett., 36, 73-79.
- Oughton D.H., B. Salbu & H. E. Bjornstad (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., M.K. Ward & D.N. Kerr (1981).**
Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia : the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis.
J. Clin. Pathol., 34, 1285-1294.
- Parkinson I.S., M.K. Ward & D.N. Kerr (1982).**
A method for the routine determination of aluminium in serum and water by flameless atomic absorption spectrometry.
Clin. Chim. Acta, 125, 125-133.
- Partridge N.A., F.E. Regnier, J.L. White & S.L. Hem (1989).**
Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminum.
Kidney Int., 35, 1413-1417.
- Paternain J.L., J.L. Domingo, J.M. Llobet & J. Corbella (1988).**
Embryotoxic and teratogenic effects of aluminum nitrate in rats upon oral administration.
Teratology, 38, 253-257.

- Patocka J. (1971).**
The influence of Al^{3+} on cholinesterase and acetylcholinesterase activity.
Acta Biol. Med. Germ., 26, 845-846.
- Perazzolo M., L. Fontana, M. Favarato, B. Corain, G. Bombi, A. Tapparo, M. Nicolini, C. Corvaja & P. Zatta (1990).**
Effects of aluminum (III) on plasmatic membranes.
Metal Ions in Biology and Medicine, eds P. Collery, L.A. Poirier and all., John Libbey Eurotext, Paris, pp 326-328.
- Pegon Y. (1978).**
Dosage de l'aluminium dans les liquides biologiques par absorption atomique sans flamme.
Anal. Chim. Acta, 101, 385-391.
- Perl D.P. & Brody A.R. (1980)**
Alzheimer's disease : X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons.
Science, 208, 297-299.
- Perl D.P. & Pendlebury W.W. (1982).**
Aluminum neurotoxicity-potential role in the pathogenesis of neurofibrillary tangle formation.
Can. J. Neurol. Sci., 13, 441-445.
- Perry E.K., P.H. Gibson, G. Blessed, E.K. Perry & B.E. Tomlinson (1977).**
Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia-choline-acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue.
J. Neurol. Sci., 34, 247-265.
- Petiot J., E. Postaire, P. Prognon & M. Hamon (1983).**
Dosage par spectrométrie d'absorption atomique des traces d'aluminium contenues dans des solutés pour hémodialyse ou hémofiltration.
Ann. Pharm. Fr., 41, 229-237.
- Petit T.L., G.B. Biederman, P. Jonas & J.C. Laboutillier. (1985).**
Neurobehavioral development following aluminum administration in infant rabbits
Exp. Neurol., 88, 640-651.
- Phanuphak P., P. Khaoplod, B. Sriwanthana, T. Phanpanich, S. Wongurai & M. Roumiuntzeff (1989).**
Immunoenhancement with combined rabies and aluminum-adjuvanted tetanus vaccines.
Vaccine, 7, 249-252.
- Piccardo P., R. Yanagihara, R.M. Garruto, C.J. Gibbs & D.C. Gajdusek (1988).**
Histochemical and X-ray microanalytical localization of aluminum in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam.
Acta Neuropathol., 77, 1-4.
- Piccoli A., M. Andriani, G. Mattiello, M. Nordio, F. Modena & C. Dalla Rosa (1989).**
Serum aluminum level in the veneto chronic haemodialysis population: cross-sectional study on 1,026 patients.
Nephron, 51, 482-490.
- Platts H.M., G.C. Goode & J.S Hislop (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.

- Playle R.C., G.G. Goss & C.M. Wood (1989).**
Physiological disturbances in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) during acid and aluminum exposures in soft water of two calcium concentrations.
Can. J. Zool., 67, 314-324.
- Poulsen L.K. & B. Weeke (1985).**
Aluminum hydroxide absorbed allergens used in modified RAST.
Allergy, 40, 405-416.
- Poynard T., C. Klepping, J.C. Audigier, C. Barthelemy, A. Bel, J. Delmont, J. Fournet, P. Gaucher & M. Rachail (1990).**
Randomized double-blind clinical trial of aluminum phosphate versus ranitidine in the acute treatment of duodenal ulcer.
Digestion, 47, 105-110.
- Provan S.D. & R.A. Yokel (1988) a.**
Influence of calcium on aluminum accumulation by the rat jejunal slice.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 59, 79-92.
- Provan S.D. & R.A. Yokel (1988) b.**
Aluminum uptake by the in situ rat gut preparation.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 245, 928-931.
- Provan S.D. & R.A. Yokel (1990).**
Reduced intestinal calcium and dietary calcium intake, increased aluminum absorption, and tissue concentration in the rat.
Biol. Tr. Elem. Res., 23, 119-132.
- Purves L.R., M. Purves, N. Linton W. Brandt, G. Johnson & P. Jacobs (1988).**
Properties of the transferrin associated with rat intestinal mucosa.
Biochim. Biophys. Acta, 966, 318-327.
- Quintana C., A. Olmedilla, N. Antoine & A. Ollacarizqueta (1987).**
The occurrence of metals Al, Fe, Ni, Cu, Zn in the nuclei of animal cells: an ultrastructural, *in situ*, X-ray microanalytical study.
Biol. Cell., 61, 115-119.
- Rabe C.G., C.N. Svendsen & D.J. Selkoe (1982).**
Learning deficit in immature rabbits with aluminum-induced neurofibrillary changes.
Exp. Neurol., 76, 441-446.
- Randall L.C., J.J. Cardon, S. Spragues, J. Keiser, G.H. Mayor & R.H. Rech (1982).**
Behavioral changes in rats after chronic aluminium and parathyroid hormone administration.
Neurobehav. Toxicol. Teratol., 4, 403-410.
- Randall M.E. (1983).**
Aluminum toxicity in an infant not on dialysis.
Lancet, 1, 1327-1328.
- Recker R.R., A.J. Blotcky, J.A. Leffler & E.P. Rack (1977).**
Evidence for aluminum absorption from the gastrointestinal tract and bone deposition by aluminum carbonate ingestion with normal renal function.
J. Lab. Clin. Med., 90, 810-815.
- Rifat S.L., M.R. Eastwood, D.R. Crapper (1990).**
Effect of exposure of miners to aluminum powder.
Lancet, 336, 1162-1165.

