



**HAL**  
open science

# Contribution à l'étude expérimentale des effets d'intoxication aluminiques chez le rat : développement physique, maturation neuromotrice, comportement en situations d'apprentissage

Viviane Bernuzzi

► **To cite this version:**

Viviane Bernuzzi. Contribution à l'étude expérimentale des effets d'intoxication aluminiques chez le rat : développement physique, maturation neuromotrice, comportement en situations d'apprentissage. Biologie du développement. Université Paul Verlaine - Metz, 1988. Français. NNT : 1988METZ009S . tel-01775752

**HAL Id: tel-01775752**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775752v1>**

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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**ACADEMIE DE NANCY-METZ**  
**CENTRE DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT**

**THESE**

**Présentée devant l'université de METZ**  
**pour obtenir le diplôme de DOCTORAT**  
**Spécialité : TOXICOLOGIE**

**par**

**Viviane BERNUZZI**

**SUJET : Contribution à l'étude expérimentale des effets d'intoxications aluminiques précoces chez le Rat : développement physique, maturation neuromotrice, comportement en situations d'apprentissage.**

Soutenue le 13 octobre 1988 devant la Commission d'examen :

**M. P. LEHR, Directeur de Recherche au CNRS - Université de METZ - Président**

**M. J.M. HAGUENOER, Professeur à l'Université de LILLE**

**M. B. KRAFFT, Professeur à l'Université de NANCY 1**

**M. D. BURNEL, Professeur à l'Université de NANCY 1**

**- Examineurs**

**Mme P. VASSEUR, Professeur à l'Université de METZ**

**M. D. DESOR, Maître de Conférences à l'Université de NANCY 1**

ACADEMIE DE NANCY-METZ  
CENTRE DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT

# THESE

Présentée devant l'université de METZ  
pour obtenir le diplôme de DOCTORAT  
Spécialité : TOXICOLOGIE

par

Viviane BERNUZZI



**SUJET : Contribution à l'étude expérimentale des effets d'intoxications aluminiques précoces chez le Rat : développement physique, maturation neuromotrice comportement en situations d'apprentissage.**

Soutenu le 13 octobre 1988 devant la Commission d'examen :

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19880185
Cote	S/M3 88/9
Loc	Magasin

**M. P. LEHR, Directeur de Recherche au CNRS - Université de METZ - Président**

**M. J.M. HAGUENOER, Professeur à l'Université de LILLE**

**M. B. KRAFFT, Professeur à l'Université de NANCY 1**

**M. D. BURNEL, Professeur à l'Université de NANCY 1**

**Mme P. VASSEUR, Professeur à l'Université de METZ**

**M. D. DESOR, Maître de Conférences à l'Université de NANCY 1**

- Examineurs

*Je suis heureuse d'exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur LEHR, Directeur de Recherche au CNRS. La confiance qu'il m'a témoignée sur le plan de la recherche, la valeur de ses conseils et l'étendue de ses connaissances m'ont été extrêmement précieuses pendant toute la durée de ce travail.*

*Monsieur le Professeur KRAFFT m'a accueillie au Laboratoire de Biologie du Comportement de la Faculté des Sciences pour toute la partie expérimentale de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour le soutien constant et l'intérêt bienveillant qu'il a manifesté pendant toutes ces années.*

*Je désire remercier Monsieur le Professeur HAGUENOER pour sa lecture critique du manuscrit initial. Qu'il soit vivement remercié d'avoir bien voulu siéger à ce Jury.*

*Monsieur le Professeur BURNEL a bien voulu prendre en charge tous les dosages d'aluminium réalisés dans le cadre de ces expérimentations. Je tiens tout particulièrement à le remercier pour cette aide précieuse et pour la générosité constante de son accueil.*

*Je remercie Madame le Professeur VASSEUR, dont j'ai pu apprécier les qualités d'enseignante, d'avoir accepté de critiquer ce travail et de faire partie de ce Jury.*

*Il m'est très agréable de remercier Monsieur DESOR. L'étendue de sa culture, ses qualités pédagogiques et son infinie patience ont permis l'aboutissement des différents aspects de ce travail.*

*Monsieur le Professeur DAUCA a bien voulu accepter que les dosages des éléments chimiques des jeunes rats soient réalisés dans son laboratoire. Qu'il soit vivement remercié pour le temps qu'il nous a consacré et la qualité de son accueil.*

*Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur KELLER, Ingénieur de Recherche au CNRS, qui m'a fait profiter sans compter de sa grande expérience de techniques de dosage.*

*Je remercie la Fondation de France et les Laboratoires Gambro pour le soutien financier qu'ils m'ont apporté.*

*Ce moment important me semble idéal pour témoigner à mes Parents toute mon affection et ma reconnaissance pour la confiance et le soutien sans faille qu'ils m'ont accordés : je leur dédie ce travail.*

*Enfin, j'ai une pensée toute particulière pour tous mes Amis du Laboratoire de Biologie du Comportement de Nancy qui, par leur gentillesse, ont grandement contribué à l'élaboration de cette thèse.*

# TABLE DES MATIERES

## SOMMAIRE

	Page
I - INTRODUCTION	1
A - Aluminium dans l'environnement humain.	2
B - Métabolisme de l'aluminium.	4
1 - Voies de pénétration.	4
a - Pénétration par voie cutanée.	4
b - Pénétration par voie pulmonaire.	5
c - Pénétration par voie digestive.	5
d - Pénétration par voies parentérales.	8
2 - Transport de l'aluminium dans l'organisme.	10
3 - Elimination de l'aluminium.	10
4 - Localisation de l'aluminium dans l'organisme.	11
C - Action sur le système nerveux central.	14
a - Généralités.	14
b - Maladie d'Alzheimer.	15
* - Les troubles psychiatriques associés à la maladie d'Alzheimer.	16
* - Atteintes du système nerveux central.	17
** - Niveau cellulaire.	17
** - Neurotransmetteurs.	19
* - Hypothèses concernant le déclenchement de la maladie d'Alzheimer.	21
** - Hypothèse génétique.	21
** - Hypothèse virale.	22
** - Hypothèse "aluminique".	22
** - Hypothèse de la malnutrition.	27
** - Hypothèse basée sur un mauvais	27

fonctionnement de la barrière hémocéphalique.

D - Etude expérimentale des changements comportementaux induits par l'aluminium.	27
E - But du travail.	29
<b>II - MATERIEL ET METHODE</b>	<b>31</b>
A - Animaux.	32
B - Traitement et plan expérimental.	32
1 - Traitement des femelles en gestation.	32
2 - Traitement post-natal des jeunes.	36
C - Etude des jeunes.	36
D - Etude complémentaire.	43
<b>III - RESULTATS</b>	<b>48</b>
A - Intoxication prénatale.	49
1 - Evolution des paramètres maternels pendant la gestation.	49
a - Consommation de boisson.	49
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	49
* - Traitement par lactate d'aluminium.	51
b - Consommation de nourriture.	53
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	53
* - Traitement par lactate d'aluminium.	57
c - Evolution pondérale.	58
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	58
* - Traitement par lactate d'aluminium.	62
2 - Evolution des paramètres maternels pendant l'allaitement.	64
a - Consommation de boisson.	64
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	64

* - Traitement par lactate d'aluminium.	67
b - Consommation de nourriture.	69
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	69
* - Traitement par lactate d'aluminium.	72
c - Evolution pondérale.	74
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	74
* - Traitement par lactate d'aluminium.	78
3 - Evolution des paramètres concernant les jeunes rats issus des femelles traitées pendant la gestation.	80
a - Taille des portées à la naissance.	80
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	80
* - Traitement par lactate d'aluminium.	83
b - Mortalité des jeunes avant le sevrage.	84
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	84
* - Traitement par lactate d'aluminium.	89
c - Evolution pondérale des jeunes rats.	92
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	92
* - Traitement par lactate d'aluminium.	96
d - Tests de développement neuro-moteur.	99
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	99
* - Traitement par lactate d'aluminium.	106
e - Performances des jeunes rats en condition- nement opérant.	112
* - Répartition en catégorie de condition- nement.	112
** - Traitement par chlorure d'aluminium.	112
** - Traitement par lactate d'aluminium.	115
* - Comportement des rats discriminants à stratégie non cumulative.	117

** - Traitement au chlorure d'aluminium.	117
a - Activité locomotrice.	117
b - Nombre d'appuis sur la pédale active.	119
c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.	120
d - Taux de discrimination.	122
e - Nombre de renforcements obtenus.	123
** - Traitement au lactate d'aluminium.	125
a - Activité locomotrice.	125
b - Nombre d'appuis sur la pédale active.	126
c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.	127
d - Taux de discrimination.	130
e - Nombre de renforcements obtenus.	131
* - Comportement des rats à stratégie de cumul.	133
** - Traitement par chlorure d'aluminium.	133
a - Activité locomotrice.	133
b - Nombre d'appuis sur la pédale active.	134
c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.	135
d - Taux de discrimination.	137
e - Nombre de renforcements obtenus.	138
** - Traitement par lactate d'aluminium.	140
a - Activité locomotrice.	140
b - Nombre d'appuis sur la pédale active.	141
c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.	142

d - Taux de discrimination.	144
e - Nombre de renforcements obtenus.	146
f - Performances des jeunes rats en apprentissage spatial (labyrinthe radial de OLTON).	149
* - Traitement par chlorure d'aluminium.	149
** - Paramètres généraux.	149
** - Latence de deuxième entrée.	153
*** - Comparaison des latences d'entrée dans la seconde branche en fonction du traitement.	153
*** - Etude de l'évolution particulière de chaque lot.	154
** - Stratégies d'élimination.	155
* - Traitement par lactate d'aluminium.	157
** - Paramètres généraux.	157
** - Latence de deuxième entrée.	160
*** - Comparaison des latences d'entrée dans la seconde branche en fonction du traitement.	160
*** - Etude de l'évolution particulière de chaque lot.	161
** - Stratégie d'élimination.	162
 B - Intoxication post-natale.	165
1 - Mortalité des jeunes avant le sevrage.	165
2 - Evolution pondérale des jeunes rats.	169
3 - Tests de développement neuro-moteur.	173
4 - Performances des jeunes rats en conditionnement opérant.	178
* - Répartition en catégories de conditionnement.	178
* - Comportement des rats discriminants à stratégie non cumulative.	181

a -	Activité locomotrice.	181
b -	Nombre d'appuis sur la pédale active.	182
c -	Nombre d'appuis sur la pédale inactive.	183
d -	Taux de discrimination.	184
e -	Nombre de renforcements obtenus.	185
* -	Comportement des rats à stratégie cumulative.	187
a -	Activité locomotrice.	187
b -	Nombre d'appuis sur la pédale active.	188
c -	Nombre d'appuis sur la pédale inactive.	188
d -	Taux de discrimination.	190
e -	Nombre de renforcements obtenus.	191
* -	Comportement de l'ensemble des rats discriminants plus cumulards.	192
a -	Activité locomotrice.	192
b -	Nombre d'appuis sur la pédale active.	193
c -	Nombre d'appuis sur la pédale inactive.	194
d -	Taux de discrimination.	196
e -	Nombre de renforcements obtenus.	198
5 -	Performances des jeunes rats en apprentissage spatial.	199
* -	Paramètres généraux.	199
** -	Rats subadultes.	199
** -	Rats adultes.	203
* -	Latence de deuxième entrée.	208
** -	Comparaison des latences d'entrée dans la deuxième branche, en fonction du traitement.	208
*** -	Rats subadultes.	208
*** -	Rats adultes.	210

** - Etude de l'évolution particulière de chaque lot.	211
*** - Rats subadultes.	211
*** - Rats adultes.	213
* - Stratégies d'élimination.	215
** - Rats subadultes.	215
** - Rats adultes.	216
C - Etude complémentaire : intoxication prénatale au chlorure ou au lactate d'aluminium et prélèvement des foetus au vingtième jour de gestation.	218
a - Etude des effectifs foetaux, un jour avant la naissance.	218
b - Poids de l'ensemble des foetus.	219
c - Calcul de la variabilité des poids.	220
* - Ecart pondéral entre le plus gros et le plus petit foetus.	221
* - Rapports de variance des poids de l'ensemble des foetus de chaque groupe.	222
d - Etude d'une dissymétrie éventuelle du nombre de foetus sur les cornes utérines.	225
e - Variation pondérale des foetus, en fonction de leur implantation.	226
f - Etude du poids des foetus sur la corne où ils sont les plus nombreux.	229
* - Corne majoritaire.	229
* - Corne minoritaire.	230
g - Pesée des organes.	231
h - Dosage des protéines dans le cerveau des foetus (un jour avant la naissance).	236
i - Dosage de l'aluminium dans le cerveau et le foie des foetus.	238

Annexe 1 :	Comportement maternel des rates de la première série expérimentale (traitement par 0, 160 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure, pendant la gestation, du 8ème jour jusqu'à parturition).	243
Annexe 2 :	Ouverture des yeux des jeunes rats issus des femelles traitées pendant la gestation (0, 160 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure, du 8ème jour jusqu'à parturition).	247
Annexe 3 :	Dosage de l'aluminium dans le plasma sanguin de rats âgés de 15 jours, traités par gavage du jour 5 au jour 14 de la vie post-natale, par 0, 100 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate.	248
Annexe 4 :	Détection des éléments chimiques dans les cellules épithéliales d'intestin de foetus de rats, prélevés un jour avant la naissance, issus de femelles traitées pendant la gestation, du jour 1 à la parturition, par 0 mg d'aluminium, par 300 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure ou par 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate.	251
V - DISCUSSION - CONCLUSION		256
VI - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		276
RESUME DES RESULTATS		294

## ABREVIATIONS

**ACh** : ACETYLCHOLINE  
**AChE** : ACETYLCHOLINESTERASE  
**AGR** : TEST D'AGRIPPement  
**ATP** : TRIPHOSPHATE D'ADENOSINE  
**CEE** : COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES  
**ChAT** : CHOLINE-ACETYLTRANSFERASE  
**CMA** : CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES  
**CRF** : CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR  
**CSF** : FLUIDE CEREBROSPINAL  
**DFO** : DESFERRIOXAMINE  
**EEG** : ELECTROENCEPHALOGRAMME  
**GABA** : ACIDE GAMMA-AMINO-BUTYRIQUE  
**HD** : HEMODIALYSE  
**IP** : INTRAPERITONEALE  
**IV** : INTRAVEINEUSE  
**nbM** : NOYAU BASAL DE MEYNERT  
**NFD** : DEGENERATION NEUROFIBRILLAIRE  
**NFT** : NEUROFIBRILLARY TANGLES  
**MAO-B** : MONOAMINE-OXYDASE-B  
**MYT** : MAYTANSINE  
**PHF** : PAIRE DE FILAMENTS HELICOIDaux  
**PD** : DIALYSE PERITONEALE  
**PISC** : TEST DE COORDINATION LOCOMOTRICE (PISCINE)  
**RAG** : TEST DE REACTION ANTIGRAVITAIRE  
**RET** : TEST DE RETOURNEMENT = TEST DE REDRESSEMENT  
**SC** : SOUS-CUTANE  
**SUSP** : TEST DE SUSPENSION

# INTRODUCTION

## A - L'aluminium dans l'environnement humain.

C'est en 1825 qu'OERSTED (cité par GALLE, 1986) annonça aux membres de l'académie du DANEMARK la découverte d'un nouvel élément métallique, l'aluminium. Longtemps considéré comme précieux et rare, cet élément est en fait très abondant. A lui seul il constitue 8,13% de l'écorce terrestre, ce qui en fait le 3ème élément fondamental après l'oxygène et le silicium (EMMONS, 1960 cité par SOERENSEN et Coll., 1974). Il est donc en première position parmi les métaux, bien avant le fer (5,1% de l'écorce terrestre).

A l'état naturel, on le trouve très finement dispersé sous forme de microcristaux d'aluminosilicates divers, constituants essentiels des argiles, des kaolins, ou sous forme d'oxydes d'aluminium hydratés (bauxite) ou anhydres. Aux alentours des usines de traitement, on trouve surtout des poussières d'alumine. Les taux d'aluminium du sol peuvent atteindre exceptionnellement 150 à 600 mg/kg. Les quantités que l'on trouve habituellement dans les eaux sont négligeables, sauf si le pH est inférieur à 5, ce qui favorise l'augmentation de la teneur en aluminium de l'eau par augmentation de la solubilité des sels d'aluminium (SOERENSEN et Coll., 1974). Les quantités d'aluminium augmentent en fonction de celles que l'on trouve dans les sols avoisinants.

L'aluminium est toxique pour beaucoup d'espèces végétales, et sa dissolution dans les sols est un facteur limitant de la croissance des plantes (FOY, 1974; cité par GANROT, 1986). Une des causes principales de la toxicité de l'aluminium pour les plantes, est sa capacité à se lier aux phosphates inorganiques et d'en empêcher la capture par les racines (MORIMURA, 1978; cité par GANROT, 1986). Cependant, certaines espèces ont développé des mécanismes de résistance à l'action toxique de l'aluminium, et peuvent par conséquent, croître dans un environnement riche en aluminium (FOY, 1974; cité par GANROT, 1986).

La forme la plus courante,  $Al(OH)_3$  est amphotère. Cette propriété le rend très toxique pour certains organismes (CRONAN et Coll., 1986). STOKES et Coll. (1985) ont localisé de l'aluminium dans les algues des lacs acidifiés et CHASSARD-BOUCHAUD et GALLE (1986) dans les cellules de nombreux mollusques et crustacés marins, les organes cibles étant les glandes digestives et les macrophages. Pour la survie des poissons dans les eaux à bas pH, les deux métaux les plus importants à contrôler sont le calcium et l'aluminium. Les études ont montré leur importance en Europe et en Amérique du Nord dont les lacs acides ont typiquement des concentrations faibles en calcium et des concentrations élevées en aluminium (WRIGHT et Coll., 1980, cité par BROWN, 1983). BROWN (1983) a étudié l'effet des concentrations de ces deux éléments sur la survie de Salmo trutta en fonction des variations de pH; les fortes concentrations en aluminium réduisent la survie de cette espèce.

L'eau potable est obtenue à partir de la captation des eaux de source ou des eaux de surface qui peuvent contenir dès l'origine de l'aluminium soluble et/ou sous forme de micropoussières

d'argile insoluble en suspension. La teneur en aluminium des eaux de distribution publique dépend de l'eau brute et des conditions de traitement. Pour les eaux clarifiées avec des sels d'aluminium, les fuites en aluminium soluble dépendent essentiellement du pH des eaux en amont des filtres et celles en aluminium particulaire sont liées à la qualité de la filtration.

Grâce au chimiste Henri SALETTE-CLAIRE DEVILLE à qui l'on doit la première méthode permettant d'isoler l'aluminium métallique en assez grandes quantités, en 1846, on prit rapidement conscience de ses remarquables propriétés physiques et de son intérêt industriel, mais ce n'est guère qu'au début de ce siècle, grâce aux procédés d'électrolyse que l'on pût commencer la fabrication de l'aluminium en quantités industrielles. Depuis l'aluminium remplace de plus en plus les autres métaux, notamment le fer, dans la fabrication des objets qui nous entourent, surtout les ustensiles de cuisine, les emballages de produits alimentaires ... Outre sa très large répartition dans le milieu naturel (croûte terrestre), l'aluminium est un métal doté de propriétés qui l'on rendu extrêmement intéressant pour l'industrie. L'homme se trouve en permanence en contact avec cet élément, normalement insoluble et par conséquent, sans conséquence mais qui, dans un certain nombre de conditions bien particulières, s'est révélé pouvoir envahir l'organisme et avoir des effets toxiques, en particulier dans le système nerveux et dans d'autres organes. Toutefois, jusqu'en 1972, une quelconque toxicité de l'aluminium n'avait jamais été soupçonnée.

ALFREY et Coll. (1972) décrivent les premiers symptômes d'encéphalopathie rencontrée chez des Insuffisants Rénaux dialysés en moyenne depuis 48 mois. Ceux-ci recevaient, en plus de leur traitement par dialyse, des gels d'aluminium par voie orale pour combattre l'hyperphosphatémie consécutive à l'insuffisance rénale. Les symptômes de l'encéphalopathie sont des troubles de l'élocution, des crises convulsives, des myoclonies, une détérioration intellectuelle. Ce tableau va en s'aggravant jusqu'à un stade irréversible conduisant rapidement à une issue fatale. L'apparition des signes cliniques est précédée par celle d'anomalies de l'EEG (SABOURAUD et Coll., 1978). Des signes d'ostéomalacie et d'anémie peuvent également précéder les signes cliniques de l'encéphalopathie (WILLS et SAVORY, 1983). Depuis le travail d'ALFREY et Coll. (1976), qui ont en outre mesuré les taux d'aluminium dans le cerveau des malades décédés, on soupçonnait, et c'est maintenant une certitude, une intoxication à l'aluminium provenant de l'eau de dialyse et/ou des gels d'aluminium prescrits pour lutter contre l'hyperphosphatémie.