- Roberts E. (1986).**
Alzheimer's disease may begin in the nose and may be caused by aluminosilicates.
Neurobiol. Aging, 7, 561-567.
- Roberts N.B. & P. Williams (1988).**
Serum aluminium measurements by DC plasma emission spectrometry.
Ann. Clin. Biochem., 25, 169-175.
- Rodger R.S.C., G.S. Muralikrishna, D.J. Halls, J.B. Henderson, J.A. Forrest, A.I. McDougall & G.S. Fell (1991).**
Ranitidine suppresses aluminium absorption in man.
Clin. Sci., 80, 505-508.
- Rodriguez M., A.J. Felsenfeld & F. Llach (1987).**
The role of aluminum in the development of hypercalcemia in the rat.
Kidney Int., 31, 766-771.
- Rojas F.S., A.G. de Torres, C. Ojeda & J.M. Pavon (1988).**
N-(3-hydroxy-2-pyridyl)salicylaldimine as a reagent for the selective fluorimetric determination of aluminium in waters.
Analyst, 113, 1287-1290.
- Rolls B.J. & E.A. Rowe (1982).**
Pregnancy and lactation in the obese rat : effects on maternal and pup weight.
Physiol. Behav., 28, 393-400.
- Röllin H.B., P. Theodorou & T.A. Kilroe-Smith (1991).**
The effect of exposure to aluminium on concentrations of essential metals in serum of foundry workers.
Brit. J. Ind. Med., 48, 243-246.
- Rosenlöf K., F. Fyhrquist & R. Tenhunen (1990).**
Erythropoietin, aluminum, and anaemia in patients on haemodialysis.
Lancet, 335, 247-249.
- Rottembourg J., J.L. Gallego, M.C. Jaudon, J.P. Clavel & M. Legrain (1984).**
Serum concentration and peritoneal transfer of aluminum during treatment by continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Kidney Int., 25, 919-924.
- Rovelli E., L. Luciani, C. Pagani, C. Albonico, N. Colleoni & G.D'Amico (1988).**
Correlation between serum aluminum concentration and signs of encephalopathy in a large population of patients dialyzed with aluminium-free fluids.
Clin. Nephrol., 29, 294-298.
- Sabouraud O., M. Chatel, F. Menault, J. Dien Peron, F. Cartier, M. Garre, J. Gary & S. Pecker (1978).**
L'encéphalopathie myoclonique progressive des dialysés.
Rev. Neurol., 134, 574-602.
- Salinas F., A. Munoz de la Pena & M.S. Duran (1988).**
Determination of aluminium with 8-hydroxy-quinoline-5-sulfonic acid in presence of a cationic surfactant by first and second derivative synchronous fluorimetry.
Anal. Lett., 21, 1457-1468.
- Salusky L.B., J.W. Coburn, L. Pannier, D.J. Sherrard & R.N. Fine (1984).**
Role of aluminum hydroxide in raising serum aluminum levels in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis.
J. Pediat., 105, 717-720.

- Salusky L.B., J. Foley, P. Nelson & W.G. Goodman (1991).**
Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease.
N. Engl. J. Med., 324, 527-531.
- Savory J. & M.R. Wills (1984).**
Dialysis fluids as a source of aluminum accumulation.
Contr. Nephrol., 38, 12-23.
- Savory J., S. Brown, R.L. Bertholf, N. Mendoza & M.R. Wills (1988).**
Aluminum.
Methods in Enzymology, 158, 289-301.
- Sayer M.D., J.P. Reader, T.R. Dalziel & R. Morris (1991).**
Mineral content and blood parameters of dying brown trout (*Salmo trutta L.*) exposed to acid and aluminium in soft water.
Comp. Biochem. Physiol., 99 C, 345-348.
- Schamschula R.G., E. Sugar, J.L. Duppenhaler, K. Toth & D.E. Barmes (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.
- Schmidt P.F., R.Barckhaus & B. Winterberg (1990).**
Localization of toxic ions in tissues by a laser micropobe mass analyser Lamma 500.
Metals Ions in Biology and Medicine, eds P. Collery, L.A. Poirier, M. Manfait, J.C. Etienne, John Libbey Eurotext, Paris, pp 192-196.
- Schneider H., K.D. Kulbe, H. Weber & E. Streicher (1984).**
Aluminum-free intestinal phosphate binding.
Contr. Nephrol., 38, 32-36.
- Schneider H., K.D. Kulbe, H. Weber & E. Streicher (1985).**
Aluminum-free oral phosphate binder.
Clin. Nephrol., 24, 98-102.
- Sedman A.B., G.L. Klein, R.J. Merritt, N.L. Miller, K.O. Webber, W.L. Gill, H. Arnand & A.C. Alfrey (1985).**
Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy.
N. Engl. J. Med., 312, 1337-1343.
- Shainkin-Kestenbaum R., A.J. Adler, G.M. Berlyne & C. Caruso (1989).**
Effect of aluminum on superoxide dismutase.
Clin. Sci., 77, 463-466.
- Shelley W.B. & H.J. Hurley (1980).**
Anhydrous formulation of aluminum chloride for chronic folliculitis.
JAMA-J. Am. Med. Assn., 244, 1956-1957.
- Shirodkar S., R.L. Hutchinson, D.L. Perry, J.L. White & S.L. Hem (1990).**
Aluminum compounds used as adjuvants in vaccines.
Pharmaceut. Res., 7, 1282-1288.
- Siegel N. & A. Haug. (1983).**
Aluminum interaction with calmodulin. Evidence for altered structure and function from optical and enzymatic studies.
Biochim. Biophys. Acta, 744, 36-45.