D'autre part, en dehors de l'insuffisance rénale chronique, la responsabilité de l'aluminium dans la genèse de certaines encéphalopathies a été pour la première fois évoquée par McLAUGHLIN et Coll. (1962) au travers du cas clinique d'un homme de 49 ans atteint d'une fibrose pulmonaire due à l'aluminium, respiré sur le lieu de travail (voir plus bas : "pénétration par voie pulmonaire").

Les contacts Homme/aluminium peuvent se faire à plusieurs niveaux :

- Niveau alimentaire : la contamination des aliments peut se faire à partir des emballages ou des additifs alimentaires, par exemple E73 (LIONE, 1983). Les concentrations d'aluminium dans l'eau

de boisson peuvent différer en fonction de son origine et de son traitement. D'autre part, l'Homme se trouve à la fin de nombreuses chaînes trophiques, le long desquelles, des concentrations successives en aluminium peuvent se produire.

- Lieu de travail : celui-ci peut-être riche en poussières d'aluminium.

- Traitements médicaux : l'aluminium entre dans la composition de certains antiacides. L'utilisation des composés d'aluminium (en particulier l'hydroxyde d'aluminium) comme adjuvant dans les vaccins peut entraîner des effets secondaires ayant pour cause ce métal. Il s'agit de la persistance de "granulomes inflammatoires" (boules contenant de l'aluminium qui restent à l'endroit des injections répétées) ou de l'élévation du taux de certaines molécules sanguines (les immunoglobulines E ou IgE) qui témoignent d'une vraisemblable allergie aluminique (NAGEL et Coll., 1977). L'obtention de granulomes a été réalisée sur des souris (GOTO et AKAMA, 1982). Enfin, on peut signaler comme autre source possible d'intoxication par l'aluminium les solutions de perfusion de dialyse péritonéale qui sont contaminées par les conditionnements ou l'eau utilisée, également les solutions pour plasmaphérèse (solution d'albumine) pour lesquelles, l'origine de l'aluminium est inconnue car les solutions d'albumine proviennent de plasma humain normal, l'aluminium apparaissant donc, lors de la collecte, du traitement ou du stockage (MILLINER et Coll., 1985), les préparations de lait pour enfants en bas âge (HEWITT et Coll., 1987) ou les solutions injectables pour prématurés (SEDMAN et Coll., 1985).

Si à l'heure actuelle, la toxicité de l'aluminium est un fait certain, aucune expérience n'a été effectuée jusqu'à ce jour, en vue d'étudier l'aluminium en tant qu'oligoélément éventuellement indispensable à l'organisme. Il est, en effet, difficile de réaliser une carence aluminique.

## B - Métabolisme de l'aluminium.

### 1 - Voies de pénétration.

#### a - Pénétration par voie cutanée.

Les composés à base d'aluminium peuvent entrer dans la fabrication de certains déodorants et cosmétiques, néanmoins la peau semble être une barrière efficace (ALFREY, 1983). SKALSKY et CARCHMAN (1983) signalent qu'il n'y a pas de véritable preuve de l'existence d'une absorption dermique. L'aluminium semble pénétrer dans la couche cornée et non dans l'épiderme.

## b - Pénétration par voie pulmonaire.

La deuxième voie de pénétration de l'aluminium dans l'organisme est la voie pulmonaire. La concentration de cet élément dans l'atmosphère que nous respirons est très variable, en moyenne de 1 à 100 µg par mètre cube d'air. L'aluminium y est présent sous forme de très fines particules submicroscopiques dont la constitution dépend entièrement de notre environnement. L'aluminium de ces poussières inhalées est capté par les macrophages alvéolaires qui libèrent ensuite l'aluminium dans l'organisme par les voies sanguines et lymphatiques (BERRY et Coll. 1978). BERRY et Coll ont montré que ces poussières peuvent être dissoutes dans les lysosomes des macrophages pulmonaires libérant ainsi, entre autre, l'aluminium qui diffuse dans l'organisme.

McLAUGHLIN et Coll.(1962) ont décrit une intoxication professionnelle chez un homme de 49 ans exposé depuis 13 ans et demi aux poussières d'aluminium et atteint d'une fibrose pulmonaire. Le sujet est décédé 17 ans après (alors qu'il n'était plus exposé) d'une encéphalopathie. A l'autopsie, des taux d'aluminium 18 fois supérieurs à la normale ont été trouvés dans les poumons, des taux 122 fois supérieurs dans le foie et 17 fois supérieurs dans le cerveau, par redistribution de l'aluminium dans l'organisme. L'aluminium du cerveau et des autres tissus de ce sujet provient partiellement du relargage des macrophages au niveau des poumons mais aussi de l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal.

WALDRON EDWARD et Coll.(1971) décrivent le cas de trente ouvriers sur les trente-six travailleurs d'une fabrique dont l'atmosphère est renforcée en poussières d'aluminium. Ils y trouvent des taux sériques d'aluminium presque trois fois supérieurs à ceux des sujets témoins.

SZCZEKOCCI et CHMIELEWSKI (1978) font remarquer qu'au début du siècle, il y a une foule de rapports enthousiastes sur les effets curatifs de l'aluminium en inhalation, sur la silicose. Cependant, la découverte à posteriori des effets fibrotiques de cette exposition découragèrent les recherches sur les effets "curatifs" et toxicologiques de cet élément. Ces auteurs ont montré comme dans les exemples précédents que la teneur élevée en aluminium du sang, ainsi que la quantité d'aluminium excrétée dans l'urine, est en rapport étroit avec la surcharge de l'atmosphère en aluminium. Ceci est confirmé par SJÖGREN et Coll.(1983).

## c - Pénétration par voie digestive.

Elle représente la porte d'entrée principale. L'alimentation normale absorbée chaque jour par un adulte contient en moyenne 10 à 100mg d'aluminium, le plus souvent sous forme insoluble et la plus grande partie chemine dans le tube digestif sans être absorbée.

De l'aluminium est contenu dans les aliments. De plus, une contamination à partir des ustensiles de cuisine et des emballages

en aluminium est toujours présente, en particulier quand ces emballages contiennent des aliments acides.

On en trouve dans l'eau de boisson car l'aluminium est utilisé comme éclaircissant. Cette eau peut contenir de l'aluminium soluble en faible quantité : 20 à 50 microgrammes par litre. Mais dans des conditions de pollution industrielle ou naturelle, les eaux naturelles peuvent contenir des taux d'aluminium très supérieurs, liés au pH (par exemple, dans les régions volcaniques où les pH sont inférieurs à 5). Depuis que l'on connaît la toxicité de l'aluminium, la directive de la CEE (Commission des Communautés Européennes) du 15 juillet 1980, relative à la qualité des eaux destinée à la consommation humaine, a retenu le niveau guide de 50 µg/l et a fixé la concentration maximale admissible à 200 µg/l.

L'absorption digestive de l'aluminium est généralement faible, mais peut-être augmentée :

- Par apport de quantités importantes de sels d'aluminium, par exemple pour lutter contre l'hyperphosphatémie induite par l'insuffisance rénale (traitement par gel d'alumine (BOUKARI et Coll., 1978) ou par résines d'aluminium (BERLYNE et Coll. (1970)). Ceci a conduit SCHNEIDER et Coll. (1984, 1985) à proposer des polymères naturels et non toxiques, chargés de calcium ou d'une combinaison calcium-fer qui éliminerait le phosphate dans les cas d'hyperphosphatémie, par liaison entre le calcium et le phosphate. CUSHNER et Coll.(1986, 1988) proposent l'utilisation du citrate de calcium pour contrôler les taux de phosphate sérique, avec une efficacité identique aux gels d'aluminium. Cependant, les effets secondaires de ces produits ne sont pas encore connus.

- RECKER (1977) montre qu'un sujet sain, à fonction rénale normale, recevant 3,8 mg d'aluminium par jour pendant 4 jours consécutifs, voit la quantité éliminée par voie rénale passer de 86 à 495 µg en 24 heures, ce qui prouve qu'une partie de cet aluminium en excès est absorbée.

Les travaux de KAEHNY et Coll. (1977) confirment chez l'Homme que le tractus gastrointestinal est une barrière à l'entrée de l'aluminium mais que cette barrière n'est pas totalement imperméable. L'aluminium plasmatique et l'excrétion urinaire de l'aluminium augmentent significativement après ingestion de fortes doses de trois composés aluminiques, par des sujets sains. Toutefois, les modifications obtenues dans les concentrations plasmatiques et urinaires diffèrent lorsqu'il s'agit d'ingestion d'hydroxyde, de carbonate ou d'aminocétate d'aluminium, par rapport à l'ingestion de phosphate d'aluminium. L'absorption gastrointestinale et l'excrétion urinaire de l'aluminium quand il est ingéré sous forme de phosphate d'aluminium, sont significativement inférieures à celles de l'aluminium ingéré sous les trois autres formes. Celles-ci sont plus solubles aux pH rencontrés dans le tractus gastrointestinal. Il est d'ailleurs dangereux d'ingérer des antiacides en même temps que des jus de fruits (en particulier de citron), car leur pH très bas (de 2 à 5) favorise la formation d'un complexe aluminium/citrate facilement absorbé dans la partie supérieure du tractus gastrointestinal (MARTIN, 1986). Toutefois, les taux d'aluminium dans l'organisme restent faibles.

Van der VOET et De WOLFF (1987) ont montré que l'absorption intestinale de l'aluminium dépend de sa concentration et

du pH.

D'après ADLER et BERLYNE (1985) et SKALSKY et CARCHMAN (1983), on peut distinguer deux mécanismes distincts dans l'absorption au niveau du tractus gastrointestinal.

- Un transport actif permanent à travers le duodénum par la même protéine de transfert que le calcium, avec une compétition aluminium/calcium. Ce mécanisme est lié au pH.

- Un transport passif : quand la quantité atteint et dépasse 125 mg d'aluminium par jour, il devient le mécanisme de transport prédominant.

Toutefois, l'absorption de l'aluminium peut dépendre d'un certain nombre de facteurs (biochimiques ou physiologiques), tels que le taux de parathormone, la vitamine D, le fluor et l'âge de l'organisme et par conséquent, l'éventuelle immaturité de la barrière gastrointestinale.

MAYOR et Coll. (1977) montrent expérimentalement chez le Rat une corrélation significative entre les taux d'aluminium dans le sérum et sa distribution dans les tissus, et les taux de parathormone. Ces rats traités avec un régime alimentaire standard contenant en plus 0,1% d'aluminium, et par injections I.P. de parathormone, présentent des concentrations tissulaires d'aluminium, similaires à celles observées chez les patients en dialyse souffrant d'une encéphalopathie fatale. Peut-être doit-on suggérer un rôle de la parathormone dans la genèse des encéphalopathies chez certains dialysés ingérant des sels d'aluminium par voie orale. L'hyperparathyroïdisme constituerait un facteur favorisant l'absorption gastrointestinale de l'aluminium.

LONG et Coll. (1980) (cités par ALFREY, 1983) suggèrent que la vitamine D, connue pour augmenter l'absorption d'un certain nombre d'éléments (magnésium, cadmium, strontium), pourrait également jouer ce rôle vis-à-vis de l'aluminium. Ces auteurs démontrent également que l'administration de vitamine D augmente les concentrations tissulaires d'aluminium chez le Poulet.

SPENCER et Coll. (1977, 1980) montrent que le fluor contenu dans l'alimentation peut diminuer l'absorption de l'aluminium en formant avec lui des complexes.

Les enfants en bas âge présentant une insuffisance rénale et traités aux gels d'alumine, sont particulièrement sujets à une intoxication aluminique par suite d'une absorption plus importante d'aluminium. En effet, comme l'alimentation des très jeunes enfants est riche en phosphate (lait) la teneur en phosphate du sérum des enfants urémiques est très élevée. De ce fait, ces enfants ont besoin de quantités plus importantes de gels d'aluminium pour maintenir la phosphatémie à une valeur normale. Par ailleurs, le tractus gastrointestinal des nouveaux-nés et des enfants en bas-âge peut absorber une fraction plus importante de l'aluminium administré oralement car il représente une barrière immature (ALFREY, 1984), (ANDREOLI et Coll. 1984). SALUSKY et Coll. (1984) décrivent le rôle de l'aluminium chez les enfants en dialyse péritonéale continue. Ceux-ci montrent les signes d'une ostéomalacie. L'aspect négatif de l'immaturité de la barrière gastrointestinale est renforcé quand l'enfant souffre d'une insuffisance rénale et est traité par dialyse péritonéale.

MILLINER et Coll. (1987), dans une comparaison entre enfants en dialyse péritonéale et en hémodialyse, montrent que les niveaux plasmatiques d'aluminium sont corrélés avec la dose orale de

médications aluminiques et que les enfants les plus jeunes et les plus petits ont les taux les plus élevés. Ces taux, par contre, ne sont pas corrélés avec la quantité cumulée estimée d'aluminium ingéré, la durée totale de la dialyse, la calcémie et la phosphatémie et le taux d'hormone parathyroïdienne. Les auteurs insistent sur la nécessité de trouver une méthode alternative aux composés aluminiques pour contrôler l'hyperphosphatémie des enfants insuffisants rénaux.

GRISWOLD et Coll. (1983) décrivent le cas d'un enfant atteint d'insuffisance rénale recevant de l'hydroxyde d'aluminium par voie orale, du 6ème au 31ème mois. Les taux d'aluminium sanguins et osseux élevés ont entraîné une ostéomalacie et une encéphalopathie chez ce patient.

En 1980, NATHAN et PEDERSEN décrivent également un cas d'encéphalopathie d'un enfant urémique non dialysé, recevant oralement de l'hydroxyde d'aluminium. La concentration d'aluminium dans le cerveau, après autopsie, est particulièrement élevée.

#### d - Pénétration par voies parentérales.

Le passage de l'aluminium dans le sang peut se faire à partir de l'eau des bains d'hémodialyse lors des traitements des Insuffisants Rénaux. L'absorption existe aussi chez les Insuffisants Rénaux subissant des séances de dialyse péritonéale.

ALFREY et Coll. (1976) pensent qu'en dehors de l'absorption des gels d'aluminium, la cause probable de l'encéphalopathie est l'aluminium en trop grandes concentrations dans le liquide de dialyse.

Les travaux de GILLI et Coll. (1980) confirment le fait que les taux d'aluminium sérique sont significativement plus élevés chez les patients dialysés que chez les sujets normaux. Cependant, ils ont montré que les taux d'aluminium sont plus élevés chez les patients traités par dialyse péritonéale (PD) que chez les patients traités par hémodialyse (HD). Ces auteurs estiment que ceci est dû à un transport plus important d'aluminium à travers la membrane au cours d'une PD par rapport à l'HD. Ce serait l'acidité des dialysats utilisés lors de la PD ( $\text{pH} < 5,5$ ) qui faciliterait le passage de l'aluminium. Sur la base de leurs observations, ils estiment cependant que la significativité des taux sériques d'aluminium pourrait être très basse puisque l'aluminémie ne semble pas refléter les quantités cumulées d'aluminium ingéré et ne pourrait pas aider facilement à prédire l'intoxication par aluminium.

Cartier et Coll. (1978) avaient déjà observé 14 cas de dialysés souffrant d'une encéphalopathie. Les taux d'aluminium dans le sang, dans le bain de dialyse, et dans l'eau utilisée pour l'hémodialyse, étaient plus élevés dans le Centre où étaient dialysés la plupart des encéphalopathes, que les dialysés à domicile. De plus, les taux d'aluminium sanguins en fin de dialyse étaient corrélés avec ceux des bains de dialyse. Ceci rend nécessaire la surveillance systématique de la teneur en métaux, aluminium et manganèse en particulier, de l'eau utilisée pour la dialyse.

L'eau pour hémodialyse et ses caractéristiques sont définies dans une monographie "Eau pour hémodialyse" dans la neuvième 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. Le projet de proposition de directive européenne indique une valeur maximale admissible de 10ppb dans les liquides de dialyse. La C.M.A. des eaux de consommation fixe cette limite à 200 µg par litre (MONTIEL et Coll. 1982). En fait, ces valeurs dépendent essentiellement des techniques de traitement des eaux.

BERLYNE et Coll. (1972) ont obtenu une augmentation considérable des taux d'aluminium dans le sérum ainsi que dans les tissus tels que le foie, le coeur, les muscles striés, le cerveau et les os chez des rats normaux ou urémiques, intoxiqués par administration d'aluminium par voie parentérale (I.P.). Cela peut aller jusqu'à la mort des animaux.

En 1984, HENRY et Coll. ont étudié l'administration parentérale d'aluminium chez le Chien. Leur étude a permis d'examiner la cinétique de distribution initiale de l'aluminium et ses effets biologiques après des injections I.V. de 1 mg/kg/jour à des chiens pendant 3 à 5 semaines. Ils ont pu observer une rétention tissulaire substantielle d'aluminium.

NORDSTRAND et Coll. (1987) ont étudié expérimentalement les effets négatifs d'une nutrition parentérale de longue durée chez les rats, en particulier sur le développement. Tous les animaux traités meurent après 40 jours de nutrition parentérale totale.

KLEIN et Coll. (1982) rapportent que des patients subissant depuis longtemps une nutrition parentérale (I.V.), ont des taux élevés d'aluminium dans leurs os, urine et plasma. La source supposée d'aluminium dans leur cas est la caséine de la solution de perfusion. SEDMAN et Coll. (1985) ont étudié les risques d'intoxication à l'aluminium, sur longues durées (environ trois semaines), chez des enfants prématurés, nourris en I.V. Ces auteurs ont étudié les concentrations plasmatiques et urinaires d'aluminium chez dix-huit enfants prématurés nourris par I.V. et les ont comparés avec celles d'enfants nés à terme, nourris normalement. Les concentrations sont significativement supérieures chez les prématurés par rapport aux témoins, de même que dans les os d'enfants autopsiés ayant été nourris artificiellement par voie intraveineuse les trois dernières semaines. Un traitement à court terme (quelques jours) n'apporte pas de modification significative.

KOO et Coll. (1986) montrent que chez des enfants subissant une nutrition parentérale, les concentrations urinaires augmentent en fonction de la teneur en aluminium des solutions utilisées, qu'il s'agisse d'enfants nés à terme ou prématurés. Les concentrations trouvées dans les os sont également élevées. Ces résultats laissent supposer que l'élimination de l'aluminium chez les enfants est incomplète, ce qui semble confirmé par la plus faible excrétion urinaire de l'aluminium, par rapport aux doses reçues, aux concentrations élevées en aluminium sérique et aux dépôts aluminiques osseux.

Dans des expériences de plasmaphérèse, MILLINER et Coll. (1985) ont montré que les solutions commerciales d'albumine que l'on utilise, contiennent des taux élevés d'aluminium (363 µg/l), et représentent également une source de contamination.

## 2 - Transport de l'aluminium dans l'organisme.

L'aluminium absorbé est transporté dans le sang. L'aluminium est en grande partie lié à des protéines sériques. Il pourrait aussi être dans le sang sous forme de sels en suspension colloïdale, notamment sous forme de phosphates. L'aluminium libre représenterait 22% de la totalité de l'aluminium plasmatique.

La transférine est la plus importante sinon la seule protéine qui transporte l'aluminium dans le plasma. COCHRAN et Coll. (1984) montrent que la transférine humaine peut fixer deux moles d'aluminium par mole de protéine et qu'il existe une compétition  $Al^{3+}$  /  $Fe^{3+}$ . Ce site de liaison n'est pas suffisamment avide d'aluminium pour entrer en compétition avec le fer dans le plasma mais l'affinité est suffisante pour que cette liaison existe au cours de l'hémodialyse et pour empêcher une excrétion efficace de l'aluminium par les urines.

COCHRAN et Coll. (1984) montrent que les concentrations de l'aluminium plasmatique augmentent pendant l'hémodialyse, apparemment contre un gradient de concentration, ce qui va dans le sens d'une liaison de l'aluminium, avec une protéine.

STUMMVOLL et Coll. (1984) montrent que la Desferrioxamine (DFO) augmente les taux d'aluminium plasmatiques en sollicitant l'aluminium tissulaire qui repasse dans le sang. De plus, la liaison aluminium/protéine est diminuée de 10%. Le taux d'aluminium diffusible passe de 22 à 32%. Le traitement par DFO permet donc, une élimination de l'aluminium lors de la séance d'hémodialyse.

Enfin, Van der VOET et De WOLFF (1985) montrent qu'il n'y a pratiquement pas de différence de distribution de l'aluminium entre plasma et érythrocytes de Rat, après injection en I.P. d'une solution d'aluminium (10 mg d'Al/kg).

## 3 - Elimination de l'aluminium.

En cas d'administration orale d'aluminium, la formation de phosphate d'aluminium insoluble dans le tractus digestif n'implique qu'une faible absorption intestinale. On retrouve plus de 70% de l'aluminium dans les fécès (ONDREICKA et Coll. 1966), induisant une hypophosphatémie chez le Rat. Par conséquent, l'aluminium est éliminé en fort pourcentage par transit gastrique. Cependant, une partie est absorbée, et pour celle-ci, la principale voie d'élimination est l'excrétion urinaire. SZCZEKOcki et CHMIELEWSKI (1978) montrent qu'elle peut être accrue par une exposition à l'aluminium.