- Siegel N., R. Coughlin & A. Haug (1983).**
A thermodynamic and electron paramagnetic resonance study of structural changes in calmodulin induced by aluminium binding.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 115, 512-517.
- Simon P., K.S. Ang & T. Tanquerel (1982).**
Surcharge tissulaire en aluminium chez les hémodialysés : Test à la desferrioxamine
Nouvelle Presse Médicale, 11, 209.
- Simpson A.M., W. Hatton & M. Brockbank (1988).**
Aluminum, its use and control, in potable water.
Environ. Technol. Lett., 9, 907-916.
- Sjögren B., I. Lundberg & V. Lidums (1983).**
Aluminum in the blood and urine of industrially exposed workers.
Brit. J. Ind. Med., 40, 301-304.
- Sjögren B., V. Lidums, M. Hakansson & L. Hedström (1985).**
Exposure and urinary excretion of aluminum during welding.
Scand. J. Work Envir. Health, 11, 39-43.
- Sjögren B., C.G. Elinder, V. Lidums & G. Chang (1988).**
Uptake and urinary excretion of aluminum among welders.
Int. Arch. Occup. Envir. Health., 60, 77-79.
- Skalsky H.L. & R.A. Carchman (1983).**
Aluminum homeostasis in man.
J. Amer. Coll. Toxicol., 2, 405-423.
- Slanina P., W. Frech, A. Bernhardson, A. Cedergren & P. Mattsson (1985).**
Influence of dietary factors on aluminium absorption and retention in the brain and bone of rats.
Acta Pharmacol. and Toxicol., 56, 331-336.
- Smith D.B., A.L. James, J.S. Burks & A.C. Alfrey (1980).**
Dialysis encephalopathy in peritoneal dialysis.
J. Amer. Med. Ass., 244, 365-366.
- Sorenson J.R.J., L.R. Campbell, L.B. Tepper & R.D. Lingg. (1974).**
Aluminum in the environment and human health.
Environ. Health Perspect., 8, 3-95.
- Spencer H. & M. Lender (1979).**
Adverse effects of aluminium containing antiacids on mineral metabolism.
Gastroenterology, 76, 603-606.
- Spencer H., L. Kramer, C. Norris & E. Wiatrowski. (1980).**
Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism.
Clin. Pharmacol. Ther., 28, 529-535.
- Spencer H., L. Kramer, C. Norris & D. Osis. (1982).**
Effect of small doses of aluminum-containing antacids on calcium and phosphorus metabolism.
Am. J. Clin. Nutr., 36, 32-40.
- Stein G., V. Laske, A. Müller, H. Brännlich, W. Linss & C. Fleck (1987).**
Aluminum induced damage of the lysosomes in the liver, spleen and kidneys of rats.
J. Appl. Toxicol., 7, 253-258.