GALLE (1981) montre que l'aluminium est concentré par le rein au sein des lysosomes de la cellule tubulaire proximale. Dans ces lysosomes, ces éléments précipités sous forme de phosphate sont secondairement déversés dans la lumière tubulaire sous forme de microcalculs, puis éliminés, par le flux urinaire.

En 1978, KOVALCHICK et Coll. ont effectué des travaux sur des chiens qui montrent que l'excrétion biliaire de l'aluminium existe

mais est minime. Toutefois, WILLIAMS et Coll. (1986) ont montré une forte excrétion biliaire de l'aluminium, excédant l'excrétion urinaire, chez des sujets ayant reçu des antiacides pendant une longue période.

Cependant, la majeure partie de l'excrétion de l'aluminium se fait par voie urinaire et l'on comprend dès lors qu'une insuffisance rénale favorisera la rétention tissulaire de l'aluminium.

KLEIN et Coll. (1988) ont administré en injections I.V. du chlorure d'aluminium à des rats. L'excrétion biliaire est accrue chez les rats traités, par rapport aux rats témoins. La concentration sanguine d'acide biliaire augmente avec le traitement à l'aluminium, par contre, le flux biliaire diminue. L'aluminium est certainement lié aux perturbations du système hépatobiliaire induites par une nutrition parentérale.

#### 4 - Localisation de l'aluminium dans l'organisme.

ALFREY (1983) montre que dans les cas représentatifs d'une population non intoxiquée par l'aluminium et ne présentant pas de troubles médicaux reconnus (décédés de mort violente), les taux d'aluminium trouvés dans les différents organes sont faibles (<4,1 mg/kg de tissus secs) à l'exception des poumons (43mg/kg de tissus secs) (voir tableau suivant). ALFREY admet également que les poumons sont les seuls tissus dans lesquels une accumulation d'aluminium se fait en fonction de l'âge. Cependant, McDERMOTT et Coll. (1977) montrent que le taux d'aluminium cérébral est plus élevé chez les patients de plus de 70 ans, par rapport aux patients d'âge inférieur.

Taux d'aluminium tissulaire de Sujets Contrôles  
(ALFREY, 1983)

	foie	rate	os	coeur	muscle	poumons	cerveau (substance blanche)
moyenne	4.1	2.6	3.3	1.0	1.2	43	2.2
écart- type	1.7	2.1	2.9	0.8	1.2	43	1.3

Al en mg/kg de tissus sec et dégraissé.

L'aluminium injecté sous forme soluble dans l'organisme se dépose dans la plupart des cellules avec cependant une affinité

significative pour le cerveau, ainsi que pour les poumons et le foie (McLAUGHLIN et Coll. 1962). Mais l'aluminium se dépose également dans les os, où il interfère avec le mécanisme de chondrogenèse.

ALFREY (1980) et ALFREY et Coll. (1980), cités par ALFREY (1983) montrent que la concentration d'aluminium augmente dans tous les tissus des Insuffisants Rénaux non dialysés, en particulier dans le foie et les os, bien que RECKER et Coll. (1977) aient montré que l'insuffisance rénale n'était pas indispensable à l'accumulation d'aluminium dans les os. La cause de cette augmentation n'est pas entièrement connue. La première explication serait le défaut d'excrétion urinaire due à l'insuffisance rénale. Cependant ces auteurs montrent que ceci ne peut expliquer complètement les quantités trouvées. Ils admettent donc, comme explication complémentaire, l'hypothèse de MAYOR (voir chapitre "pénétration par voie digestive") qui montre que chez les Insuffisants Rénaux, l'hyperparathyroïdie secondaire a comme effet une augmentation de l'absorption intestinale de l'aluminium.

En 1982, SPENCER et Coll. montrent que l'aluminium contenu par exemple dans les antiacides, est responsable d'une augmentation de l'excrétion urinaire et fécale du calcium, en prenant sa place par une affinité supérieure dans les processus de chondrogenèse, provoquant ainsi une balance calcique négative. Il est également responsable d'une certaine inhibition de l'absorption intestinale du fluor. L'ensemble a pour conséquence une perturbation de la minéralisation osseuse.

La même année, TALWAR et Coll. (1985) étudient chez le Rat la minéralisation osseuse afin de déterminer in vivo les effets à court terme de l'aluminium sur le dépôt du calcium et du phosphore. L'aluminium agirait en inhibant la fixation de ces deux éléments. Les sels d'aluminium implantés localement sont toxiques vis-à-vis des processus cellulaires conduisant à la chondrogenèse et à l'ostéogenèse.

ANDRESS et Coll. (1986,1987) confirment la responsabilité de l'accumulation d'aluminium dans l'os dans la genèse de l'ostéomalacie, phénomène dépendant de l'hormone parathyroïdienne.

ELLIS et Coll. (1979) et KLEIN et Coll. (1980) montrent que chez les Insuffisants Rénaux traités par hémodialyse, les taux d'aluminium augmentent dans les os. L'équipe d'ELLIS a montré que chez des Insuffisants Rénaux traités par hémodialyse, mais ayant subi une transplantation rénale, l'aluminium des os augmente significativement mais pas autant que chez les patients hémodialysés. Expérimentalement, il a pu obtenir chez des rats traités quotidiennement par des injections intrapéritonéales de chlorure d'aluminium pendant trois mois au moins, des taux d'aluminium dans l'os iliaque, comparables à ceux obtenus chez des patients dialysés et ces animaux développent après huit semaines une ostéomalacie et une hypercalcémie. Leur hypothèse explicative est que l'aluminium retenu dans l'os des patients dialysés et des animaux d'expérience, interfère avec la minéralisation normale.

MALLUCHE et Coll. (1987) montrent que des taux faibles d'hormone parathyroïdienne sont un facteur contribuant à augmenter les taux d'aluminium dans les os. Expérimentalement, ils montrent que l'aluminium s'accumule significativement moins chez les chiens traités au calcitriol indépendamment de la présence ou de l'absence d'hormone

parathyroïdienne. Eventuellement, l'administration de calcitriol aux Insuffisants Rénaux pourrait prévenir l'apparition d'une maladie osseuse associée à l'aluminium.

CARTIER et Coll. (1978) et ALFREY et Coll. (1976) mettent en évidence la fixation de l'aluminium dans la substance grise cérébrale du cortex frontal des sujets atteints d'encéphalopathie. Ceci a été démontré expérimentalement chez le Rat par MAYOR et Coll. en 1977.

D'après LANG et HENRY (1979) il semble que la principale cause de la démence dialytique est l'accumulation d'aluminium dans la matière grise du cerveau.

En 1986, HEWITT et DAY étudient la possibilité de diagnostiquer l'accumulation ou la déplétion de l'aluminium et du cuivre chez les patients dialysés en mesurant leur concentration dans les cheveux et le sérum, mais ne trouvent pas de relation.

Dans les différents organes où l'accumulation apparaît, l'aluminium n'est pas distribué de façon uniforme mais il se concentre au sein d'organites spécialisés, les lysosomes, où il est sous forme insoluble, toujours associé à l'élément phosphore.

GALLE et Coll. (1979) ont mis en évidence la localisation intracellulaire de l'aluminium en faisant appel aux méthodes actuelles de microscopie analytique qui permettent de faire l'analyse chimique de volumes cellulaires de dimensions microscopiques et submicroscopiques et d'apprécier point par point la concentration des éléments présents. Deux méthodes ont particulièrement été utiles: la microanalyse par sonde électronique (microsonde de CASTAING) et la microscopie ionique. C'est cette sonde qui permit en 1975, de déterminer la présence d'aluminium dans les lysosomes cérébraux humains et de rats.

Ils ont également étudié le foie d'un malade hémodialysé chronique, décédé d'intoxication par aluminium, avec une encéphalopathie myoclonique et une ostéodystrophie. L'accumulation d'aluminium est associée à une dégénérescence fonctionnelle sévère des hépatocytes. La présence d'aluminium et de phosphore, à fortes concentrations, a pu être mise en évidence grâce à la microsonde électronique, dans des vacuoles incluses dans les hépatocytes du foie du défunt. Une étude similaire chez le Rat intoxiqué par un sel soluble d'aluminium a permis de décrire les premiers stades de formation de ces dépôts au sein des lysosomes des hépatocytes et de suggérer que ces dépôts sont formés de phosphate d'aluminium. Ils se présentent sous forme de fines aiguilles cristallines de  $0,006 \mu$  de diamètre et de  $0,08 \mu$  de longueur. Ce sont les cellules hépatiques et non les cellules de K pffer qui sont responsables de l'accumulation de l'aluminium dans le foie (GALLE et GUIDICELLI, 1982).

D'après GALLE et Coll. (1983) le mécanisme de concentration de l'aluminium au sein des tissus évoque un mécanisme enzymatique lié à une activité phosphatase acide très localisée. Sous l'influence de cette dernière, il se produit une libération permanente de phosphate libre au sein des lysosomes. L'aluminium sous forme soluble pénètre dans le lysosome, il se produit alors immédiatement une accumulation de phosphate d'aluminium insoluble. Cela peut également se produire dans des régions extracellulaires riches en phosphatases comme les fronts de calcification osseuse.

GALLE (1981) a étudié cette accumulation dans les cellules rénales.

GALLE et Coll. (1983) ont montré que l'aluminium dans les glandes parathyroïdes de 4 Dialysés chroniques et atteints d'hyperparathyroïdisme se retrouve au sein des lysosomes présents dans les cellules parathyroïdiennes.

DE BONI et Coll. (1974) ont étudié les sites de fixation intracellulaire dans les tissus cérébraux de chats atteints d'encéphalopathie induite expérimentalement par injections intracrâniennes d'aluminium, dans les lymphocytes humains et dans des cellules en culture. Ils ont pu montrer la présence d'aluminium dans les noyaux au niveau de la chromatine, d'où un impact sur la synthèse protéique. Ces constatations ont été confirmées par les travaux de TRUCHET (1976) qui observe de l'aluminium dans les noyaux de thyrocytes de lapin, d'hépatocytes et de cellules épithéliales de Grenouille, ainsi que dans les nucléoles d'une espèce de Radiolaires.

En cas d'intoxication chronique, les dépôts dans les cellules rénales peuvent être très volumineux et incompatibles avec la survie des cellules ou simplement leur bon fonctionnement. On comprend dès lors que lorsque l'aluminium n'est pas concentré dans une cellule qui est capable d'excréter, il est hautement toxique, d'autant plus si les cellules endommagées font partie d'une variété cellulaire qui ne se renouvelle pas, cas des cellules cérébrales ou cardiaques. Il peut s'ensuivre une destruction de l'organe correspondant.

C'est pour cette raison que l'aluminium, en cas d'intoxication chronique, peut-être la cause d'encéphalopathie, de cardiomyoclonie mortelle, de destruction des cellules hépatiques et de décalcification osseuse.

L'administration de DFO régresse l'encéphalopathie et la maladie osseuse des dialysés (ACKRILL et Coll., 1982), et l'anémie (ACKRILL et Coll., 1986). Les taux d'aluminium dans l'os trabéculaire et la moelle osseuse régressent après traitement, alors que les taux sériques augmentent par relargage de l'aluminium des tissus. Dans certains cas, l'ostéomalacie peut disparaître. La DFO est donc capable de mobiliser l'aluminium osseux. Cependant, ces auteurs (1986) font remarquer qu'il n'est pas encore prouvé que l'aluminium puisse être déplacé du cerveau.

## C - Action sur le système nerveux central.

### a - Généralités.

L'aluminium inhibe l'activité de l'héxokinase du cerveau par action sur l'ATP. (HARRISSON et Coll. 1972). Dans cette réaction, l'ATP est associé à des ions  $Mg^{++}$  et l'on pourrait envisager une compétition entre les deux métaux, le substrat Al-ATP formant un substrat non productif avec l'héxokinase (TRAPP, 1986). Les travaux de LAUSSAC et LAURENT (1980) mettent en évidence par une étude par résonance magnétique nucléaire des interactions entre ATP et aluminium, ce dernier se liant à l'ATP par les groupements phosphate.

WENK et STEMMER (1981) ont étudié les variations des teneurs en noradrénaline et en dopamine dans le cortex frontal, l'hippocampe et le cervelet chez le Rat après ingestion d'aluminium. Ces concentrations varient en fonction de la présence de quantités suboptimales de certains métaux dans le régime alimentaire. (Cu, Fe, Zn, Mg). Une exposition à l'aluminium (1000 ppm pendant 120 jours) couplée à un régime suboptimal en Cu et en Zn diminue l'activité de la dopamine-bétahydroxylase et de la phényléthanolamine Nméthyltransférase dans les trois mêmes régions (WENK et STEMMER, 1982). L'accumulation de l'aluminium dans le système nerveux peut être influencée par l'homéostasie des métaux essentiels. Ainsi, des rats soumis à un régime contenant en plus de l'aluminium et du Zn, voient leurs concentrations en aluminium augmenter dans certaines régions du cerveau, en particulier dans le cortex fronto-latéral et l'hippocampe, où les teneurs en Zn subissent par ailleurs une réduction significative. Le même phénomène mais moins prononcé est constaté en remplaçant le Zn par du Cu (WENK et STEMMER, 1983). Ces travaux démontrent donc, une interaction Al-Zn et Al-Cu.

L'aluminium pourrait également avoir une action sur les enképhalines, en effet, MAZARGUIL et Coll. (1982) ont mis en évidence deux principaux types de liaisons Leu5-enképhaline / Aluminium.

Selon les travaux de SIEGEL et Coll. (1982), l'aluminium se fixerait à la calmoduline dans le système nerveux central. Des expériences sur le cerveau de Bovin montrent qu'il y aurait modifications de la conformation spatiale de la calmoduline. Ces variations se traduisent par une inhibition de l'activité de la phosphodiesterase qui est calmoduline-dépendante. (SIEGEL et HAUG 1983).

LAI et Coll. (1982) ont étudié les effets de l'aluminium sur l'uptake de la noradrénaline et de la sérotonine sur des préparations synaptosomales du cerveau de Rat. Des concentrations d'aluminium comprises entre 20 et 250  $\mu\text{M}$  stimulent l'uptake de la noradrénaline. La présence de calcium accélère le phénomène. Si les concentrations sont supérieures à 300  $\mu\text{M}$ , il y a inhibition de l'uptake favorisé par la présence de calcium. Pour la sérotonine, l'inhibition de l'uptake se fait sentir à partir de concentrations supérieures à 250  $\mu\text{M}$ . L'aluminium inhibe également l'uptake de la choline. Ils montrèrent également l'inhibition de l'activité de la Na-K-ATPase par l'aluminium, et celle moins marquée, de la Mg-ATPase, mais l'aluminium agit surtout sur l'uptake de la choline (LAI et Coll., 1980).

BUGIANI et Coll. (1985) signale l'interférence de l'aluminium avec l'activité électrique des cellules nerveuses et avec les mécanismes de transmission synaptique, il semblerait que les neurones cholinergiques soient affectés sélectivement.

## b - Maladie d'Alzheimer.

Un certain nombre de travaux semble indiquer que l'aluminium pourrait avoir une part de responsabilité (encore mal définie) dans le déclenchement de la démence sénile de type Alzheimer.

Pour examiner ce problème, nous exposerons les points

- suiuants : - description des symptômes et de l'éuolution de la maladie d'Alzheimer.
- hypothèses concernant le déclenchement de la maladie d'Alzheimer ( hypothèses génétique, virale et aluminique).
  - parallélisme entre symptômes de la maladie d'Alzheimer et pathologie due à une intoxication aluminique.

\* - Les troubles psychiatriques associés à la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une maladie psychotique du groupe des démences. Sous le terme de démence (ou de psychose organique) on désigne une détérioration intellectuelle globale, progressive, spontanément irréversible, liée anatomiquement à un substratum lésionnel. (KOUVERNICK et Coll., 1982).

Les démences sont associées à des troubles du raisonnement et du jugement, des troubles de la mémoire et des troubles de l'affectivité.

Les démences peuvent se classer en démences séniles pures, dégénératives, les démences vasculaires pures (destruction de la myéline et des axones), démences vasculaires mixtes et démences préséniles (maladies d'Alzheimer, de Pick, démences préséniles atypiques et démences préséniles vasculaires).

L'éuolution de la démence de type Alzheimer est irréversible. La mort survient dans un état de gâtisme et de dépendance totale à l'égard de l'entourage dans un délai de cinq ans en moyenne. La maladie débute vers 50-55 ans (démence présénile), en général par un trouble isolé de l'orientation spatiale immédiat et amenant le sujet à se perdre chez lui ou dans son quartier.

La phase d'état s'instaure assez rapidement et associe une détérioration intellectuelle avec prédominance des troubles de la mémoire et une détérioration spatiale intense. Il s'y ajoute également des idées de vol ou de préjudice. Enfin, on constate pendant longtemps une conscience partielle du trouble qui déprime le malade et peut entraîner des bouffées dépressives.

Les pertes de mémoire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont été étudiées récemment par MOSS et Coll. (1986) et MARTIN et Coll., (1985). En 1983, SCHLOTTERER et Coll. ont montré que la maladie d'Alzheimer affecte les fonctions commandées par les centres de vision, ce qui ne facilite pas la mémorisation.

Cette maladie est fréquente aux Etats Unis où elle atteint 3 pour mille de la population générale. La maladie d'Alzheimer est la cause de 60% de tous les cas de démence aux U.S.A. (KATZMAN et Coll., 1986). La démence aiguë passe en fréquence de moins de 1% dans la population de 60 à 70 ans à plus de 15% à l'âge de 85 ans. Les estimations du coût de cette maladie aux Etats-Unis varient de 10 à 50 milliards de dollars par an. La maladie d'Alzheimer est le plus important problème médical non résolu du monde occidental. (McGEER, 1984).

\* - Atteintes du système nerveux central.

\*\* - Niveau cellulaire.

Anatomiquement, les démences de type Alzheimer se caractérisent par :

- Une atrophie corticale
- Une dégénérescence neurofibrillaire
- Des plaques séniles
- Une dégénération granulo vacuolaire

L'atrophie corticale est un processus normal de la sénescence. Elle concerne l'ensemble du cortex et est associée à une rétraction de la substance blanche. Alors que chez le sujet jeune le cerveau occupe 92% du volume endo-crânien, chez le sujet âgé, 83% seulement de ce volume sont occupés.

La diminution du nombre de neurones varie de 25% dans les zones de projection, à 50% dans les zones d'association. Dans la maladie d'Alzheimer, la perte neuronale est beaucoup plus importante et elle concerne les neurones de grande taille.

TAGLIAVINI et PILLERI (1983) étudient le noyau basal de Meynert entre autres chez neuf patients atteints de la maladie d'Alzheimer. L'étude histopathologique est suivie par une analyse quantitative de la population magnocellulaire des neurones et par la détermination de leur volume nucléaire. Il y a perte de 44 à 76% des neurones, en corrélation négative avec l'âge du sujet au début de la maladie et l'âge de la mort du sujet, d'autre part. Des cellules survivantes, beaucoup contiennent des fibrilles et dans 3 cas, des plaques de sénilité. Le volume nucléolaire des neurones de grandes dimensions est significativement réduit et le pourcentage de réduction est corrélé avec le pourcentage de perte cellulaire.

Parallèlement à cette disparition, les astrocytes fibreux se multiplient (gliose fibrillaire).

MEIER-RUGE et Coll. (1983) décrivent une atrophie globale du cortex cérébral. Dans la maladie d'Alzheimer, il existe en effet, par rapport aux témoins de même âge, une diminution de la taille des péricaryons neuroniques, au niveau du cortex cérébral (de -25 à -46%). Le volume des capillaires montre un accroissement de 40% au niveau du cortex cérébral. On note également, une augmentation de la longueur des capillaires et une diminution des distances intercapillaires. Mais le diamètre des capillaires n'est pas modifié.

D'autre part, on peut également observer une diminution du métabolisme du glucose, au niveau cortical, au cours de la maladie d'Alzheimer. L'utilisation du glucose est diminué de 49% chez les sujets atteints. Cette diminution est associée à une perte progressive des fonctions intellectuelles (FOSTER et Coll., 1984 et CHASE et Coll. (1984).

Au cours de la maladie d'Alzheimer, on peut également

observer une diminution du flux sanguin cérébral qui est corrélée à la dégradation comportementale des malades (BARCLAY et Coll., 1984). Ce phénomène est probablement dû à l'atrophie corticale. Dans la maladie d'Alzheimer, l'étude de la circulation sanguine cérébrale et du métabolisme oxydatif, indique que le principal dommage biologique est une réduction marquée du métabolisme du glucose (HOYER, 1986).

Les systèmes de neurones identifiés comme étant touchés par la maladie d'Alzheimer (et la démence parkinsonnienne) correspondent à ceux identifiés comme étant associés au système réticulaire activateur. On assiste à l'apparition d'une dégénérescence neurofibrillaire avec la présence au sein du cytoplasme et des prolongements des neurones de faisceaux de neurofibrilles (neurofibrillary tangles = NFT). Ces faisceaux très argentophiles apparaissent en microscopie électronique comme constitués de paires de filaments associés en hélice (= PHF).

PROBST et Coll.(1982) ont montré qu'il existe deux types de faisceaux neurofibrillaires de type Alzheimer, découverts dans les cellules de l'hippocampe. Outre les classiques faisceaux en forme de flamme intraneuronaux, il existe des faisceaux moins compacts représentant les restes extracellulaires des neurones détruits.

L'origine des PHF reste hypothétique. PERRY et Coll. (1985) établissent que les PHF contiennent des séquences provenant des neurofilaments et des protéines associées aux microtubules ainsi que des séquences spécifiques des PHF. Ainsi, les PHF seraient une structure hétérogène dérivant, au moins pour une partie, des composants cytosquelettiques des neurones normaux.

DELACOURTE et DEFOSSEZ (1986) utilisent un antisérum anti PHF sur des coupes de néocortex et d'hippocampe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, ils montrent que cet antisérum marque spécifiquement une protéine de poids moléculaire bas, associée aux microtubules (protéines TAU impliquées dans les processus d'assemblage des microtubules). Il semblerait que des agrégats anormaux de protéines TAU formeraient les fibrilles amyloïdes PHF. BONHAUS et Coll. (1980) ont montré que l'aluminium inhibe la formation des microtubules à 0,1 mM. Ceci approche les concentrations trouvées dans le cerveau de patients atteints d'une démence progressive. Or, l'intégrité des microtubules est nécessaire au bon fonctionnement des neurones. Si les microtubules neuronaux sont altérés, alors, le transport des neurotransmetteurs l'est également.

Les plaques séniles (ou neuritiques) sont des structures sphériques distinctes des neurones, disséminées dans le neuropile. Les plaques correspondent à la coalescence de prolongements neuronaux et de neurones, en voie de dégénération.

PROBST et Coll. en 1983, montrent que les axones collatéraux de certains neurones sont richement ramifiés quand ils entrent dans les plaques neuritiques.

McDUFF et SUMI (1985) observent chez 28 patients atteints, des plaques séniles et des faisceaux fibrillaires dans le thalamus de 25 patients, dans l'hypothalamus de 22 patients et dans les corps mamillaires de 27 patients. La sévérité de ces lésions n'est pas liée à la durée de la démence.

RASOOL et Coll. (1986) font remarquer que la relation entre les deux anomalies principales de la maladie d'Alzheimer (apparition des faisceaux neurofibrillaires et des plaques séniles et perte de l'activité acétylcholinergique corticale pour cause de dysfonction des neurones du système cholinergique) n'est pas encore résolue. Cependant, ils montrent que la dysfonction et la mortalité des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert sont associées avec la formation des neurofibrilles. Beaucoup de neurones non cholinergiques du cerveau basal antérieur présentent également des neurofibrilles.

La dégénération granulo-vacuolaire représente, comme la dégénération neurofibrillaire, un changement intracellulaire caractéristique des neurones des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (DeBONI et CRAPPER McLACHLAN, 1980).

#### \*\* - Neurotransmetteurs.

Un certain nombre de systèmes semblent sélectivement touchés par la maladie d'Alzheimer. L'atteinte des systèmes cholinergiques en particulier, qui semblent impliqués étroitement dans les processus de mémorisation (SITARAM, 1984), pourraient être à la base des pertes de mémoire régulièrement constatées dans cette affection.

D'après BERGER (1984), trois catégories de neuro-médiateurs paraissent atteints à des degrés divers : systèmes cholinergiques, aminergiques et peptidiques, dans cinq systèmes anatomiques électivement lésés : inno-mino-cortico-amygdalien et septo-hippocampique (cholinergiques), système coeruleo-cortical (noradrénergique) et ponto-cortical (sérotoninergique), systèmes corticaux à somatostatine et substance P (peptidiques).

QUIRION et Coll. (1986) ont étudié les déficits au niveau des neurotransmetteurs et des récepteurs dans la démence sénile de type Alzheimer. L'acétylcholine est le plus étudié. Son enzyme de synthèse est la cholineacétyltransférase (ChAT) et celui intervenant dans sa dégradation est l'acétylcholinestérase (AChE). Il est maintenant reconnu que l'activité de l'enzyme cholineacétyltransférase (ChAT) est très diminuée dans les différentes régions du cerveau incluant le cortex frontal et temporal, l'hippocampe et le noyau basal de Meynert (nbM) dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, la même année, ETIENNE et Coll. décrivent le cas de malades dont 50% ont une activité ChAT corticale fortement réduite, alors que celle du nbM reste normale. CANDY et Coll. (1983) ont montré que l'activité de la ChAT est davantage réduite dans le noyau basal de Meynert (90%) que dans les péricaryons cholinergiques (35%).

NAGAI et Coll. (1983) montrent une perte de plus de 50% de ChAT des neurones dans la substantia innominata dans les cas de maladie d'Alzheimer, ce qui n'est pas le cas dans le putamen. La même année, BIRD et Coll. montrent que l'activité de la ChAT est significativement moins élevée dans le cortex frontal, temporal,

l'hippocampe et le cervelet, chez les sujets atteints d'une maladie d'Alzheimer précoce; et uniquement dans l'hippocampe chez les sujets atteints d'une maladie d'Alzheimer tardive.

KOSHIMURA et Coll. (1986) font apparaître une réduction de l'enzyme ChAT dans toutes les zones corticales, dans cinq cas de maladie d'Alzheimer par rapport à six contrôles de même âge. NORDBERG et Coll. (1983) avaient montré l'existence d'un mécanisme de compensation au niveau du mécanisme des récepteurs muscariniques hippocampaux en réponse aux modifications de l'activité présynaptique cholinergique. Il s'installe une corrélation négative entre l'activité de la ChAT et le nombre de récepteurs de type muscarinique dans la maladie d'Alzheimer.

En 1984, SOININEN et Coll. (1984) montrent une corrélation entre la sévérité de la démence et la réduction de l'activité de l'Acétylcholinestérase (AChE) dans le liquide cébrospinal. Toutefois, DEUTSCH et Coll. (1983) et ELBLE et Coll. (1987) n'ont pas trouvé de modification de l'activité de l'AChE dans le liquide cébrospinal de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, par rapport aux individus Contrôles de même âge. Il y a là une contradiction qui empêche de considérer l'activité de l'AChE comme un marqueur de la maladie.

Dans la maladie d'Alzheimer, WHITEHOUSE et Coll. (1982) ont montré une forte réduction des marqueurs présynaptiques des neurones cholinergiques du cortex cérébral, associée aux fonctions corticales.

En 1986, la même équipe a utilisé (H3)ACh et (H3)nicotine pour marquer les sites de fixation nicotiques cholinergiques corticaux de patients décédés de la maladie d'Alzheimer. Ils ont également pu montrer une perte importante des récepteurs nicotiques.

PARENT et Coll. (1984) suggèrent que l'activité de l'AChE n'étant pas altérée au niveau des noyaux de grande dimension du néocortex, les noyaux intrinsèques du néocortex, en contraste avec ceux du nbM, ne sont pas affectés par la maladie d'Alzheimer.

CANDY et Coll. (1983) ont montré que l'activité histochimique de l'AChE est réduite dans le noyau des neurones et absente du néocortex dans la maladie d'Alzheimer. Ces anomalies seraient en relation avec une dégénérescence primaire des axones cholinergiques projetant vers le cortex et une perte secondaire du péricaryon du noyau subcortical.

NAKANO et Coll. (1986) ont étudié l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) du liquide cébrospinal (CSF) de sujets contrôles par rapport à celle de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette activité augmente avec l'âge chez les sujets normaux, mais cette augmentation est plus faible chez les sujets atteints.

Les travaux de MOHR et Coll. (1986) ont prouvé la diminution du nombre de neurones gabaergiques chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, ces auteurs ont montré qu'une stimulation des fonctions synaptiques gabaergiques n'a aucun effet thérapeutique sur la démence de type Alzheimer. ZIMMER et Coll. (1984) ont montré une baisse d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le liquide cébrospinal et dans le cortex, ainsi qu'une baisse de l'activité de l'acide glutamique décarboxylase. Dix ans auparavant, BOWEN et Coll. (1974) avaient montré une diminution de l'activité de la L-dopa décarboxylase. Tous ces enzymes interviennent dans la

synthèse des neurotransmetteurs dopa et gaba.

MOURADIAN et Coll. (1986) ont pratiqué des autopsies sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils ont trouvé des anomalies concernant plusieurs neurotransmetteurs, y compris les neuropeptides. En particulier, ils ont pu montrer une diminution du corticotropin-releasing factor (CRF) dans le fluide spinal. Le CRF joue probablement un rôle important dans cette maladie.

SERBY et Coll. (1984) ont étudié les taux de somatostatine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson ou d'autres troubles neurologiques. Les mesures trouvées dans le CSF des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer sont significativement inférieures à celles de tous les autres sujets.

BEAL et Coll. (1985) ont montré que les concentrations des récepteurs de somatostatine du cortex frontal et temporal sont réduites d'environ 50% chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux valeurs contrôles. Dans l'hippocampe, on trouve une réduction d'environ 40%.

La monoamine oxydase B (MAO-B) est une enzyme localisée dans les tissus extraneuronaux et augmente chez les sujets d'âge avancé et d'avantage encore chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Ceci reflète l'accroissement du phénomène de gliose.

#### \* - Hypothèses concernant le déclenchement de la maladie d'Alzheimer.

Cinq hypothèses ont été avancées pour expliquer le déclenchement de la maladie d'Alzheimer :

- hypothèse génétique.
- hypothèse virale.
- hypothèse "aluminique".
- hypothèse basée sur une malnutrition.
- hypothèse basée sur un mauvais fonctionnement de la barrière hémocéphalique.

#### \*\* - Hypothèse génétique.

Plusieurs groupes de chercheurs ont pu montrer qu'au moins dans certains cas, il s'agit d'une maladie héréditaire. Ils ont mis en évidence une anomalie d'une région du chromosome 21, anomalie transmise de façon héréditaire dans des familles où les premiers signes de la maladie apparaissent de façon précoce, avant 50 ans. (St GEORGES HYSLOP et Coll. , 1987 cité par LECOCQ (1987)).

Depuis longtemps, les chercheurs soupçonnaient une anomalie quelconque au niveau du chromosome 21 car les malades atteints de mongolisme (trisomie 21), présentent à partir de 30 ans une dégénérescence du cerveau voisine de celle observée dans la maladie d'Alzheimer.

A l'autopsie d'un malade ayant été atteint de la maladie

d'Alzheimer, on peut observer des plaques séniles et des neurofibrilles. Certaines de ces structures, constituées de fibres insolubles, peuvent être colorées de la même façon que le sont certains sucres et sont appelées pour cette raison "dépôts amyloïdes".

Certains chercheurs se sont demandés si ces dépôts amyloïdes étaient la cause, la conséquence ou simplement un "marqueur" de la maladie d'Alzheimer. Ils ont isolé et purifié les protéines de ces structures et ont cherché le gène responsable de leur synthèse.

TANZI et coll. (1987) ont démontré que le gène correspondant à la protéine amyloïde se trouve sur le chromosome 21.

MAS et Coll. (1987) ont écrit une revue sur l'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer. Si dans un petit nombre de familles, la maladie d'Alzheimer a les caractères d'une affection génétique (MASTERS, GAJDUSEK et GIBBS, 1981 et FONCIN, SALMON, SUPINO-VITERBO et Coll., 1985 ; cités par MAS et Coll.), la plupart des cas de cette maladie semble apparaître de façon sporadique. D'après les études antérieures, il a été démontré qu'il existe une augmentation du risque de survenue d'une démence chez les individus ayant des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. De plus, BARTUS, dans sa revue des mois de novembre et décembre 1986, sur les points controversés de la maladie d'Alzheimer, fait remarquer que ce domaine génétique est encore à ses débuts. Il se heurte à des difficultés de diagnostic exact, de disponibilité des arbres généalogiques des familles et de l'existence très probable de facteurs de risques non génétiques.

Cependant, très récemment, DAVID et Coll. (1987) concluent à la suite de leurs travaux (recherche d'une liaison entre la maladie d'Alzheimer et la sonde génomique GMG 21 S3 situé sur le bras long du chromosome 21, entreprise dans une famille calabraise où la maladie se transmet selon le mode autosomique dominant) concluent à l'inexistence de liaison entre la maladie d'Alzheimer et le marqueur étudié.

Depuis l'année 1987, des équipes américaines et européennes mettent en doute la liaison entre la maladie et une anomalie du chromosome 21. En effet, il n'a pu être mis en évidence chez un certain nombre de malades, la présence du gène amyloïde en excès sur le chromosome 21. Ainsi, les dépôts amyloïdes semblent être bien plus l'une des conséquences de la maladie que sa cause. Ces travaux vont donc à l'encontre de la première série d'études effectuée à ce sujet.

#### **\*\* - Hypothèse virale.**

TERRY (1983) fait référence à une expérience effectuée il y a quelques années, dans laquelle l'innoculation d'un genre particulier de l'agent "Scrapie" à des souris génétiquement sélectionnées, déclenche une encéphalopathie accompagnée de plaques séniles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

#### **\*\* - Hypothèse "aluminique".**

Au cours de la maladie d'Alzheimer, apparaissent des NFT et des plaques séniles, associées à des déficits de l'activité de l'AChE et de la ChAT (voir chapitre "atteintes du système nerveux central au

niveau cellulaire). Un certain nombre d'auteurs soupçonnent un rapport entre l'aluminium et cette pathologie. Mais le problème est complexe car il s'agit tout d'abord de distinguer la démence sénile de type Alzheimer des démences non de type Alzheimer ainsi que la démence sénile de type Alzheimer de la sénilité non pathologique.

CRAPPER et Coll. (1980) observent une augmentation des taux d'aluminium dans le cerveau avec l'âge, associée à une augmentation du rapport Al/ADN.

McDERMOTT et Coll. (1977) signalent qu'il n'y a pas de corrélation entre les teneurs élevées d'aluminium que l'on peut trouver dans les cerveaux, et la maladie d'Alzheimer. Ces taux élevés sont plutôt liés à l'âge. Toutefois, KRISHNAN et Coll. (1987) trouvent de fortes concentrations d'aluminium dans les régions cervicales humaines touchées par les formations neurofibrillaires, concentrations en rapport avec celles trouvées chez les animaux d'expérience, chez lesquels on a induit une dégénérescence neurofibrillaire par injection cérébrale d'aluminium. Mais ces auteurs précisent que si certains travaux ne peuvent mettre en évidence de fortes concentrations d'aluminium dans les échantillons cérébraux provenant de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, cela est probablement dû aux difficultés de procédure d'analyse.

Il existe donc bien un rapport entre aluminium et formations pathologiques de la maladie d'Alzheimer : Dans sa revue de 1986, KACHATURIAN fait remarquer que aluminium et neurofibrilles sont localisés dans les mêmes neurones. D'autre part, l'aluminium forme des complexes avec l'ADN dont il altère la structure et les fonctions. Enfin, l'aluminium agit sur le cytosquelette en induisant une dégénérescence neurofibrillaire.

CANDY et Coll. (1986), par utilisation de microanalyse aux rayons X, montrent que l'aluminium se concentre dans la partie centrale des plaques séniles (de type Alzheimer, ou non).

PERL et PENDLEBURY (1986) présentent une revue des données disponibles suggérant que l'aluminium est associé à la maladie d'Alzheimer et plus spécifiquement, à la formation des enchevêtrements neurofibrillaires qui se développent au sein de certaines populations de neurones dans le cerveau des sujets atteints (détection d'aluminium intraneuronal (par microscopie électronique avec spectrométrie, à rayons X) avec formation de neurofibrilles dans les neurones de l'hippocampe de cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (PERL and BRODY, 1980)).

Ces constatations cliniques sont renforcées par toute une série de résultats expérimentaux portant sur l'induction de troubles neurologiques à divers niveaux (électrophysiologiques, structuraux, biochimiques (AchE et ChAT)).

CRAPPER (1973) décrivent les altérations de l'activité électrique à ondes lentes chez des lapins éveillés et mobiles, et des enregistrements unicellulaires chez des lapins anesthésiés, altérations dues à la dégénération neurofibrillaire induite par injections intracrânielles de chlorure d'aluminium. Dans le cortex cérébral apparaît une dégénération neurofibrillaire précoce, mais l'EEG est peu altéré par la NFD jusqu'à un stade avancé d'encéphalopathie. CRAPPER (1973) avaient déjà pu expérimentalement induire une dégénérescence neurofibrillaire par injection intracrânienne de chlorure d'aluminium chez le Chat. Les déclinés des fonctions nerveuses ressemblaient à celles observés dans la maladie

d'Alzheimer, chez les humains. L'aluminium peut donc induire des dégénérescences neurofibrillaires chez la plupart des mammifères évolués. Les concentrations d'aluminium trouvées dans certaines régions du cerveau approchent celles trouvées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

WISNIEWSKI et Coll. (1982) ont montré que la poussière d'aluminium injectée dans les cerveaux de lapins matures, provoque des modifications neurofibrillaires dans les neurones de la moelle épinière et du cerveau, similaires à celles produites par le chlorure d'aluminium, avec une topographie et des fréquences d'apparitions similaires. La différence majeure observée avec cette préparation est que plusieurs lapins survivent plusieurs semaines ou mois avant de présenter des troubles évidents. Le chlorure d'aluminium induit les mêmes effets, mais plus rapidement, deux à trois semaines après le traitement.

GHETTY (1979) a pu induire une dégénération neurofibrillaire chez des lapins, par injection intraoculaire ou intrathécale de Maytansine (MYT), reconnue pour son action antimitotique, et se liant à la tubuline, induisant une dépolymérisation des microtubules. La perte des microtubules est suivie chronologiquement par l'apparition des désordres neuronaux. En 1983, GHETTY et GAMBETTI ont comparé les neurofilaments induits par la MYT ou l'aluminium, et retrouvent les mêmes caractéristiques immunoréactives dans les deux cas. Néanmoins, la production des neurofilaments par ces deux substances s'effectue par deux processus différents : l'aluminium augmenterait la synthèse des sous-unités des neurofilaments ou entraverait leur transport; la MYT agirait en bloquant l'assemblage des microtubules.

Les NFT sont associées à des déficits prononcés de l'activité de la ChAT et de l'activité de l'AchE. YATES et Coll. (1980) administrent à des lapins AlCl<sub>3</sub> en injections intracisternales pendant 7 jours. Leurs résultats montrent la formation de NFT dans 90% des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière aux trois niveaux de section explorés. La concentration en aluminium augmente dans la substance grise de la moelle épinière mais ne varie pas dans le cortex frontal et le noyau caudé. L'activité de la ChAT est diminuée dans la substance grise de la moelle épinière ainsi que celle de l'AchE, bien que se ne soit pas significative. L'activité de la ChAT et l'AchE diminue dans le noyau du grand hypoglosse et reste constante dans le noyau du vague.

L'activité de l'AchE est augmentée dans le cortex frontal, donc l'apparition des NFT est associée à une augmentation des concentrations de l'aluminium et une diminution de l'activité de la AchT et de l'AchE; dans les régions résistantes (cortex frontal, noyau caudé et noyau du vague), les concentrations en aluminium n'augmentent pas, l'activité ChAT et AchE ne varie pas (sauf une augmentation de l'activité AchE pour le cortex frontal) et on n'assiste pas à une apparition de NFT. Les auteurs concluent qu'à partir d'un niveau critique de concentration d'aluminium (0,46  $\mu$ M/g de tissus) l'importance de l'induction des NFT est proportionnelle à la concentration en aluminium.

Afin de montrer s'il existe une relation entre l'apparition des neurofibrilles dégénératives des neurones cholinergiques et un déficit de la fonction cholinergique, KOSIC et Coll. (1978) ont développé un nouveau modèle de dégénération neurofibrillaire induite par l'aluminium, se rapportant à une myélopathie lombaire induite par

l'aluminium. Ce modèle est produit par microinjections d'AlCl<sub>3</sub> intramédullaires. Quatre semaines après les injections, les lapins traités présentent des lésions neurofilamenteuses extensives des neurones de grande et de petite dimension dans la moelle épinière lombaire, incluant une majorité de cellules de la corne antérieure. Ces animaux sont pourtant capables de survivre longtemps. La morphométrie des nerfs du tibial postérieur de ces lapins ne révèle pas de pertes significatives de fibres myélinisées. L'activité de la ChAT du nerf sciatique décroît de 39%. Ces auteurs en concluent que l'accumulation de neurofilaments induite par l'aluminium dans les péricaryons cholinergiques est associée à une réduction importante de l'activité de la ChAT dans les axones de ces cellules avec une possibilité compensatoire d'augmenter la vitesse de libération de l'enzyme. Dans le même ordre d'idée, BUGIANI et GHETTI (1982) ont montré après injection de poudre d'aluminium dans le liquide cérébrospinal de lapins matures une encéphalomyélopathie lente et progressive, décelée dans la matière grise cérébrale et dans la corne antérieure de la moelle épinière, accompagnée d'une atrophie musculaire.