- Steingrimsdottir L., M.R. Greenwood & J.A. Brasel (1980).**
Effect of pregnancy, lactation and high fat diet on adipose tissue in Osborne-Mendel rats.
J. Nutr., 110, 600-609.
- Sternweis P.C. & A.G. Gilman (1982).**
Aluminum : A requirement for activation of the regulatory component of adenylate cyclase by fluoride.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 79, 4888-4891.
- Stevens B.J., G.L. Willis, T.J. Humphery, R.C. Atkins, G.C. Smith & D.L. Copolov (1983).**
The influence of fluoride on tissue aluminum and behaviour in the rat
Chem. Toxicol. Clin. Chem. of Metals, 112, 364-368.
- Stockhausen H.B., L. Schrod, P. Brätter & U. Rösick (1990).**
Aluminium loading in premature infants during intensive care as related to clinical aspects.
J. Tr. Elem. Electr. Health Dis., 4, 209-213.
- Stokes P.M., R.C. Bailey & G.R. Roulx. (1985).**
Effects of acidification on metal availability to aquatic biota, with special reference to filamentous algae.
Environ. Health Perspect., 63, 79-87.
- Stumvoll H.K., H. Graf & V. Meisinger. (1984).**
Effect of desferrioxamine on aluminum kinetics during hemodialysis.
Miner. Electrolyte Metab., 10, 263-266.
- Subra J.F., N. Krari, P. Tirot, Y. Mauras, G. Balit, F.C. Van-Weydevelt (1991).**
Aluminium determination in the skin of patients with and without end-stage renal failure.
Nephron, 58, 170-173.
- Sweeney V.P., T.L. Perry, J.D. Price, C.E. Reeve, W.J. Godolphin & S.J. Kish (1985).**
Brain δ -aminobutyric acid deficiency in dialysis encephalopathy.
Neurology, 35, 180-184.
- Szczekocki W. & J. Chmielewski (1978).**
Indices of the occupational exposure to aluminum oxide dusts.
Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia, 29, 37-42.
- Talwar H.S., A.H. Reddi, J. Menczel, W.C. Thomas & J.L. Meyer (1985).**
Influence of aluminum on mineralization during matrix-induced bone development.
Kidney Int., 29, 1038-1042.
- Tam S.C. & J.G. McColl (1990).**
Aluminum and calcium binding affinities of some organic ligands in acidic conditions.
J. Environ. Qual., 19, 514-520.
- Tatrai E., Z. Adams, M. Timar & G. Ungvary (1983).**
Comparative histopathological and biochemical analysis of early stages of exposure to non-silicogenic aluminium silicate and strongly silicogenic quartz-dust in rats.
Exp. Pathol., 23, 163-171.
- Terry R.D. & C. Pena (1965).**
Experimental production of neurofibrillary degeneration.
J. Neuropathol. Exp. Neurol., 24, 200-210.
- Thomas P., A. Pesce et J.P. Cassuto (1989).**
Maladie d'Alzheimer, éd. Masson
- Trapp G.A., G.D. Miner, R.L. Zimmerman, R.A. Mastri, L.L. Heston (1978).**
Aluminium levels in brain in Alzheimer disease.
Biol. Psychol., 13, 709-718.

- Trapp G.A. (1983).**
Plasma aluminum is bound to transferrin.
Life Sci., 33, 311-316.
- Trapp G.A. (1986).**
Interactions of aluminum with cofactors, enzymes and other proteins.
Kidney Int., 29, 12-16.
- Tromcoso J.C., P.N. Hoffman, J.W. Griffin, K.M. Hess-Kozlov & D.L. Price (1983).**
Aluminum intoxication : A disorder of neurofilament transport in motor neurons.
Brain Res., 342, 172-175.
- Truchet M. (1976).**
Mise en évidence, par microsonde électronique et par microanalyse ionique, de localisations naturelles d'aluminium dans les noyaux de divers types cellulaires.
C. R. Acad. Sci. Ser III-Vie, 282, 1785-1788.
- Tsou V.M., R.M. Young, M.H. Hart & J.A. Vanderhoof (1991).**
Elevated plasma aluminum levels in normal infants receiving antacids containing aluminum.
Pediatrics, 87, 148-151.
- Tzourio C., A. Alperovitch, J. Maccario & J. Dartigues (1991).**
Is dementia of the Alzheimer type a purely genetic illness ? A modelling approach.
Neuroepidemiology, 10, 288-296.
- Ungvary G., M. Timar, E. Tatral, E. Bacsy & G. Gaal (1983).**
Analysis of aluminium-silicate storage foci in the lungs.
Exp. Pathol., 23, 203-214.
- Vandeputte D., R.E. Van Grieken, W.A. Jacob, J. Savory, R.L. Bertholf & M.R. Wills (1989).**
Ultrastructural localization of aluminum in liver of aluminum maltol-treated rabbits by laser microprobe mass analysis.
Biomedical and Environmental Mass Spectrometry, 18, 598-602.
- Van der Voet G.B. & F.A. de Wolff (1984).**
A method of studying the intestinal absorption of aluminum in the rat.
Arch. Toxicol., 55, 168-172.
- Van der Voet G.B. & F.A. de Wolff (1985) a.**
Monitoring of aluminium in whole blood, plasma, serum, and water by a single procedure using flameless atomic absorption spectrophotometry.
J. Anal. Toxicol., 9, 97-100.
- Van der Voet G.B. & F.A. de Wolff (1985) b.**
Distribution of aluminum between plasma and erythrocytes.
Hum. Exp. Toxicol., 4, 643-648.
- Van der Voet G.B. & F.A. de Wolff (1986).**
Intestinal absorption of aluminum in rats : Effects of intraluminal pH and aluminum concentration.
J. Appl. Toxicol., 6, 37-41.
- Van der Voet G.B. & F.A. de Wolff (1987) a.**
Intestinal absorption of aluminium in rats: effect of sodium.
Arch. Toxicol. Suppl., 11, 231-235.
- Van der Voet G.B. & F.A. de Wolff (1987) b.**
Intestinal absorption of aluminum from antacids: a comparison between hydrotalcite and algedrate.
Clin. Toxicol., 24, 545-553.