MILLER et Coll. (1974) examinent l'effet chronique de l'aluminium sur le système nerveux central du Lapin et ses relations avec l'apparition de renflements axonaux (sphéroïdes) et d'amincissements dendritiques des neurones de la moelle épinière, en plus de l'accumulation de matériel neurofibrillaire dans le péricaryon. Les faisceaux neurofibrillaires sont présents dans les neurones corticaux et aucun renflement n'a été observé. Par contre, des amincissements des segments des dendrites proches des corps cellulaires affectés par les changements neurofibrillaires, ont pu être observés.

Il semble donc établi qu'il existe un rapport entre aluminium et formations neuropathologiques, étroitement lié aux enzymes du métabolisme de l'Acétylcholine (AchE et ChAT). En ce qui concerne ce dernier point, quelques expérimentations sont à signaler : PATOCKA (1971) a étudié l'influence de l'aluminium sur la AchE du plasma de Cheval et sur l'AchE d'érythrocytes de Boeuf. L'action activatrice de l'aluminium sur l'AchE dépend fortement de la concentration en NaCl. En son absence, son action est faible alors que NaCl seul a très peu d'influence sur l'activité de l'enzyme.

MILLER et LEVINE (1974) ont travaillé avec des cellules de neuroblastome de Souris en culture, capables de différenciation morphologique et biochimique, exposées à du phosphate d'aluminium. Après six jours d'exposition, ils ont pu observer une accumulation abondante de neurofilaments de 100 Å. Ces mêmes auteurs ont pu constater par ailleurs que l'activité de l'AchE est réduite d'une façon significative (environ 30%).

CORWIN et Coll. (1985), SERBY (1986) ont étudié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson. Ceux-ci présentent un déficit de la reconnaissance olfactive, par rapport aux sujets atteints de démence éthylique, d'éthylisme sans démence, de sujets d'âge moyen ou d'âge avancé. De plus, ce déficit olfactif est associé à des déficits de la compréhension verbale.

SERBY (1986) insiste sur la partie technique de ces observations. Cependant, il note que s'il existe un grand nombre de preuves de l'intervention des neurones cholinergiques dans le fonctionnement de l'olfaction, l'expérimentation dans ce domaine n'est

pas suffisamment avancée. Néanmoins, il suggère que la démence de type Alzheimer présente une composante olfactive sous forme d'un déficit de cette fonction, dû essentiellement à un déficit du système cholinergique.

ROBERTS (1986) pense que les facteurs génétiques participant au déclenchement de la maladie d'Alzheimer, entrent en interaction avec les changements dus au vieillissement de la protection de l'épithélium olfactif du nez, ce qui facilite un éventuel transport des poussières d'aluminium en suspension dans l'air, jusque dans le cerveau, par les nerfs olfactifs.

SHORE et WYATT (1982) font remarquer que l'aluminium est impliqué dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer et que des interventions visant à éviter la neurotoxicité de l'aluminium et la détérioration clinique ont été proposées. Il est cependant nécessaire de tester l'efficacité des substances "anti-aluminiques". Certaines thérapies font appel au praxilène, à des analogues de la vasopressine, le piracétam, la fraction 4-10 de l'hormone adrénocorticotropique et différentes substances qui accroissent la neurotransmission d'acétylcholine. Cependant, ces substances ne modifient pas le cours de la maladie. L'aluminium est fixé à l'ADN nucléaire et n'est pas facilement délogé par ces substances dont la plupart ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Cependant, l'excrétion rénale de l'aluminium est facilitée.

#### En conclusion,

Puisque l'aluminium se trouve en grande quantité dans les formations pathologiques de la maladie d'Alzheimer et qu'expérimentalement on peut induire chez l'animal des figures pathologiques analogues à celles de la maladie d'Alzheimer (dégénérescences neurofibrillaires et plaques séniles), il se pourrait qu'une intoxication cumulative par aluminium soit à la base d'une évolution vers la maladie d'Alzheimer.

Toutefois cette hypothèse n'est pas exhaustive de celles décrites précédemment, car il se pourrait que la richesse du milieu extérieur en aluminium, associée à une situation favorable relative aux hypothèses précédentes, fasse évoluer le sujet vers la démence sénile de type Alzheimer.

Notre travail relève partiellement de cette hypothèse. Mais au lieu d'étudier l'intoxication cumulative de longue durée chez le Rat, nous nous sommes placés dans une optique de tératogénèse comportementale. Pour cela, nous avons pratiqué des intoxications précoces par aluminium (in utero ou avant la sevrage) et étudié les répercussions de ces intoxications précoces sur l'évolution des rats au cours de leur développement, ce terme étant pris au sens large et incluant un certain vieillissement (jusqu'à un an dans la dernière série expérimentale).

**\*\* - Hypothèse de la malnutrition.**

ABALAN (1984) propose une hypothèse étiologique sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer, basée sur une malnutrition accompagnée ou non d'une mauvaise absorption. Cette hypothèse peut expliquer un certain nombre de données cliniques, anatomiques et biochimiques de cette maladie.

**\*\* - Hypothèse basée sur un mauvais fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique.**

KATZMAN (1986) fait remarquer qu'il existe probablement un problème au niveau de la barrière hémato-encéphalique qui occasionnerait le passage d'une protéine spécifique amyloïde dans le parenchyme adjacent et par conséquent, la formation de plaques neuritiques. Cette hypothèse est en accord avec les travaux de WISNIEWSKI et KOZLOWSKI (1982). Ce mauvais fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique pourrait entraîner une accumulation de produits toxiques dans le cerveau, dont les métaux.

Cependant, BANKS et KASTIN (1985) montrent qu'en fait, l'aluminium peut lui-même affecter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique des rats, pour de petits peptides. En 1985, ces mêmes auteurs ont pu montrer que l'aluminium augmente la perméabilité des membranes de la barrière pour les matériaux lipophiles et augmente aussi le transport par médiateur, mais ne disloque pas la barrière et n'augmente pas son "manque d'étanchéité". SHLAGETER et Coll. (1987) n'ont pu mettre en évidence de rupture de la barrière chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

**D - Etude expérimentale des changements comportementaux induits par l'aluminium.**

Peu de travaux ont été effectués quant à l'impact de l'aluminium sur le comportement et les capacités d'apprentissage des animaux.

Des solutions de chlorure d'aluminium en injection intracrânienne chez le Chat, provoquent l'apparition d'une encéphalopathie progressive, associée à un nombre croissant de

neurofilaments (CRAPPER, 1973), et à une perte de neurotubules. L'aluminium induit des dégénérescences neurofibrillaires, notamment dans l'hippocampe, le cortex entorhinal et le néocortex. Cette DNF endommagerait les capacités d'apprentissage de l'animal traité dans des situations de mémorisation à court terme et dans des conditions d'évitement (CRAPPER et DALTON, 1973). Cependant, l'activité électrique du cerveau reste inchangée, par conséquent,  $AlCl_3$  perturbe un mécanisme important, autre qu'électrique, intervenant dans les capacités d'apprentissage et de mémoire. Ces auteurs montrent en outre que la densité de microtubules dans la région de DNF est profondément réduite, ce qui perturbe le flux dendroplasmique et conduit à l'hypothèse que la translocation des agents actifs synaptiques par le flux cytoplasmique est un facteur d'apprentissage. Ils en déduisent que  $AlCl_3$  induisant une DNF est un modèle d'étude du processus de démence humaine.

Cependant, à des concentrations de 5 à 6 fois celles que l'on trouve dans le cerveau des chats, les rats montrent une perte de poids et un déficit des capacités d'apprentissage immédiatement après injection intracrânienne (CRAPPER, 1973). Mais KING et Coll. (1975) n'ont pu développer chez le Rat de DNF ou de déficits chroniques dans leur capacité d'apprentissage, démontrée par des tests d'acquisition en conditionnement d'évitement (KING et Coll., 1975). Toutefois, en 1987, LIPMAN et Coll. obtiennent une encéphalopathie progressive chez le Rat, par injection intracérébroventriculaire de tartrate d'aluminium. Ce résultat n'a pas été possible par injection de tartrate de sodium.

RABE et Coll. (1982) administrent du chlorure d'aluminium en injection intracrânienne à des lapins immatures. Ils observent une perte significative des capacités d'apprentissage de ces animaux traités, dans un test de labyrinthe aquatique.

KLATZO et Coll. (1965) réussit à induire expérimentalement chez des lapins, une DNF par injection intracrânienne de suspension de phosphate d'aluminium. De la poussière d'aluminium injectée dans les cerveaux de lapins matures provoque des variations neurofibrillaires dans les neurones de la moelle épinière et du cerveau, similaires à celles produites par le chlorure d'aluminium avec une topographie et des fréquences d'apparition similaires. Toutefois, l'impact de ces poussières est moins rapide (plusieurs semaines sinon plusieurs mois) que celui du chlorure d'aluminium (2 ou 3 semaines) et pourrait être évité puisqu'un certain nombre de lapins survivent sans symptômes apparents.

YOKEL (1985) et PETIT et Coll. (1985) ont exposé des lapins au lactate d'aluminium et au tartrate d'aluminium respectivement. YOKEL injecte aux animaux en gestation 0, 25, 100, ou 400  $\mu$ moles d'aluminium par kilo et par injection (sous cutanée), entre le deuxième et le vingt-septième jour de gestation. Ils concluent de ces expériences que l'aluminium s'accumule dans les foetus et peut avoir des effets retardés pouvant être bénéfiques ou mauvais selon que les concentrations d'aluminium sont faibles ou fortes, dans les réflexes d'apprentissage. Toutefois, l'action de l'aluminium administré à des femelles en lactation, sur les jeunes, est pratiquement inexistante car l'aluminium se trouve en quantité trop faible dans le lait maternel (YOKEL et McNAMARA, 1985). Des intoxications de lapins immatures ou de lapins venant de naître, par injections de lactate d'aluminium, montrent que le Lapin immature est plus sensible à la

toxicité de l'aluminium sur le squelette, et le Lapin adulte (YOKEL, 1983), à la toxicité comportementale de l'aluminium, car les jeunes lapins ayant survécu au traitement, ne présentent que peu de déficits comportementaux (YOKEL, 1987).

PETIT et Coll. ont injecté du tartrate d'aluminium dans le ventricule latéral droit de lapins âgés de deux jours. Les animaux sont testés au conditionnement d'évitement actif au jour 12 et retestés un jour plus tard. Quand la dose d'aluminium augmente, on obtient des résultats significativement inférieurs à ceux des témoins, jusqu'à ce que la dose soit mortelle.

COMMISSARIS et Coll. (1982) effectuent des travaux sur des rats adultes traités oralement par  $AlCl_3$  (10,2% du régime alimentaire) et recevant de l'hormone parathyroïdienne en injections sous-cutanées. Les performances aux tests (performances au "rotarod", boîtes à évitement passif, activité locomotrice) sont inférieures chez les animaux traités par  $AlCl_3$ , par rapport aux témoins. L'hormone parathyroïdienne administrée seule semble augmenter les capacités comportementales aux tests mais sa combinaison avec  $AlCl_3$ , au contraire, réduit les déficits comportementaux où les augmente en fonction de la durée du traitement.

#### E - But du travail.

La majorité des travaux relatifs à l'impact de l'Aluminium sur l'organisme vivant sont en fait des observations de type clinique réalisées sur des sujets humains, exposés d'une façon anormale à ce métal. Ces observations, si elles apportent un grand nombre de précisions dans la description de la pathologie induite, laissent le plus souvent de côté les mécanismes impliqués dans la réalisation de cette pathologie.

Ces mécanismes ne peuvent être étudiés que dans le cadre d'études expérimentales réalisées sur l'animal de laboratoire.

A partir de 1976, le nombre de travaux de ce type est allé croissant. Mais l'étude des thèmes abordés fait apparaître que l'aspect ontogénétique est très négligé. De plus, les modes d'intoxication sont le plus souvent différents de ce qui se produit dans les conditions habituelles : l'effet sur le système nerveux est le plus souvent étudié au moyen d'injections intracrâniennes de sels d'aluminium.

Un problème important qui reste à l'heure actuelle non résolu, est l'effet éventuel d'intoxication précoce par l'aluminium par le biais ou non, d'une intoxication maternelle. Or, les effets d'une intoxication très précoce peuvent être radicalement différents de ceux d'une intoxication réalisée à l'âge adulte.

Chez l'adulte, la barrière hémocéphalique est mature, il n'en va pas de même chez le fœtus, chez lequel il y a de fortes chances pour que l'aluminium puisse passer plus facilement que chez l'adulte.

Il se pourrait aussi que la toxicité de l'aluminium soit annulée à la naissance ou au contraire, se manifeste au cours du

développement de l'enfant. Il se pourrait aussi que sa toxicité se manifeste à plus long terme.

Ces considérations nous ont conduit à deux types d'évaluation : les effets de l'administration orale de l'aluminium sous forme de sels inorganiques (chlorure d'aluminium) ou de sels organiques (lactate d'aluminium) à la rate pendant la gestation, sur le développement neuromoteur des jeunes, ainsi que les effets de l'intoxication des jeunes durant la période initiale de la vie post-natale, avant le sevrage.

**MATERIEL  
ET  
METHODES**

## II - MATERIEL ET METHODES

### A - Animaux

Les expériences sont effectuées sur des rates albinos de souche Wistar non consanguine, provenant à l'origine du centre d'élevage IFFA-CREDO (l'Arbresle, France). Ces animaux sont placés dans une salle d'élevage dont la température est maintenue à 22-23°C. Cette salle est soumise à un cycle de lumière inversé. Pendant la période obscure (12h-24h), des lumières rouges s'allument. Les cages utilisées sont des cages standard grillagées (27x42x20 cm). La nourriture provient de chez Extralabo (Provins, France).

### B - Traitement et plan expérimental

#### 1 - Traitement des femelles en gestation

Afin de comparer les effets respectifs de l'aluminium sous forme de sel organique et inorganique, on utilise le chlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ) et le lactate d'aluminium ( $Al(CH_3CHOHCOO)_3$ ), tous deux solubles dans l'eau.

Le protocole expérimental utilisé en définitif a été conçu à partir de trois séries expérimentales préliminaires.

Premier essai : Traitement par l'intermédiaire de l'eau de boisson.

La dose quotidienne de chlorure d'aluminium est administrée oralement. On a tenté de traiter les rates pendant la période de lactation, s'étendant du premier jour après la mise bas, au 21<sup>ème</sup> jour, jour de sevrage des portées.

Le chlorure d'aluminium étant un sel soluble, le plus simple était de le dissoudre dans l'eau de boisson, avec de la saccharine pour atténuer le goût amer de l'aluminium.

Protocole : A six heures, mise en place d'un biberon contenant la dose à administrer. L'eau de boisson doit être en quantité suffisamment petite pour qu'à 18 heures l'animal ait tout bu. A 18 heures, mise en place d'un biberon contenant de l'eau normale, pour éviter les problèmes de déshydratation.

Résultat : Premier jour : Aucune des rates n'a bu la moitié de son eau aluminisée. A 18 heures, toutes buvaient avidement. Les rates ont appris à attendre 18 heures pour boire, et ceci en un jour. Les rates

témoins ont bu leur eau pendant la journée.

Deuxième essai : Méthode de gavage :

Protocole : Soit le jour 0, jour de naissance de la portée. Le gavage se fait à partir du jour 1, tous les jours, jusqu'au jour 21. Le sel est dissout dans un volume donné d'eau. Une certaine quantité de cette solution est administrée par gavage en fonction du poids de l'animal, les deux rates témoins recevant 1ml d'eau.

Résultat : Sur les 12 rates traitées, 4 sont mortes au bout du 2ème gavage, 3 au bout du 3ème et une au bout du 4ème. Le traitement des quatre rates restantes a été stoppé. Les deux rates témoins sont restées vivantes. Une rapide dissection des rates mortes montre des viscères extrêmement gonflés. La dose de 160mg/kg est donc mortelle quand elle est administrée par gavage.

Troisième essai : Mélange de la solution de chlorure d'aluminium avec de la poudre de croquettes.

Sur les quatre rates ayant survécu, le traitement est poursuivi en leur administrant la dose quotidienne, mélangée à de la poudre de croquettes, ainsi qu'à de l'huile végétale (à raison de 10ml d'huile pour 30 grammes de croquettes).

Mais un problème se posait : il fallait être sûr que les rates prenaient chaque jour leur dose.

Protocole : A 6 heures, un peu de pâte de croquettes est placé dans une verrine et est mélangée à la dose. A 18 heures, les rates ont tout mangé, on leur donne de la pâte sans aluminium, ad libitum jusqu'au lendemain 6 heures, on pèse alors ce que les rates ont mangé, ou bien, selon ce qu'elles ont mangé la veille, on leur donne la même quantité ou un peu plus si elles n'ont rien laissé, mélangée à la dose .

Résultat : Il semble que la nourriture masque le goût amer du sel d'aluminium, à condition cependant qu'elle soit en quantité suffisante.

Conclusion : L'apprentissage rapide du rat en ce qui concerne l'eau de boisson, les problèmes de mortalité dus à la méthode de gavage et le stress occasionné par cette méthode qui peut provoquer des perturbations sur le développement du jeune rat sont les causes de l'abandon de ces techniques. De plus, les petits mangent avec leur mère à partir du 16ème jour environ, sans qu'on puisse les séparer de la femelle. Par conséquent, un traitement pendant la gestation a été adopté, pour le chlorure d'aluminium comme pour le lactate.

Pour des raisons d'effectifs trop élevés, les différentes doses d'aluminium sous forme de chlorure ou de lactate ont été étudiées en 4 expérimentations différentes. Néanmoins, dans chacune d'entre elles, un lot témoin a été constitué par rapport auquel sont faites les analyses statistiques.

Traitement pendant la gestation :

SEL :	DOSES :	EFFECTIF FEMELLES:	NOMBRE DE JEUNES A LA NAISSANCE :
AlCl <sub>3</sub>	Témoins	13	127
du 8ème jour	160 mg/kg	13	137
de gestation	200 mg/kg	10	109
--> parturition			
AlCl <sub>3</sub>	Témoins	12	87
du 1er jour	100 mg/kg	12	131
de gestation	300 mg/kg	14	119
--> parturition			
AlCl <sub>3</sub>	Témoins	12	101
du 1er jour	300 mg/kg	12	139
de gestation	400 mg/kg	8	102
-->parturition			
Al(CH <sub>3</sub> CHOHCOO) <sub>3</sub>	Témoins	8	64
du 1er jour	100 mg/kg	7	70
de gestation	200 mg/kg	10	103
-->parturition	400 mg/kg	6	62

Les différences d'effectifs sont dus au fait que certaines femelles n'ont pas été fécondées ou ont été éliminées à cause d'un comportement aberrant quelconque. Les lots témoins sont constitués de rats ne recevant que la pâte de croquettes.

Les résultats seront présentés série expérimentale par série expérimentale. Une tentative de synthèse sera faite à la fin.

Dans la première série expérimentale, le traitement des femelles en gestation s'effectue du 8ème jour de gestation à la parturition. Pour toutes les autres séries expérimentales, le traitement s'effectue du 1er jour de la gestation (déterminé par frottis vaginal 12 heures après présentation au mâle), jusqu'à la naissance des jeunes.

Bien que les doses aient été fixées au préalable, les doses réellement appliquées aux femelles sont susceptibles de varier légèrement, étant donné le protocole de traitement. Les tableaux suivants nous donnent les doses d'aluminium réellement ingérées par les rates.

Exemples de cotation de nid  
dans l'échelle de 0 à 4.

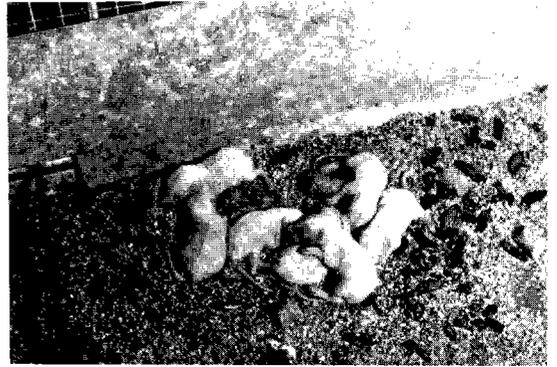


Photo 1 : Cotation 0 - Absence totale de nid.

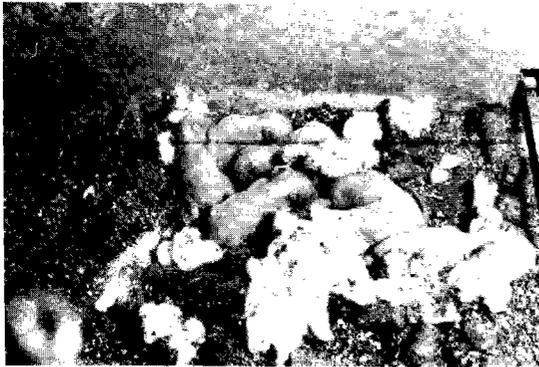


Photo 2 : Cotation 1 - Début de construction sans structure.



Photo 3 : Cotation 2 - Début de structure.

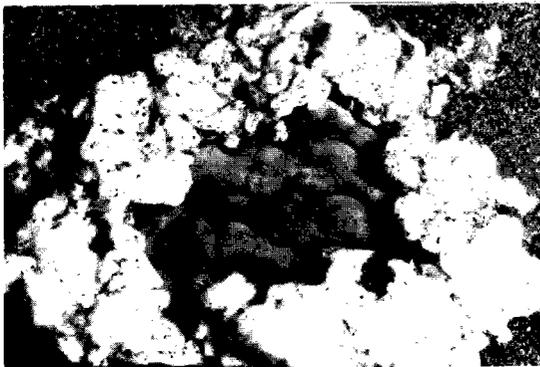


Photo 4 : Cotation 3 - Nid circulaire complet, sans "couverture" des jeunes.



Photo 5 : Cotation 4 - Nid circulaire complet, avec "couverture" des jeunes.

DOSES	Moyennes	Ecart-type
160 mg/kg	155,26	1,58
200 mg/kg	192,27	2,23

a -

DOSES	Moyennes	Ecart-type
300 mg/kg	297,36	2,71
400 mg/kg	398,55	2,58

c -

DOSES	Moyennes	Ecart-type
100 mg/kg	95,73	2,45
300 mg/kg	272,50	10,57

b -

DOSES	Moyennes	Ecart-type
100 mg/kg	96,26	2,75
200 mg/kg	194,55	2,88
400 mg/kg	378,35	14,11

d -

**TABLEAU 1** : Doses réellement ingérées par les rates en gestation.

a - b - et c - :  $AlCl_3$ d - :  $Al(CH_3CHOHCOO)_3$ 

Chaque femelle est pesée chaque jour, ainsi que la nourriture ingérée depuis la veille. Parallèlement, la prise de boisson a été également évaluée.

D'autre part, la qualité du comportement maternel a été étudiée pour la première série. Le Rat est une espèce nidicole à niveau de développement initial peu précoce, à l'opposé du Cobaye, par exemple. A sa naissance, le jeune rat est totalement dépendant de sa mère qui lui apporte non seulement la nourriture (allaitement), mais aussi, du moins dans un premier temps, tous les soins et la protection nécessaires à sa survie.

La qualité de ces soins maternels a une influence sur le développement des jeunes. DEVITERNE et DESOR (1982) montrent que dès le quatrième jour post-natal, les jeunes de femelles à "mauvais" comportement maternel ont un retard pondéral et moteur par rapport à ceux des femelles à "bon" comportement maternel.

Plusieurs activités essentielles de la mère seront quantifiées : - formation d'une construction protectrice : le nid  
- regroupement des jeunes dans le nid  
- présence et activité de la mère au nid

**Construction du nid** : le test de construction du nid a été appliqué aux femelles le premier, quatrième et neuvième jours post-parturition. La femelle a accès à vingt grammes de coton placés dans un présentoir à l'extérieur de la paroi grillagée de la cage. Au bout de vingt-quatre heures, le coton est à nouveau pesé et l'on détermine ainsi le poids de coton utilisé, puis on attribue au nid une cote dans une échelle de zéro à quatre, selon des critères précis.

Ramassage des jeunes : appelé encore retrieving, ce test s'effectue les deuxième, cinquième et neuvième jours. La mère est retirée de la cage ainsi que les jeunes dont cinq d'entre eux sont placés dans une enceinte annexe de la cage, accrochée à celle-ci. La femelle est alors remise dans la cage (il s'agit du temps zéro). Elle a libre accès à l'annexe qui est trop étroite pour lui permettre une position d'allaitement. Le temps est noté au moment de la prise de contact avec chaque jeune qu'elle ramène ensuite dans sa cage.

Présence avec les jeunes : la fréquence de la présence au nid de la mère s'évalue par vidéo. La caméra enregistre la situation topographique de la femelle dans la cage d'élevage et la qualité de contact avec les jeunes, de douze à vingt-quatre heures. (deuxième, cinquième et neuvième jours).

Ces tests n'ont été effectués que sur les femelles de la première série expérimentale. (voir résultats en annexe 1).

## 2 - Traitement post-natal des jeunes

Le sel d'aluminium utilisé est le lactate d'aluminium, soluble dans l'eau. Les animaux utilisés sont des rats issus de femelles de souche Wistar Albinos non consanguine, provenant à l'origine du centre d'élevage IFFA-CREDO.

La dose quotidienne est administrée oralement par gavage sous forme d'une solution dans de l'eau distillée, du 5ème au 14ème jours post-natals inclus. Les rats contrôles sont gavés à l'eau distillée uniquement. (volume maximum administré : 0,5 ml).

Les jeunes rats sont élevés dans une cage de plastique opaque, munie d'un couvercle grillagé (24/40/16 cm), par leur mère dont ils ne sont séparés que le temps de la manipulation expérimentale. Chaque portée est divisée en 4 lots d'effectifs aussi égaux que possible. A chaque lot est administrée une des 4 doses choisies. Chaque rat de la portée est tatoué au bleu d'Alizarine, selon un code déterminé. Les différences d'effectif sont dues au fait que les portées n'ont pas forcément un nombre de rats divisible par 4, et par crainte d'une forte mortalité pour les fortes doses, nous avons préféré leur distribuer les rats restant.

	Témoins	100 mg/kg	200 mg/kg	300 mg/kg	
	25	25	29	38	TABLEAU 2: Effectifs de départ dans la 5ème série expérimentale.
	jeunes	jeunes	jeunes	jeunes	

## C - Etude des jeunes

Les jeunes rats issus des femelles traitées pendant la gestation ou les jeunes rats gavés pendant la période de lactation, seront dénombrés tous les jours, afin d'évaluer pour les premiers, les effectifs des portées à la naissance et pour l'ensemble, la mortalité

post-natale.

Ces rats subiront des tests d'évaluation du développement neuro-moteur ainsi que des tests de capacité d'apprentissage.

#### a - Techniques statistiques

Pour les comparaisons d'ensemble, incluant les 4 lots expérimentaux, le test de KRUSKALL et WALLIS (non parametric one-way Analysis of Variance) (SIEGEL 1956), a été utilisé.

Dans les cas où le test met en évidence une hétérogénéité d'ensemble, les comparaisons particulières entre lots sont effectuées par le test U de MANN et WHITNEY.

Les comparaisons portant sur des proportions (ex: évolution de la mortalité dans les différents lots) sont effectuées par le test du  $\chi^2$  (éventuellement corrigé par la correction de YATES). Quand les conditions d'application du test du  $\chi^2$  ne sont pas respectées, le test de FISHER (exact probability test) est alors utilisé.

#### b - Traitement des jeunes

##### \* - Tests d'évaluation du développement neuro-moteur des jeunes.

Le rat naît avec un répertoire moteur particulièrement rudimentaire, dont la majeure partie de la maturation s'effectue pendant la période de 3 à 4 semaines séparant la naissance du sevrage. Ce développement peut donc aisément être observé de l'extérieur grâce à des tests d'évaluation. D'autre part, les jeunes d'une portée sont comptés et pesés régulièrement à partir de la naissance.

##### A - Test de redressement

Le jeune rat qui se trouve placé sur le dos de façon expérimentale, tente de revenir à la position dorso-ventrale normale, de même lors d'une chute ou d'un déséquilibre.

Le jeune rat est déposé sur le dos, sur une planche horizontale recouverte de feutrine. On chronomètre le temps nécessaire au rat pour se retrouver sur ses 4 pattes, sans qu'aucune ne reste coincée sous son corps. Le test s'arrête à 3 minutes en cas d'échec. Le test est effectué le quatrième jour.

##### B - Test d'agrippement

Chez le bébé 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.

Le jeune rat est placé sur un plateau grillagé dont les mailles ont 4 mm de côté et le fil, un diamètre de 1 mm.

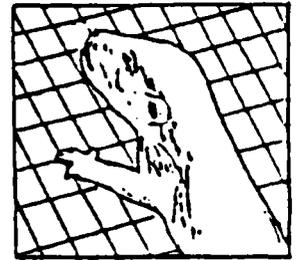
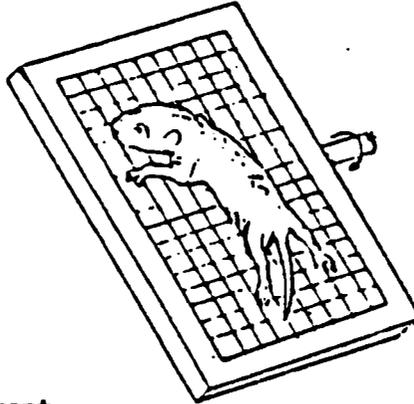
Ce plateau est fixé à un axe moteur qui entraîne la rotation du plateau ( $360^\circ$  en 1 mn), dans le sens d'abaissement de la moitié postérieure du rat. Pour ne pas glisser et tomber, le rat s'agrippe aux fils des mailles. Un index permet de noter l'angle de rotation atteint quand l'animal décroche. (6ème jour).

Schématisation des étapes successives



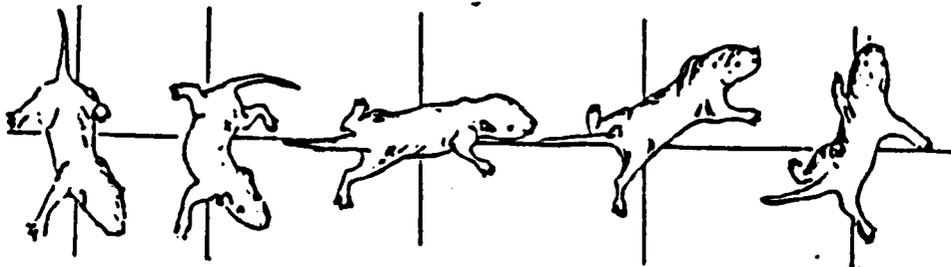
Test de retournement

---



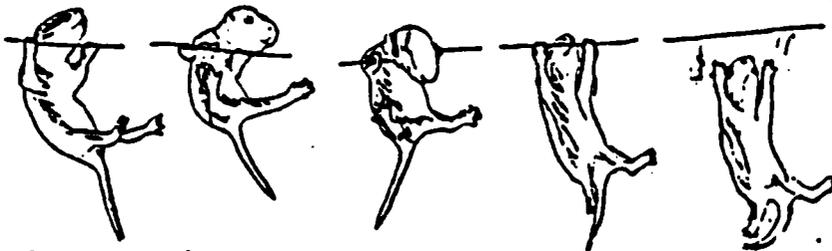
Test d'agrippement

---



Test de réaction antigravitaire

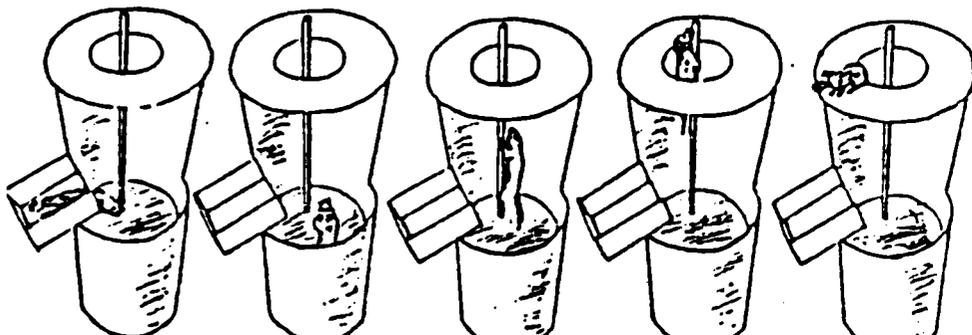
---



Test de suspension

---

Test de coordination locomotrice



### C - Test de réaction antigravitaire

Un rat placé la tête en bas, sur un plan incliné, entreprend de pivoter pour se retrouver la tête en haut. La surface du plan qui est inclinée de 20 degrés par rapport à l'horizontale, est recouverte de feutrine pour éviter les glissements du rat. On chronomètre le temps nécessaire à l'animal pour effectuer le demi-tour complet (180°) qui lui permet de se retrouver la tête en haut.

### D - Test de suspension

La réaction en jeu dans ce test est également l'agrippement. L'animal est saisi par l'arrière-train, et on amène ses pattes antérieures au contact du fil, ce qui déclenche immédiatement une réaction d'agrippement. Lorsque le rat a saisi le fil avec ses deux pattes, on le lâche lentement. On mesure la durée pendant laquelle le rat reste attaché. Ce test est effectué au douzième jour.

### E - Test de coordination locomotrice

Un rat est mis à l'eau grâce à une boîte basculante fixée sur le bord du récipient. La nage dans un récipient cylindrique, (hauteur: 23cm ; diamètre: 15cm), rempli jusqu'à mi-hauteur, permet de motiver le rat à escalader une tige filetée (diamètre: 8mm). L'escalade de la tige sur une hauteur de 30cm permet une bonne mise en évidence de la coordination motrice des 4 membres et de la résistance physique. On mesure le temps entre la mise à l'eau et l'atteinte de la plate-forme. Ce test s'effectue le vingtième jour.

### F - Ouverture des yeux

Parmi les facteurs les mieux observables de l'immaturité du Rat à la naissance, se trouve le fait que l'ouverture des yeux ne se produit que vers le quatorzième jour post-natal. Les rats sont systématiquement observés à partir du treizième jour. Les yeux sont considérés "ouverts" quand les deux le sont (il peut y avoir un délai d'un jour entre les ouvertures de chacun des yeux). Ce test n'a été effectué que pour la première série expérimentale. (voir résultats en annexe 2).

## \* - Tests d'évaluation des capacités d'apprentissage.

### A - Conditionnement opérant

#### 1 - Matériel et méthode

Nous avons utilisé pour cette étude une technique développée depuis quelques années au laboratoire de Biologie du Comportement de NANCY (DESOR et Coll., 1982).

Nous utilisons pour cela des boîtes de SKINNER. Ces boîtes à conditionnement sont des cages standard de l'animalerie, dans lesquelles les rats ont été élevés. Deux pédales, constituées par des

rectangles en plexiglas de 4x7 cm sont montées sur cette cage. Elles sont reliées au levier d'un microcontact qu'elles déclenchent pour tout appui d'une force supérieure à 5g. A 40cm au dessus de cette cage, deux tubes fluorescents blancs délivrent une lumière de 400 lux au niveau du plancher de la cage.

Le principe utilisé ici est celui d'un conditionnement opérant au cours duquel le rat doit établir la relation entre un certain opérandum et une variation du milieu. Dans notre cas, l'opérandum est un appui sur une pédale et la variation du milieu est l'extinction pour une période de 30 secondes d'une lumière intense.

D'autre part, sur les deux pédales, une seule permet l'extinction de la lumière, ce qui permet d'imposer au rat une épreuve de discrimination.

Enfin, l'activité déambulatoire du rat dans la cage pendant l'épreuve est évaluée grâce aux faisceaux infra-rouges.

## 2 - Comportement du rat dans cette situation

La pédale qui permet l'extinction de la lumière pour une période unitaire d'obscurité de 30 secondes est dite pédale active. La période d'obscurité constituera le renforcement à destination du rat.

Un appui sur cette pédale sera dénommé "appui efficace". Tout nouvel appui entièrement inclu dans une période d'obscurité acquise antérieurement par un autre appui actif ne rapportera aucun renforcement supplémentaire. Il s'agit alors d'un "appui actif inefficace". Cependant, si le rat est encore en train d'appuyer sur la pédale active à la fin de la période d'obscurité, la lumière reste éteinte pour une nouvelle période de 30 secondes.

La pédale qui ne permet pas l'extinction de la lumière est dite "pédale inactive". Les appuis réalisés sur cette pédale sont dénommés "appuis inactifs".

Placés dans cette situation, les rats de souche WISTAR peuvent extérioriser différents comportements qui permettent de les classer dans 3 grandes catégories (DESOR, 1979).

### - Rats discriminants à stratégie cumulative\* :

Ces rats réalisent rapidement une discrimination entre pédale active et pédale inactive. Ils abandonnent celle-ci au profit exclusif de la pédale active et montrent rapidement un comportement d'appuis prolongés sur la pédale active, qui leur permettent d'obtenir de très longues séquences d'obscurité par adjonction l'une à l'autre de périodes unitaires de 30 secondes, sans réallumage intermédiaire.

### - Rats discriminants à stratégie non cumulative :

Ces rats comme les précédents, réalisent rapidement une discrimination entre pédale active et pédale inactive et ne montrent jamais d'appuis prolongés sur la pédale active.

### - Rats non discriminants :

Ces rats réalisant généralement très peu d'appuis, ne discriminent pas entre les deux pédales.

L'appartenance à l'une de ces 3 catégories n'est pas liée au poids ou à la qualité du développement neuro-moteur de l'animal. Par contre, DESOR (1979) a montré que ceci était lié au taux d'activité déambulatoire du rat dans la boîte de SKINNER et au nombre d'appuis spontanés.

Cette technique repose sur des critères de classification qui ne sont pas liés au développement staturo-pondéral du rat et par

\* : pour des raisons de simplification d'écriture, nous utiliserons le terme "cumulard" pour désigner les rats de cette catégorie.

conséquent, elle semble particulièrement adaptée pour étudier les facteurs entraînant un retard de ce dernier.

### 3 - Procédure générale de conditionnement

Les rats subissent une première séance de 1h30 dans la boîte à conditionnement, lorsqu'ils atteignent leur trentième jour de vie post-natale. Toutefois, seulement la moitié de l'effectif de chaque portée est soumise au test.

Au cinquantième jour de vie post-natale, tous les rats de chaque portée subissent une séance de 1h30, également.

#### Etudes des différents sous-groupes:

Il a été démontré antérieurement (DESOR, 1979) que dans un conditionnement de ce type, un rat pouvait être classé dans l'une des 3 catégories suivantes, en fonction de son type de stratégie:

- Rat non discriminant : ceci représente une performance de niveau très bas, puisque le rat ne réalise même pas la discrimination entre pédale active et pédale inactive.
- Rat discriminant à stratégie non cumulative : ce type de rat réalise une discrimination entre pédale active et pédale inactive, mais obtient des renforcements uniquement par période unitaire de 30 secondes d'obscurité. Entre chacune de ces périodes d'obscurité, la lumière est rétablie dans la cage.
- Rat discriminant à stratégie cumulative : Ce rat réalise une discrimination entre pédale active et pédale inactive, puis réalise des appuis prolongés sur la pédale active, ce qui lui permet d'obtenir de très longues périodes d'obscurité réalisées par la jonction d'un grand nombre de périodes unitaires pour lesquelles la lumière ne se rallume pas (voir page 40 bis).

Pour ces rats, seuls les paramètres des rats discriminatifs seront considérés.

Les variables étudiées sont : \* L'activité locomotrice (nombre d'interruptions des deux faisceaux infrarouges)

\* Nombre d'appuis actifs

\* Nombre d'appuis inactifs

\* Activité manipulatoire

totale

\* Taux de discrimination

(nombre d'appuis actifs/nombre total d'appuis, en %)

\* Nombre de renforcements

unitaires obtenus.