- Van der Voet G.B., M.F. Van Ginkel & F.A. de Wolff (1989).**
Intestinal absorption of aluminum in rats: stimulation by citric acid and inhibition by dinitrophenol.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 99, 90-97.
- Van Ginkel M.F., G.B. Van der Voet, H.G. Van Eijk & F.A. de Wolff (1990).**
Aluminum binding to serum constituents: a role for transferrin and for citrate.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 28, 459-463.
- Vassilev T.L. (1978).**
Aluminum phosphate but not calcium phosphate stimulates the specific IgE response in guinea pigs to tetanus toxoid.
Allergy, 33, 155-159.
- Verbueken A.H., F.L. Van de Vyver, E.J. Nouwen, R.E. Van Grieken & M.E. De Broe (1988).**
Localization of aluminum in tissues.
Contr. Nephrol., 64, 124-133.
- Victor R., A.K. Chan & M. Mattoon (1988).**
Aluminum contamination in albumin solutions from glass storage.
Transfusion, 28, 290.
- Viersta R. et A Haug (1978).**
The effect of Al³⁺ on the physical properties of membrane lipids in *Thermoplasma acidophilum*.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 84, 138-143.
- Waldron Edward D., P. Chan & S.C. Skoryna (1971).**
Increased prothrombin time and metabolic changes with high serum aluminium levels following long-term exposure to Bayer-process alumine.
Can. Med. Assn. J., 105, 1297-1299.
- Walker P.R., J. Leblanc & M. Sikorska (1989).**
Effects of aluminum and other cations on the structure of brain and liver chromatin.
Biochemistry, 28, 3911-3915.
- Walker J.A., R.A. Sherman & R.P. Cody (1990).**
The effect of oral bases on enteral aluminum absorption.
Arch. Intern. Med., 150, 2037-2039.
- Wang Y., C. Lu, Z. Xiao & G. Wang (1991).**
Determination of aluminum in foods by stabilized temperature platform graphite furnace atomic absorption spectrometry.
J. Agric. Food Chem., 39, 724-726.
- Weatherley N.S., A.P. Rogers, X. Goenaga & S.J. Ormerod (1990)**
The survival of early life stages of brown trout (*Salmo trutta L.*) in relation to aluminum speciation in upland Welsh streams.
Aquatic Toxicol., 17, 213-230.
- Weberg R. & A. Berstad (1986).**
Gastrointestinal absorption of aluminum from single doses of aluminum containing antacids in man.
Eur. J. Clin. Invest., 16, 428-432.
- Wenk G.L. & K.L. Stemmer (1981).**
The influence of ingested aluminum upon norepinephrine and dopamine levels in the rat brain.
Neurotoxicology, 2, 347-353.

- Wenk G.L. & K.L. Stemmer (1982).**
Activity of the enzymes dopamine-beta-hydroxylase and phenylethanolamine-N-methyltransferase in discrete brain regions of the copper-zinc deficient rat following aluminum ingestion.
Neurotoxicology, 3, 93-99.
- Wenk G.L. & K.L. Stemmer (1983).**
Suboptimal dietary zinc intake increases aluminum accumulation into the rat brain.
Brain Res., 288, 393-395.
- White L.R., A.F. Steinegger & C. Schlatter (1987).**
Pulmonary response following intratracheal instillation of potroom dust from an aluminum reduction plant into rat lung.
Environ. Res., 42, 534-545.
- Wilhelm M. & F.K. Ohnesorge (1990).**
Influence of storage conditions on aluminum concentrations in serum, dialysis fluid, urine, and tap water.
J. Anal. Toxicol., 14, 206-210.
- Williams J.W., S.R. Vera, T.G. Peters, R.W. Luther, S. Bhattacharya, H. Spears, A. Graham, J.A. Pitcock & A.J. Crawford (1986).**
Biliary excretion of aluminum osteodystrophy with liver disease.
Ann. Intern. Med., 104, 782-783.
- Wills M.R. & J. Savory (1983).**
Aluminum poisoning : Dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anemia.
Lancet, 2, 29-33.
- Windle W.F. & M.N. Fish. (1932).**
The development of the vestibular righting reflex in the cat.
J. Comp. Neurol., 54, 85-96.
- Winney R.J., J.F. Cowle, A.D. Cumming, A.I. Short, G.D. Smith & J.S. Robson (1984).**
Epidemiology of aluminum toxicity in a 'low incidence' area.
Contr. Nephrol., 38, 47-58.
- Winney R.J., J.F. Cowle & J.S. Robson (1986).**
Role of plasma aluminum in the detection and prevention of aluminum toxicity.
Kidney Int., 18, 91-95
- Wisniewski H.M., J.A. Surtman & J.W. Shek. (1982).**
Chronic model of neurofibrillary changes induced in mature rabbits by metallic aluminum.
Neurobiol. Aging, 3, 11-22.
- Wisser L.A., B.S. Heinrichs & R.M. Leach (1990).**
Effect of aluminum on performance and mineral metabolism in young chicks and laying hens.
J. Nutr., 120, 493-498.
- Womack F.C. & S.P. Colowick (1979).**
Proton-dependent inhibition of yeast and brain hexokinase by aluminum in ATP preparations.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 76, 5080-5084.
- Wong P.C.L., J.C.K. Lai, L. Lim & A.N. Davison (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.

- Yamaguchi S., N. Shimojo, K. Kano, Y. Hirota & A. Saisho (1984).**
Effects of environmental temperatures on the toxicity of methylmercury in rats.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 32, 543-549.
- Yase Y. (1980).**
The role of aluminum in CNS degeneration with interaction of calcium.
Neurotoxicology, 1, 101-109.
- Yasui M., I. Yano, K. Ota & A. Oshima (1990).**
Calcium, phosphorus and aluminium concentrations in the central nervous system, liver and kidney of rabbits with experimental atherosclerosis : preventive effects of vinpocetine on the deposition of these elements.
J. Int. Med. Res., 18, 142-152.
- Yates C.M., J. Simpson, D. Russell & A. Gordon (1980).**
Cholinergic enzymes in neurofibrillary degeneration produced by aluminum.
Brain Res., 197, 269-274.
- Yokel R.A. (1983).**
Persistent aluminum accumulation after prolonged systemic aluminum exposure.
Biol. Tr. Elem. Res., 5, 467-474.
- Yokel R.A. (1985).**
Toxicity of gestational aluminum exposure to the maternal rabbit and offspring.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 79, 121-133.
- Yokel R.A. & P.J. McNamara (1985).**
Aluminum bioavailability and disposition in adult and immature rabbits.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 77, 344-352.
- Yokel R.A. (1987).**
Toxicity of aluminum exposure to the neonatal and immature rabbit. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9, 795-806.
- Yokel R.A. & P.J. McNamara (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. (1989) a.**
Benefit v.s. risk of oral aluminum forms : antacid and phosphate binding v.s. absorption.
Drug. Chem. Toxicol., 12, 277-286.
- Yokel R.A. (1989) b.**
Aluminum produces age related behavioral toxicity in the rabbit.
Neurotoxicol. Teratol., 11, 237-242.
- Yokel R.A. & P.J. McNamara (1989).**
Elevated aluminum persists in serum and tissues of rabbits after a six-hour infusion.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 99, 133-138.
- Yokel R.A. & P.J. McNamara (1990).**
The influence of dietary calcium reduction on aluminum absorption and kinetics in the rabbit.
Biol. Tr. Elem. Res., 23, 109-117.
- Yokel R.A., V. Lidums, P.J. McNamara & U. Ungerstedt (1991).**
Aluminum distribution into brain and liver of rats and rabbits following intravenous aluminum lactate or citrate : a microdialysis study.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 107, 153-163.

- Yoshida S., I. Yano, I. Wakayama, K. Mitani & Y. Yase (1990).**
Morphometric analysis of neurodegenerative changes induced by low calcium-magnesium and excessive aluminum intake.
Biomed. Res., 11, 11-18.
- Yoshimasu F., M. Yasui, Y. Yase & K.M. Chen (1980)**
Studies on amyotrophic lateral sclerosis by neutron activation analysis.
Folia Psychiatr. Neurol. Jpn, 34, 75-82.
- Yoshino M., K. Murakami & Y. Yamada (1990).**
Reversal by polyamine of the aluminum-induced inhibition of hexokinase from human brain.
Biomed. Res., 11, 215-218.
- Zamenhof S. & E. Van Marthens (1986).**
Effect of intrauterine positions on fetal brain development in the rat.
Develop. Brain Res., 28, 267-270.
- Zatta P., M. Perazzolo & B. Corain (1989).**
Tris acetylacetonate aluminum (III) induces osmotic fragility and acanthocyte formation in suspended erythrocytes.
Toxicol. Lett., 45, 15-21.
- Zumkley H., H.P. Bertram, A. Lison, O. Knoll & H. Losse (1979).**
Aluminum, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency.
Clin. Nephrol., 12, 18-21.

Annexes

ANNEXE 1

CONDITIONNEMENT OPERANT

ACTIVITE LOCOMOTRICE

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P 1	377 (281-484)	286 (210-389)	250 (214-341)	189 (153-305)	7.29 p<0.10	3
P 2	717 (483-893)	481 (345-641)	397 (348-478)	272 (232-430)	10.68 p<0.02	3
P 3	780 (623-1048)	676 (494-905)	467 (392-725)	401 (307-499)	9.67 p<0.05	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
P 1	20.0 N.S.	24.0 p<0.10	9.0 p<0.01	42.5 N.S.	17.5 p<0.10	26.0 p<0.10
P 2	18.0 p<0.10	17.0 p<0.025	8.0 p<0.005	35.5 N.S.	11.0 p<0.05	23.0 p<0.10
P 3	24.0 N.S.	20.0 N.S.	8.0 p<0.005	30.0 N.S.	11.0 p<0.05	26.0 p<0.10

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
DH1	377 (281-484)	286 (210-389)	250 (214-341)	189 (153-305)	7.29 p<0.10	3
DH2	286 (202-452)	186 (108-253)	143 (69-205)	94 (41-129)	11.18 p<0.02	3
DH3	122 (7-172)	184 (127-258)	92 (26-187)	85 (55-105)	4.49 N.S.	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
DH1	20.0 N.S.	24.0 p<0.10	9.0 p<0.01	42.5 N.S.	17.5 p<0.10	26.0 p<0.10
DH2	17.0 p<0.10	18.5 p<0.10	6.0 p<0.005	33.0 N.S.	12.0 p<0.05	22.5 p<0.05

ACTIVITE MANIPULATOIRE TOTALE

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P 1	103 (76-128)	41 (32-47)	28 (25-54)	48 (20-54)	12.37 p<0.01	3
P 2	166 (119-227)	57 (45-93)	44 (27-111)	56 (28-71)	10.74 p<0.02	3
P 3	187 (124-277)	87 (75-126)	69 (27-156)	56 (32-88)	9.52 p<0.05	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
P 1	5 p<0.001	9 p<0.01	5 p<0.001	35 N.S.	29 N.S.	42 N.S.
P 2	6 p<0.05	12 p<0.01	7.5 p<0.005	38 N.S.	25 N.S.	43.5 N.S.
P 3	12 p<0.05	16 p<0.05	7.5 p<0.005	30 N.S.	19 p<0.10	44 N.S.