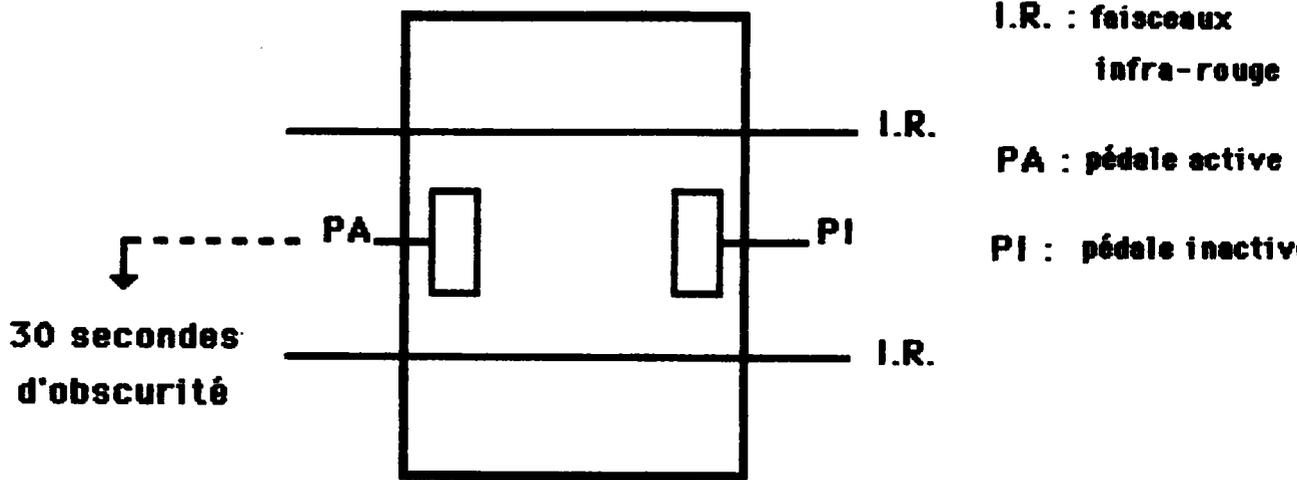
Ces paramètres sont étudiés sur les périodes de temps suivantes : - Période 1 : première demi-heure

- Période 2 : première demi-heure + deuxième demi-heure

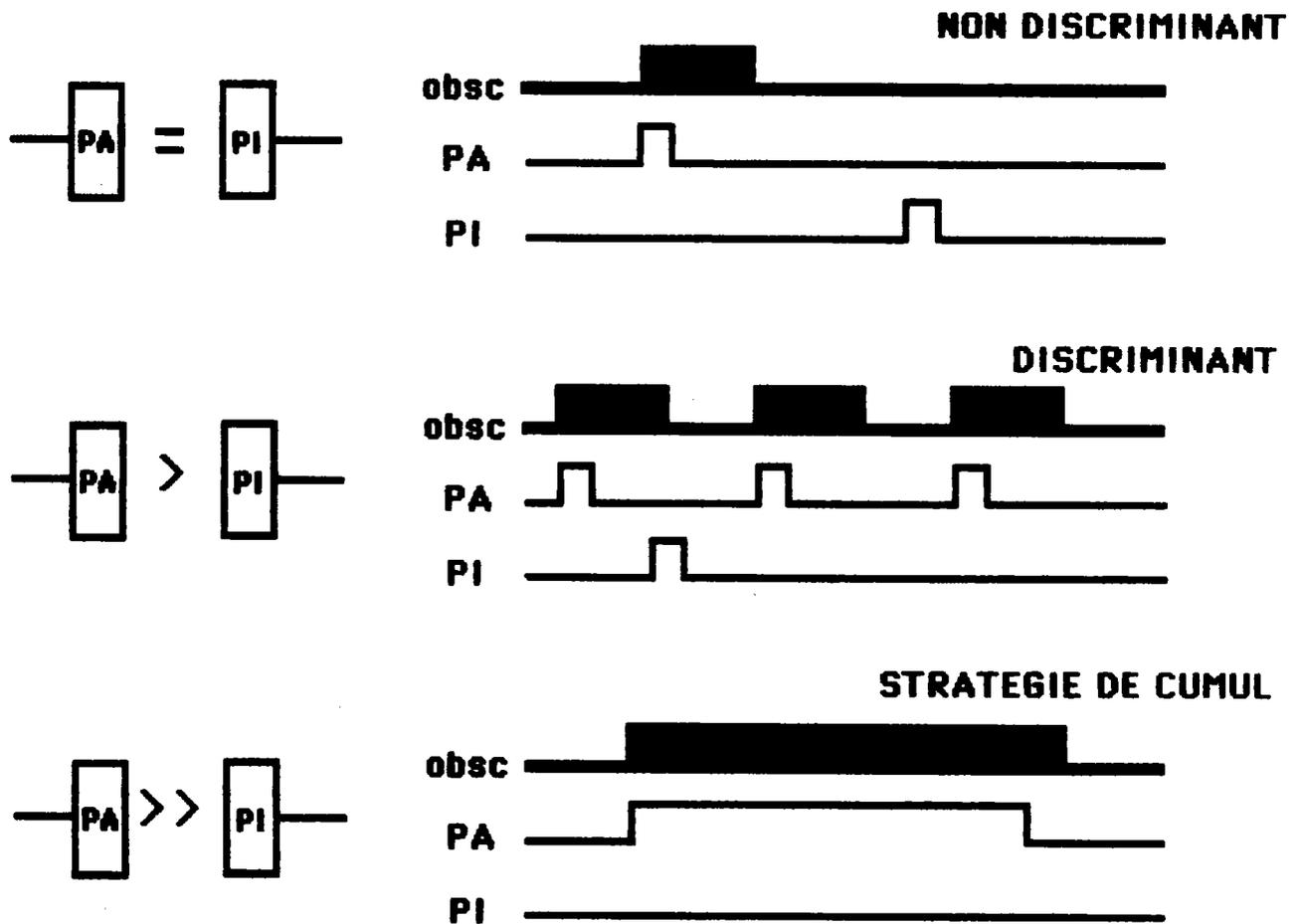
- Période 3 : première + deuxième + troisième demi-heures

Dans certains cas et à des fins d'analyses plus fines, ces paramètres ont été évalués pour la deuxième et la troisième demi-

# CONDITIONNEMENT OPERANT



## STRATEGIES :



heures.

Le test dure une heure trente, ce qui représente trois périodes d'une demi-heure, au terme desquelles on note les scores obtenus par les rats.

#### 4 - Traitement statistique des données

La distribution des résultats n'étant pas gaussienne, des techniques non paramétriques ont été utilisées : Test de KRUSKALL et WALLIS, test de MANN et WHITNEY (SIEGEL, 1956).

#### B - Labyrinthe radial de OLTON

L'appareil est un labyrinthe clos en bois, de 8 branches, peint en gris. Le centre est octogonal et fait 40 cm de diamètre. Toutes les branches sont identiques et mesurent 10 cm de large, 80 cm de long et 15 de haut. Une dépression contenant la nourriture (4 cm de diamètre et 1 cm de profondeur) est située à la fin de chaque branche. Le plafond de la plateforme centrale et des branches est fait de plastique transparent amovible.

Avant l'expérimentation, le poids corporel des rats est réduit et maintenu à 80% par réduction de l'alimentation. Aux jours 1, 2 et 3 pour les rats issus de femelles traitées pendant la gestation, ceux-ci sont placés par groupes de 4 dans l'appareil et y restent 15 minutes pendant lesquelles ils l'explorent. Chaque dépression de chaque branche est pourvue de 4 boulettes de nourriture. Aux jours 4, 5 et 6, les rats sont testés individuellement avec une seule boulette de nourriture dans chaque dépression des branches. Pour les rats gavés, la phase d'habituation a été abandonnée. Ils sont testés individuellement pendant 5 jours de suite.

Le rat est placé au centre de la plateforme et reste dans l'appareil jusqu'à ce qu'il ait mangé les 8 boulettes.

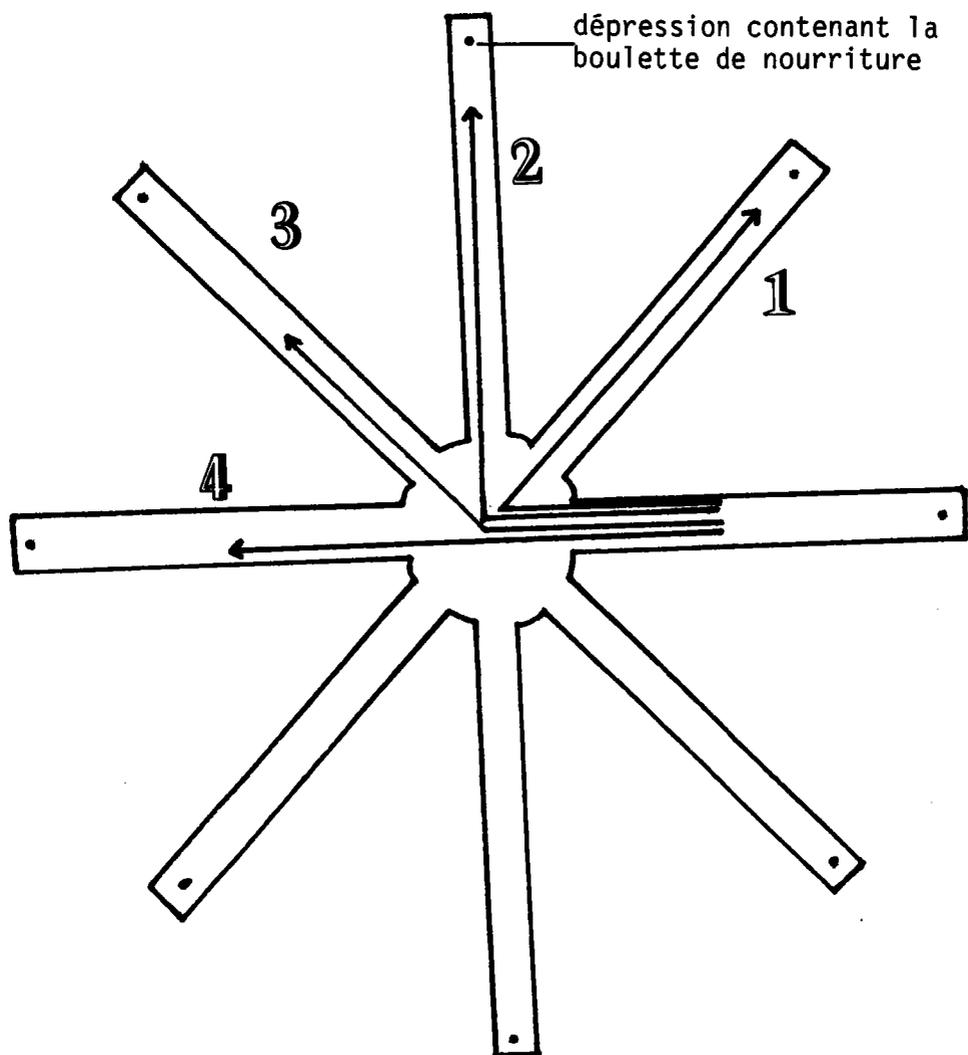
On considère qu'un rat a visité une branche quand il a mis les 4 pattes dans la branche.

#### Paramètres retenus :

Cette épreuve fait appel à la mémoire spatiale du rat. On admet (OLTON et SAMUELSON 1976) 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 (par exemple : une boulette mangée n'est pas remplacée).
- 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 paramètres étudiés dans cette épreuve sont:

Labyrinthe radial de OLTON

Stéréotypie comportementale  
( stratégies d'élimination )

type 1 2 3 ou 4

CRITERE : 3 CHOIX IDENTIQUES  
SUR LES 7 PREMIERS CHOIX.

Nombre total de branches visitées pour la réalisation de l'épreuve (visite des 8 branches).  
 Temps total pour la réalisation de l'épreuve.  
 Latence d'entrée dans la première branche.  
 Latence d'entrée dans la deuxième branche.  
 Heure de la première erreur.  
 Nombre de branches visitées avant la première erreur.  
 Nombre de branches différentes avant la première erreur.  
 Nombre de branches différentes visitées au cours des 8 premiers essais.

En fait, on remarque très vite que le rat n'explore pas le labyrinthe au hasard. Il adopte des " stratégies d'élimination " dont on pense qu'elles servent à soulager la mémoire de travail.

Pour éliminer les branches du labyrinthe, les rats utilisent des stratégies préférentielles. Les stratégies possibles sont les stratégies de type 1, où le rat sort d'une branche et pénètre dans la suivante; de type 2, où le rat sort d'une branche, en laisse passer une et pénètre dans la suivante; de type 3, où le rat en laisse passer 2 et de type 4, où le rat fait un écart de 3 branches avant de pénétrer dans la suivante (page 41 bis).

Pour rechercher la stratégie préférentielle d'un rat, sur les 8 premiers essais (c'est-à-dire sur les 7 premiers choix), on compte le nombre de fois que chaque écart a été choisi. On transforme ce résultat en pourcentage. On admet qu'une stratégie préférentielle existe chez un rat s'il a choisi au moins trois fois sur sept le même écart ( =42% ).

On compare les pourcentages obtenus pour la stratégie de type 1 par rapport à ceux obtenus pour les autres stratégies confondus.

#### C - Séries concernées par ces tests

Toutefois, l'intérêt de tester les rats en boîtes de SKINNER nous ayant apparu après la première série expérimentale, et le fait que le test du labyrinthe de OLTON n'a été mis au point dans le laboratoire qu'au cours de cette étude, les rats de toutes les séries expérimentales décrites ci-dessus n'ont pas passé tous les tests.

Chlorure d'aluminium - traitement des femelles pendant la gestation :

1ère série : Témoins - 160mg/kg - 200mg/kg : les rats n'ont subi que les tests de développement neuro-moteur.

2ème série : Témoins - 100mg/kg - 300mg/kg : les rats ont également été testés en boîtes de SKINNER et en labyrinthe radial de OLTON.

3ème série : Témoins - 300mg/kg - 400mg/kg : Comme la 1ère série.

Lactate d'aluminium - Traitement des femelles pendant la gestation :

Témoins - 100mg/kg - 200mg/kg - 400mg/kg :  
 Outre les tests de développement neuro-  
 moteur, et le test de conditionnement  
 opérant, les rats ont été testés en  
 labyrinthe de OLTON.

Lactate d'aluminium - Traitement des jeunes par gavage :

Témoins - 100mg/kg - 200mg/kg - 300mg/kg :  
 comme la 4ème série.

#### D - Etude complémentaire

En complément des expérimentations concernant l'intoxication prénatale des jeunes rats par aluminium sous forme de chlorure ou de lactate, et afin de tenter une approche de l'impact de ces sels sur la vie embryonnaire, nous avons intoxiqué cinq femelles Wistar Albinos par 300 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure et six femelles Wistar Albinos par 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate, du jour 1 au jour 20 de gestation (le jour 0 étant le jour de fécondation déterminé par frottis vaginal). Les doses utilisées ont été choisies en fonction des études précédentes (mortalités au jour 1 post-natal, fortes et assez proches : 24,3% pour le chlorure et 16,1% pour le lactate).

Cette série expérimentale de 11 femelles traitées a été complétée par un groupe de cinq femelles Wistar Albinos témoins. Toutes les rates reçoivent chaque jour, en fonction de celle mangée la veille, une quantité de pâte de croquettes suffisante pour leur éviter toute malnutrition tout en étant complètement ingérée. Les femelles traitées reçoivent leur dose quotidienne d'aluminium sous forme de solution, incorporée à leur nourriture.

Au jour 20 de la gestation, considéré statistiquement comme étant le jour précédant la naissance (bien qu'en réalité, celui-ci peut varier de un à deux jours), les femelles des trois groupes sont sacrifiées et les cornes utérines sont dépliées. Une photo est prise après avoir disposé près de chaque foetus, une étiquette portant un numéro (le numéro G1 étant par exemple, le numéro du foetus placé près de l'orifice génital, dans la corne gauche, D1 désignant le foetus voisin, placé dans la corne droite). Sur une dernière étiquette est indiqué le numéro de la femelle. Cette photo nous permettra ultérieurement de déterminer avec exactitude, l'emplacement du foetus dans la corne utérine.

L'étape suivante consiste à prélever dans l'ordre, chaque foetus, de les peser et de conserver pour une dissection, les deux plus gros et les deux plus petits foetus, car les sondages de poids au premier jour après la naissance, nous permettent de supposer que les deux plus petits foetus sont les plus "atteints" et les deux plus

gros, les moins "atteints".

Au moment du prélèvement, c'est-à-dire quelques minutes après l'anesthésie fatale de la femelle au chloroforme, les foetus sont encore vivants et le restent pendant environ deux minutes. Les organes prélevés sur les foetus sont immédiatement congelés.

Les foies, reins, cerveaux des foetus conservés, ont été prélevés et pesés, les intestins ont seulement été prélevés. Ces derniers sont conservés en vue d'une micro-analyse des éléments métalliques constitutifs par rayons X. Les techniques utilisées et les résultats sont présentés en annexe page 251.

Dosage des protéines dans le cerveau des foetus (méthode de LOWRY et Coll. (1951) simplifiée par MILLER (1959)).

Le cerveau est prélevé après avoir découpé la calotte crânienne. L'organe est placé dans un appareil de Potter-Elvehjem et homogénéisé dans de l'eau distillée, de façon à obtenir un homogénat de 5% (poids/volume).

L'homogénéisation est réalisée à 1200 tours/minute et dure 40 secondes en imprimant au piston huit mouvements alternatifs. L'appareil de Potter-Elvehjem est maintenu vers 0°C dans un bain de glace. Les homogénats sont conservés au froid et ramenés à 20°C pour les dosages de protéines.

Les travaux sont effectués dans le Service de Neurotoxicologie du Centre des Sciences de l'Environnement, Université de METZ, Directeur : Monsieur LEHR, Directeur de Recherches au CNRS; Auteur des travaux : Monsieur Guy MULLER.

### 1 - Principe

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

### 2 - Matériel utilisé

- Centrifugeuse Jouan 682.
- Spectrophotomètre Uvikon 810 Kontron.

### 3 - Réactifs utilisés

- Soude (NaOH) Prolabo
- Carbonate disodique ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) Merck
- Tartrate de sodium ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) Merck
- Sulfate de cuivre ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) Prolabo

- Réactif de Folin Ciocalteu Merck
- Albumine bovine cristallisée et lyophilisée (A 4378) Sigma

#### 4 - Technique de mesure

Les protéines contenues dans l'homogénat sont dissoutes dans une solution de soude 1N, les protéines étant de 2 à 3 mg de protéines pour 6 ml de soude 1N, c'est-à-dire, 0,5 ml d'homogénat dans 6 ml de NaOH 1N.

Les tubes sont placés 60 minutes dans un bain-marie à 50°C et régulièrement agités afin de faciliter la dissolution des protéines.

Les dosages seront effectués sur le surnageant après une centrifugation de 20 minutes.

Les échantillons sur lesquels seront faites les mesures contiennent :

- 0,1 ml de solution protéique (surnageant) de concentration inconnue à déterminer.
- 0,4 ml de soude NaOH.
- 0,5 ml d'eau distillée.

On ajoute alors, dans chaque tube, 1 ml de réactif préparé extemporanément et constitué de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% (20 ml), tartrate de sodium 1% (1,8 ml) et CuSO<sub>4</sub> 5% (0,2 ml).<sup>2</sup>

Après une<sup>4</sup> attente de 10 minutes, on verse dans chaque tube 3 ml d'une solution aqueuse de réactif de Folin Ciocalteu, ce réactif étant, au dernier moment, dilué 11 fois, c'est-à-dire, qu'on ajoute 1 ml de réactif phénolique à 10 ml d'eau distillée.

Ces tubes, agités vigoureusement, sont placés au bain-marie à 50°C pendant exactement 10 minutes. Ils sont alors mis dans un bain de glace durant 5 minutes, afin de bloquer la réaction colorimétrique, puis maintenus 5 minutes à température ambiante avant leur lecture.

En parallèle des solutions échantillons, on réalise une gamme standard constituée de solutions d'albumine bovine, de concentrations connues : 10-20-30-40 et 50 µg/ml.

Solution mère : 1 mg/10 ml.