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
DH1	103 (76-128)	41 (32-47)	28 (25-54)	48 (20-54)	12.37 p<0.01	3
DH2	59 (35-86)	19 (11-46)	14 (0-35)	5 (2-24)	9.05 p<0.05	3
DH3	18 (1-34)	31 (21-41)	8 (0-34)	4 (1-17)	3.90 N.S.	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
DH1	5 p<0.001	9 p<0.01	5 p<0.001	35 N.S.	29 N.S.	42 N.S.
DH2	13 p<0.05	14 p<0.01	9 p<0.01	35 N.S.	21 N.S.	40 N.S.

APPUI ACTIFS

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P 1	69 (52-80)	25 (20-34)	25 (15-43)	27 (16-37)	12.99 p<0.01	3
P 2	114 (91-143)	42 (26-63)	32 (23-67)	37 (22-55)	12.56 p<0.01	3
P 3	126 (95-167)	66 (54-81)	55 (23-97)	38 (25-69)	10.03 p<0.02	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
P 1	3.0 p<0.001	9.5 p<0.01	4.0 p<0.001	43.5 N.S.	32.0 N.S.	40.5 N.S.
P 2	4.0 p<0.001	9.0 p<0.01	5.0 p<0.001	42.5 N.S.	27.0 N.S.	44.0 N.S.
P 3	10.0 p<0.01	16.0 p<0.05	6.0 p<0.05	32.5 N.S.	19.5 p<0.10	42.5 N.S.

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
DH1	69 (52-80)	25 (20-34)	25 (15-43)	27 (16-37)	12.98 p<0.01	3
DH2	42 (32-63)	12 (8-24)	11 (0-19)	4 (1-23)	10.17 p<0.02	3
DH3	16 (1-24)	23 (15-31)	4 (0-30)	3 (0-15)	3.27 N.S.	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
DH1	3.0 p<0.001	9.5 p<0.01	4.0 p<0.001	43.5 N.S.	32.0 N.S.	40.5 N.S.
DH2	9.0 p<0.01	9.5 p<0.01	10.0 p<0.01	37.5 N.S.	23.5 N.S.	42.0 N.S.

APPUI INACTIFS

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P 1	36 (16-55)	15 (9-18)	10 (3-13)	13 (6-20)	9.33 p<0.05	3
P 2	46 (26-77)	20 (15-27)	13 (4-44)	15 (6-20)	7.30 p<0.10	3
P 3	52 (27-87)	23 (18-45)	14 (4-59)	17 (7-21)	7.18 p<0.10	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
P 1	10.5 p<0.05	14.0 p<0.01	11.0 p<0.05	28.0 N.S.	30.0 N.S.	32.0 N.S.
P 2	17.0 p<0.10	19.0 p<0.05	12.5 p<0.05	27.5 p<0.10	19.0 p<0.10	36.0 N.S.
P 3	19.0 p<0.10	21.0 p<0.05	12.0 p<0.05	26.0 p<0.10	16.5 p<0.10	38.5 N.S.

PERIODE D'OBSCURITE

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P 1	21 (15-27)	9 (8-13)	11 (6-14)	11 (7-14)	11.14 p<0.02	3
P 2	41 (26-58)	17 (10-18)	14 (9-32)	14 (9-19)	11.10 p<0.02	3
P 3	62 (27-71)	25 (17-28)	17 (9-55)	14 (10-21)	9.53 p<0.05	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
P 1	3.5 p<0.001	12.5 p<0.01	7.5 p<0.005	41.5 N.S.	29.5 N.S.	43.0 N.S.
P 2	5.0 p<0.001	15.0 p<0.01	5.0 p<0.001	43.0 N.S.	26.5 N.S.	36.0 N.S.
P 3	13.0 p<0.05	17.0 p<0.05	6.0 p<0.01	40.5 N.S.	17.5 p<0.10	34.5 N.S.

DISCRIMINATION

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P 1	68 (52-77)	64 (56-75)	76 (60-89)	69 (57-75)	3.93 N.S.	3
P 2	69 (64-79)	69 (56-73)	75 (64-88)	71 (66-78)	2.72 N.S.	3
P 3	68 (65-82)	72 (65-75)	75 (67-90)	73 (70-78)	2.63 N.S.	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

ANNEXE 2

LABYRINTHE RADIAL DE OLTON

TEMPS DE LATENCE PRECEDANT LA PREMIERE ENTREE (s)

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P1	2 (2-3)	2 (1-4)	2 (1-3.5)	2 (1-2)	1.21 N.S.	3
P2	4 (1.5-12)	3 (2-8)	3 (1-9)	2 (1-7.5)	2.59 N.S.	3
P3	10 (3-21)	15 (3-75)	17 (1-29)	14 (6-23)	2.42 N.S.	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

TEMPS TOTAL (s)

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P1	255 (184-321)	438 (258-800)	461 (378-824)	440 (224-610)	11.41 p<0.01	3
P2	227 (163-359)	332 (210-459)	480 (390-639)	322 (179-530)	9.92 p<0.02	3
P3	165 (147-263)	295 (258-359)	358 (276-734)	275 (184-507)	12.63 p<0.006	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
P 1	p<0.05	p<0.05	p<0.05	N.S.	N.S.	N.S.
P 2	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	N.S.	p<0.05
P 3	p<0.05	p<0.05	p<0.05	N.S.	N.S.	N.S.

NOMBRE TOTAL DE BRANCHES VISITEES

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P1	18 (10-23)	20 (13-20)	12 (9.5-14)	19 (12.5-25.5)	1.16 N.S.	3
P2	13 (10-16)	13 (11-19)	10 (9.5-16)	14 (11-16.5)	1.16 N.S.	3
P3	11.5 (10-14)	10 (9-14)	11 (10-16)	9 (8.5-13)	3.18 N.S.	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

MOMENT DE LA PREMIERE ERREUR (s)

Période	Lots				K. et W.	
	T	1	2	3	H	ddl
P1	110 (74-210)	124 (103-172)	169 (96-240)	211 (156-293)	7.03 p<0.07	3
P2	82 (72-132)	130 (16-149)	140 (72-191)	229 (118-238)	7.83 p<0.05	3
P3	81 (0-145)	130 (60-173)	158 (101-232)	222 (136-346)	10.45 p<0.02	3

Résultats exprimés en médiane, entre parenthèses QI et QS

Période	Test de Mann et Whitney					
	T & 1	T & 2	T & 3	1 & 2	1 & 3	2 & 3
P 1	N.S.	N.S.	p<0.05	N.S.	p<0.05	N.S.
P 2	N.S.	p<0.05	p<0.05	N.S.	p<0.05	p<0.05
P 3	N.S.	p<0.05	p<0.05	N.S.	p<0.05	N.S.

ANNEXE 3

COMPOSITION DE LA NOURRITURE (Croquettes et Poudre)

M 25	Analyse chimique	Supplémentation	Total
MINÉRAUX			g/kg
Calcium	7.5	5	12.5
Phosphore	6.7	2	8.7
Sodium	0.9	2.4	3.3
Potassium	8.3		8.3
Chlore	3		3
Magnésium	1.7	0.2	1.9
OLIGOÉLÉMENTS			mg/kg
Manganèse	28	52.6	80.6
Zinc	47.7	11.7	59.4
Cuivre	11.5	8	19.5
Cobalt	0.2	1.2	1.4
Iode	1.2	0.8	2
Fer	220	8	228
Sélénium	0.18		0.18
ACIDES AMINES			g/kg
Arginine	13.8		13.8
Lysine	12.7		12.7
Méthionine	4.1	0.5	4.6
Méthio + Cystine	7.5		7.5
Tryptophane	2.7		2.7
Isoleucine	9.9		9.9
Phénylalanine	9.8		9.8
Thréonine	8.5		8.5
Valine	10.3		10.3
Histidine	5.1		5.1
VITAMINES			UI/kg
A	5500	15000	20500
D3		2000	2000
			mg/kg
E	15	26	41
K3	0.44	3	3.44
B1	6.7	15	21.7
B2	3.4	6	9.4
B5	12	15	27
B6	3.6		3.6
B12	0.02	0.045	0.065
PP	66	37.5	103.5
H	0.36		0.36
Acide folique	1.20		1.20
Choline	1020	1000	2020
Acide ascorbique			

Contribution à l'étude expérimentale des effets de sels aluminiques chez le Rat en développement

Résumé

Dans la première partie de cette étude, des rates gravides sont traitées oralement avec du lactate d'aluminium durant différentes périodes de la gestation afin de déterminer les effets du traitement sur la mortalité, la prise pondérale, la maturation neuromotrice et les capacités d'apprentissage (conditionnement opérant et apprentissage spatial en labyrinthe radial) des jeunes. Les variations des teneurs de différents éléments chimiques (Al, P, Ca, Cu, Zn et Mg) sont également suivies dans le plasma, l'urine et différents organes (cerveau, foie, rate et reins) de rates gestantes ou non gravides. Ces éléments sont de même déterminés chez des foetus issus de mères traitées.

Le second chapitre est consacré à l'étude des variations d'éléments chimiques dans le plasma et différents organes de rats adultes traités par voie intrapéritonéale (ip) par du chlorure ou du lactate d'aluminium. Les conséquences d'un traitement aluminique, par voie ip chez des rates pendant les douze premiers jours de la période de lactation, sur les teneurs d'aluminium dans le lait ont particulièrement été étudiées dans cette deuxième partie. Les teneurs en aluminium dans le plasma et les différents organes des mères et des jeunes ont également été déterminées. Des tests de maturation ont été réalisés chez les jeunes issus des mères traitées au cours de la lactation.

MOTS-CLES : Aluminium - Toxicologie - Rat - Comportement - Développement

Experimental contribution to the effects of aluminium salts in rat during development.

Abstract

In the first part, pregnant rats were treated orally with aluminium lactate during three periods of gestation to determine the treatment's influence on mortality, weight gain, neuromotor maturation and learning abilities (operant conditioning and radial arm maze tests) of their pups. The variations of some mineral elements (Al, P, Ca, Cu, Zn and Mg) were also studied in plasma, urine and tissues (brain, liver, spleen, and kidneys) of pregnant and not pregnant female rats. The elements were also measured in the whole foetus from treated or not treated dams.

In the second part, various elements concentrations were evaluated in plasma and some organs of adult rats after intraperitoneal (ip) administration of aluminium chloride. The consequences of a daily ip injection of Al chloride to female rats during the 12 days after parturition upon the amount of Al in milk were particularly studied in this chapter. The aluminium levels in plasma and some organs of the dams and pups were also measured.