Solution à 10 µg/ml :	0,1 ml de solution mère +	0,5ml NaOH 1N +	0,4ml H <sub>2</sub> O.
20 µg/ml	0,2 ml	0,5ml	0,3ml
30 µg/ml	0,3 ml	0,5ml	0,2ml
40 µg/ml	0,4 ml	0,5ml	0,1ml
50 µg/ml	0,5 ml	0,5ml	0 ml

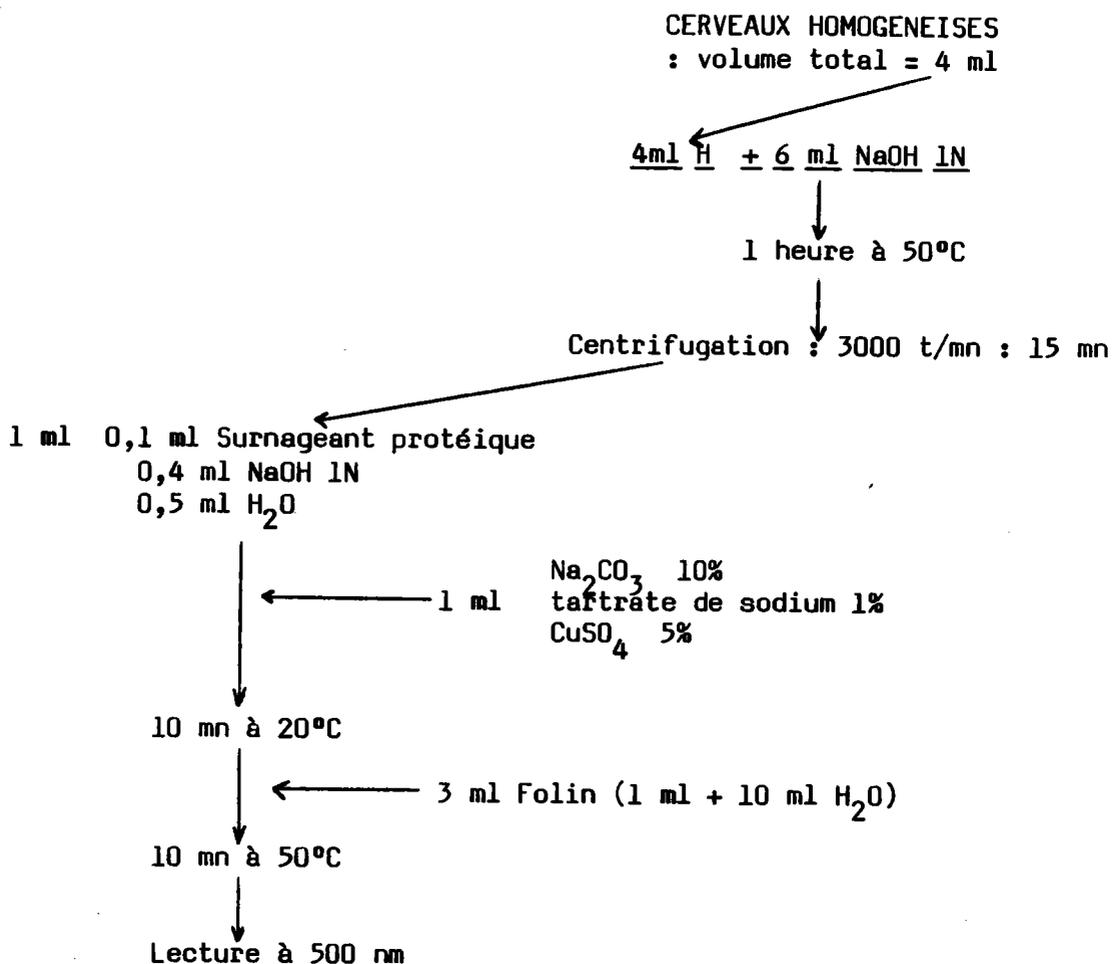
On prépare, de plus, un témoin contenant les mêmes réactifs dans les mêmes proportions mais dépourvu de protéine (0,5 ml NaOH 1N + 0,5 ml H<sub>2</sub>O).

<sup>2</sup> On lit la densité optique des différents échantillons à 500 nm à température ambiante à l'aide d'un spectrophotomètre Uvikon.

La gamme étalon réalisée pour chaque série d'échantillons

permet le tracé d'une courbe d'étalonnage de type  $y = ax + b$  qui sert à évaluer la teneur en protéines totale des échantillons de la série.

Cette méthode peut se schématiser de la manière suivante :



Dosage de l'aluminium dans les milieux biologiques (cerveau et foie de rats)

Parallèlement à ces travaux, la teneur en aluminium dans le cerveau et le foie de jeunes rats a été évaluée à l'aide d'un spectrophotomètre d'émission à plasma d'argon, Spectra Span V Beckman, dans le service de Chimie Générale Appliquée à la médecine, Faculté A et B de Médecine, Université de Nancy I (Professeur BURNEL).

L'homogénat de cerveau préparé à Metz par Monsieur MULLER Guy, a été séparé en deux parties, une est réservée pour le dosage des protéines dans le cerveau, et l'autre est envoyée au Laboratoire de Chimie de Monsieur le Professeur BURNEL, en vue d'un dosage

d'aluminium. L'homogénat de foie a été préparé de la même manière.

Dans le plasma, la température atteinte (7 à 8000°C) abolit (à la différence des techniques plus anciennes, travaillant à températures plus basses) toute liaison chimique et nous assure que tout l'aluminium contenu dans l'échantillon est amené sous forme atomique. Le dosage gagne ainsi considérablement en précision.

La mesure est effectuée à une longueur d'onde de 3961,52 Å.

#### Préparation des échantillons et étalonnage :

A 1 ml d'échantillon nous ajoutons 50 µl de triton à 1% et 200 µl d'une solution de chlorure de césium à 200 g/l.

Le point bas est obtenu par mélange d'eau, de triton et de chlorure de césium; le point haut (500 µg d'aluminium/l) est obtenu par mélange d'eau, de chlorure d'aluminium, de chlorure de césium et de triton.

A l'aide de solutions contenant de l'aluminium en concentrations connues, on vérifie l'exactitude de la méthode.

Remarque : Au niveau de l'étalonnage subsiste une incertitude. En effet, fallait-il considérer l'échantillon (homogénat + eau) comme équivalent en spectrophotométrie d'émission à plasma d'argon, à de l'eau ou à du liquide physiologique?. Nous avons vérifié qu'en étalonnant avec du liquide physiologique avec ou sans surcharge, on obtenait des valeurs négatives de concentrations pour les échantillons les moins riches en aluminium, ce qui est impossible. Nous avons donc décidé d'étalonner avec de l'eau avec et sans surcharge. Cependant, nous ne connaissons pas le degré d'équivalence. Ceci implique que sur chaque valeur trouvée, subsiste une erreur inconnue  $\Delta X$  constante pour tous les échantillons de même nature. Par conséquent, les variations de concentration entre les échantillons provenant de chaque groupe de traitement sont exactes.

Expérimentalement, on a constaté que le liquide physiologique se comporte en spectrophotométrie d'émission à plasma, comme étant de l'eau qui contiendrait environ 60 µg d'aluminium/l. Par conséquent, on peut affirmer que  $\Delta X$  représente des valeurs très faibles.

L'intérêt de la spectrophotométrie d'émission avec source plasma est liée à une bonne sensibilité, à une excellente linéarité, permettant de doser dans une gamme de concentrations très étendue, et à une très bonne sécurité dans le résultat, doublée d'une excellente reproductivité. De plus, cette méthode est très stable dans le temps, ce qui permet d'effectuer de nombreux dosages dans la même journée.

Nous avons également évalué la concentration sérique de l'aluminium de jeunes rats au 15<sup>ème</sup> jour post-natal (voir annexe page 248). Ces rats ont été traités par gavage, par 0, 100 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate. Ces résultats sont donnés à titre indicatif car il ne s'agissait là que d'un essai. La technique utilisée est pratiquement la même que celle décrite précédemment pour les homogénats de cerveau et de foie, les différences qui s'imposent pour les dosages dans les plasmas sont indiquées également en annexe.

# RESULTATS

A - INTOXICATION PRENATALE.

1 - Evolution des paramètres maternels pendant la gestation.

a - Consommation de boisson.

\* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Les mesures de la consommation d'eau des femelles de la première série expérimentale n'ont pas été effectuées.

Deuxième série expérimentale :

Cette série expérimentale comporte 12 femelles témoins, 12 femelles traitées à 100 mg d'aluminium/kg/jour, 14 femelles traitées à 300 mg/kg /jour. Les consommations d'eau moyennes de ces femelles ainsi que l'analyse statistique de ces données, sont reportées au tableau 3.

L O T S (Moyenne ± E.T.)		A N O U A			
JOUR	T	100	300	F	ddl
1	42.2	41.4	41.9	.4	2-28
	± 24.1	± 17.4	± 22.8	N.S.	
4	53.2	39	43.2	1.61	2-28
	± 30.1	± 7.6	± 10.9	N.S.	
9	46.1	43.5	47.5	.5	2-28
	± 17.2	± 11.4	± 13.6	N.S.	
14	51	42.8	43.4	1.51	2-28
	± 13.5	± 10.6	± 10.6	N.S.	
18	45.1	38.8	50.3	1.6	2-28
	± 15.4	± 17.8	± 11.2	N.S.	

**Tableau 3** : Consommation d'eau (ml/jour) des femelles traitées par 0, 100 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour, pendant la gestation.

Il n'y a pas de différence significative entre les lots.

Troisième série expérimentale :

Les effectifs sont de 12 femelles témoins, 12 femelles dans le lot traité à 300 mg/kg/jour, 8 femelles dans le lot traité à 400 mg/kg/jour. Les résultats sont donnés au tableau 4.

+-----+						
I LOTS(Moyenne ±E.T.) I A N O V A I						
+-----+						
I JOUR	I T	I 300	I 400	I F	I dd	I
+-----+						
I 1	I 41,56	I 38,55	I 29,75	I 1,68	I 2-25	I
+ 1	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±18,32	I ±13,02	I ± 6,80	I N.S.	I	I
+-----+						
I 4	I 49,56	I 49,36	I 49,00	I 1,82	I 2-25	I
+ 4	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±15,52	I ±22,46	I ±17,87	I N.S.	I	I
+-----+						
I 9	I 45,22	I 41,55	I 43,13	I 0,22	I 2-25	I
+ 9	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±11,12	I ±11,40	I ±14,35	I N.S.	I	I
+-----+						
I 14	I 50,89	I 46,00	I 57,38	I 1,04	I 2-25	I
+ 14	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±20,02	I ±10,30	I ±20,47	I N.S.	I	I
+-----+						
I 18	I 57,56	I 54,64	I 41,50	I 1,19	I 2-25	I
+ 18	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±21,85	I ±28,36	I ±12,33	I N.S.	I	I
+-----+						

**Tableau 4** : Consommation d'eau (ml/jour) des femelles traitées par 0, 300 ou 400 mg d'aluminium/kg/jour.

Il n'y a pas de différence significative entre les lots.

**En conclusion,**

Les traitements pendant la gestation, à raison de 100, 300 et 400 mg d'aluminium/kg/jour n'ont pas d'effet significatif sur la prise de boisson des femelles pendant cette même période, quand il est sous forme de chlorure.

Le tableau 5 résume ces données en pourcentages par rapport aux témoins de chaque série expérimentale.

JOUR	TEM	100	300	400
1	100	98,1	99,281	71,581
4	100	73,3	81,2	98,871
9	100	94,361	107,381	95,381
14	100	83,921	85,1	112,751
18	100	86,031	111,531	72,091

Le lot 300 mg/kg/jour appartient à la 2ème série expérimentale.

**Tableau 5** : Récapitulation en pourcentages par rapport au lot témoin correspondant, de la consommation d'eau des femelles pendant la gestation.

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

Les effectifs de cette expérimentation sont de 8 femelles témoins, 7 femelles traitées à 100 mg d'aluminium/kg/jour, 10 femelles traitées à 200 mg/kg/jour et 6 femelles traitées par 400 mg/kg/jour. Les résultats sont représentés figure 6.

JOUR	T	LOTS médiane et quartiles			K. et W.	
		100	200	400	H	ddl
1	30.5	33	38	33.5	1.83	3
	34.5	48	42	46		
	28	31	21	24	N.S.	
4	46	34	38.5	46	1.02	3
	65.5	79	53	53		
	35.5	26	33	39	N.S.	
9	41.5	38	37	62.5	2.43	3
	48	68	55	75		
	34.5	27	27	43	N.S.	
14	50.5	44	47	45.5	0.81	3
	71.5	66	65	52		
	38.5	36	42	40	N.S.	
18	45.5	38	48.5	44.5	0.69	3
	61.5	63	61	58		
	36.5	31	37	26	N.S.	

**Tableau 6** : Consommation de boisson (ml/jour) des femelles traitées par 0, 100, 200 et 400 mg/kg/jour d'aluminium.

Le tableau 7, analogue au tableau 5, exprime les résultats des lots traités au lactate d'aluminium, en pourcentages par rapport au lot témoin.

JOUR	TEM	100	200	400
1	100	108,2	124,59	109,83
4	100	73,91	83,70	100
9	100	91,57	89,16	150,6
14	100	87,13	93,07	90,1
18	100	83,52	106,59	97,8

**Tableau 7** : Récapitulation en pourcentages par rapport au lot témoin correspondant, de la consommation de boisson des femelles pendant la gestation.

En conclusion,

Les traitements pendant la gestation au lactate d'aluminium, n'ont pas d'effet significatif sur la prise de boisson des femelles pendant la gestation.

**CONCLUSION :**

Quelle que soit la substance utilisée et quelle que soit la dose, le traitement par aluminium des femelles en gestation n'induit pas de différence dans la prise de boisson pendant cette période. Les femelles ne présentent donc aucune déshydratation.

## b - Consommation de nourriture.

## \* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Première série expérimentale :

13, 13 et 10 femelles ont respectivement été traitées à raison de 0, 160 et 200 mg d'aluminium/kg/jour. Leurs consommations de nourriture sont reportées au tableau 8.

		LOTS ( Moyenne $\pm$ E.T. )			ANOVA
JOUR	T	160	200	F	ddl
19	8	14,82	15,91	2,46	2-36
		$\pm 4,1$	$\pm 4,1$	$\pm 6,7$	N.S.
17,8	12	17,1	17,9	0,12	2-36
		$\pm 5,2$	$\pm 5$	$\pm 4$	N.S.
20,61	16	18,21	18,87	1,47	2-36
		$\pm 4,15$	$\pm 2,95$	$\pm 4$	N.S.
16,30	20	18,38	18,5	1,49	2-36
		$\pm 3,37$	$\pm 4$	$\pm 3,55$	N.S.

**Tableau 8** : Consommation de nourriture pendant la gestation (g/jour  $\pm$  écart-type) des femelles de la première série.

A aucun des sondages réalisés, le traitement n'induit une différence dans la consommation de nourriture des femelles.

Deuxième série expérimentale :

12, 12 et 14 femelles ont été respectivement traitées par 0, 100, 300 mg/kg/jour d'aluminium.

Le tableau 9 exprime les résultats obtenus aux différents sondages.

JOUR	L O T S (Moyenne $\pm$ E.T.)			A N O V A			t S t u d e n t		
	T	100	300	F	ddl	T/100	T/300	100/300	
1	16.3 $\pm$ 5.5	18 $\pm$ 4.5	15.6 $\pm$ 6.8	.53	2-28	-	-	-	
4	17 $\pm$ 4.9	18.1 $\pm$ 3	15.7 $\pm$ 3.4	1.14	2-28	-	-	-	
9	18.1 $\pm$ 1.9	18.5 $\pm$ 3	17 $\pm$ 4.7	.52	2-28	-	-	-	
14	18.4 $\pm$ 4.3	17.6 $\pm$ 2.8	10.2 $\pm$ 5	12.53	2-28	0.5	4	4.46	
18	19.2 $\pm$ 3.6	17.6 $\pm$ 2.3	12.9 $\pm$ 4	9.8	2-28	1.2	3.78	3.51	

**Tableau 9** : Consommation de nourriture pendant la gestation (g/jour,  $\pm$  écart-type) des femelles de la deuxième série.

Les trois ensembles de résultats forment des populations statistiquement homogènes aux jours 1, 4 et 9 de la gestation. Par la suite (sondages aux jours 14, 18), les femelles du lot traité à 300mg/kg/j montrent une baisse de leur consommation (-44,6 % et - 36,5 % respectivement par rapport aux témoins.) Cette réduction de la prise alimentaire est significative par rapport au lot témoin et au lot traité par 100mg/kg/jour.

Troisième série expérimentale :

12, 12 et 8 femelles ont été traitées respectivement par 0, 300 et 400 mg d'aluminium/kg/jour.

I JOUR	I LOTS (Moyenne ± E.T.)			I A N O V A		I t STUDENT		
	I T	I 300	I 400	I F	I dd	I T/300	I T/400	I 000/400
I 1	I 16,44	I 16,55	I 13,13	I 1,42	I 2-25	I	I	I
+ 1	+ ± 3,81	+ ± 4,01	+ ± 6,51	+ N.S.	+ I	+ I	+ I	+ I
I 4	I 19,67	I 16,45	I 17,13	I 2,62	I 2-25	I	I	I
+ 4	+ ± 3,39	+ ± 3,50	+ ± 2,53	+ N.S.	+ I	+ I	+ I	+ I
I 9	I 18,67	I 16,64	I 20,38	I 2,57	I 2-25	I	I	I
+ 9	+ ± 1,66	+ ± 3,75	+ ± 4,75	+ N.S.	+ I	+ I	+ I	+ I
I 14	I 19,00	I 16,36	I 15,63	I 2,09	I 2-25	I	I	I
+ 14	+ ± 2,06	+ ± 4,20	+ ± 4,17	+ N.S.	+ I	+ I	+ I	+ I
I 18	I 18,4	I 10,27	I 17,63	I 10,57	I 2-25	I 3,88	I 0	I 3,96
+ 18	+ ± 4,36	+ ± 4,96	+ ± 3,46	+ S.001	+ I S.01	+ I N.S.	+ I S.001	+ I

**Tableau 10** : Consommation de nourriture pendant la gestation (g/jour, + écart-type) des femelles de la troisième série.

Les trois groupes forment une population statistiquement homogènes à tous les sondages sauf le dernier, pour lequel le lot traité par 300 mg/kg/jour montre une réduction significative de sa prise alimentaire par rapport aux deux autres lots (-44 % par rapport aux témoins).

En conclusion,

Deux remarques s'imposent concernant les effets du traitement par chlorure d'aluminium, sur le paramètre "prise alimentaire" pendant la gestation :

- à aucun des sondages, les lots traités par 160, 200 ou 400 mg/kg/jour, ne montrent de réduction de leur consommation de nourriture par rapport au lot témoin. Par conséquent, ni un éventuel goût transmis à la nourriture par cette substance, ni une réduction du péristaltisme intestinal provoqué par l'aluminium qui pourrait entraîner une chute de l'appétit, ne semblent être intervenus au cours de cette expérimentation.

- les deux lots traités par 300 mg/kg/jour montrent en fin de gestation (sondages jour 14 et jour 18 pour la deuxième série, sondage jour 18 pour la troisième série) une réduction de leur prise alimentaire. Comme cette réduction n'est pas retrouvée dans le cas du traitement par 400 mg/kg/jour, il est difficile d'en donner une interprétation autre qu'une éventuelle fluctuation d'échantillonnage qui aurait peut-être été évitée en accroissant le nombre de femelles traitées. En tout état de cause, cette sous-alimentation n'apparaît qu'en fin de gestation, alors que les grandes phases de l'organogenèse sont achevées.

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

Ce traitement a été effectué à raison de 0 (8 femelles), 100 mg d'aluminium /kg/jour (7 femelles), 200 mg/kg/jour (10 femelles) et 400 mg/kg/jour (6 femelles).

LOTS médiane et quartiles							K. et W.	
JOUR	T	100	200	400	H	ddl		
1	20	15	19	19.5	3.26	3		
	20	18	20	20				
	10.5	10	18	18			N.S.	
4	15.5	15	17	15	5.86	3		
	17.5	17	20	16				
	15	10	15	10			N.S.	
9	18	17	18	16	4	3		
	19	18	20	17				
	16	16	16	15			N.S.	
14	17	18	18	17.5	1.96	3		
	19.5	19	20	18				
	15	16	17	17			N.S.	
18	16	19	16.5	19	4.45	3		
	17	20	18	19				
	13.5	15	15	18			N.S.	

**Tableau 11** : Consommation de nourriture des femelles pendant la gestation (g/jour) des femelles traitées par le lactate d'aluminium.

Aucune différence statistiquement significative ne peut être mise en évidence entre les consommations de nourriture de ces femelles.

En conclusion,

En conséquence, le traitement des femelles par le lactate d'aluminium durant la gestation, ne provoque pas de variation dans les consommations de nourriture des femelles.

**CONCLUSION :**

Ni le chlorure d'aluminium\*, ni le lactate d'aluminium, dans une gamme de doses allant de 100 à 400 mg d'aluminium/kg/jour, ne provoquent de modification de la prise alimentaire pendant la gestation. Ce résultat avait déjà été trouvé à propos des prises de boisson: les ingestats ne sont donc pas modifiés par les traitements appliqués aux femelles.

**c - Evolution pondérale.****\* - Traitement par chlorure d'aluminium.****Première série expérimentale :**

Le tableau 12 reporte l'évolution pondérale des femelles (lot témoin : 13 femelles, lot 160 mg d'aluminium/kg/jour : 13 femelles, lot 200 mg/kg/jour : 10 femelles).

I LOTS ( Moyenne ± E.T.)		ANOVA		t Student					
JOUR	T	160	200	F	T/160	T/200	160/200		
8	+	232,27	243,57	251,5	3,5	2-36	1,82	2,92	1,24
		+ 15,87	+ 15,61	+ 15,86	p < .05	T.10	p < .02	N.S.	
12	+	251,69	255,32	260,31	0,66	2-36	-	-	-
		+ 17,35	+ 23,2	+ 18,78	N.S.		-	-	-
16	+	270,42	273,93	273,25	0,06	2-36	-	-	-
		+ 21,75	+ 25,79	+ 34,94	N.S.		-	-	-
20	+	305,54	301,96	316,41	0,82	2-35	-	-	-
		+ 25,89	+ 36,23	+ 23	N.S.		-	-	-

**Tableau 12** : Evolution pondérale des femelles de la première série, (moyennes en grammes, écart-type).

\* Compte tenu des remarques relatives au traitement par 300mg/kg/jour de chlorure d'aluminium.

Malgré une différence significative en défaveur des témoins en début de traitement (probablement due à la répartition des animaux lors de la constitution des lots), les poids deviennent rapidement comparables et le restent ensuite.

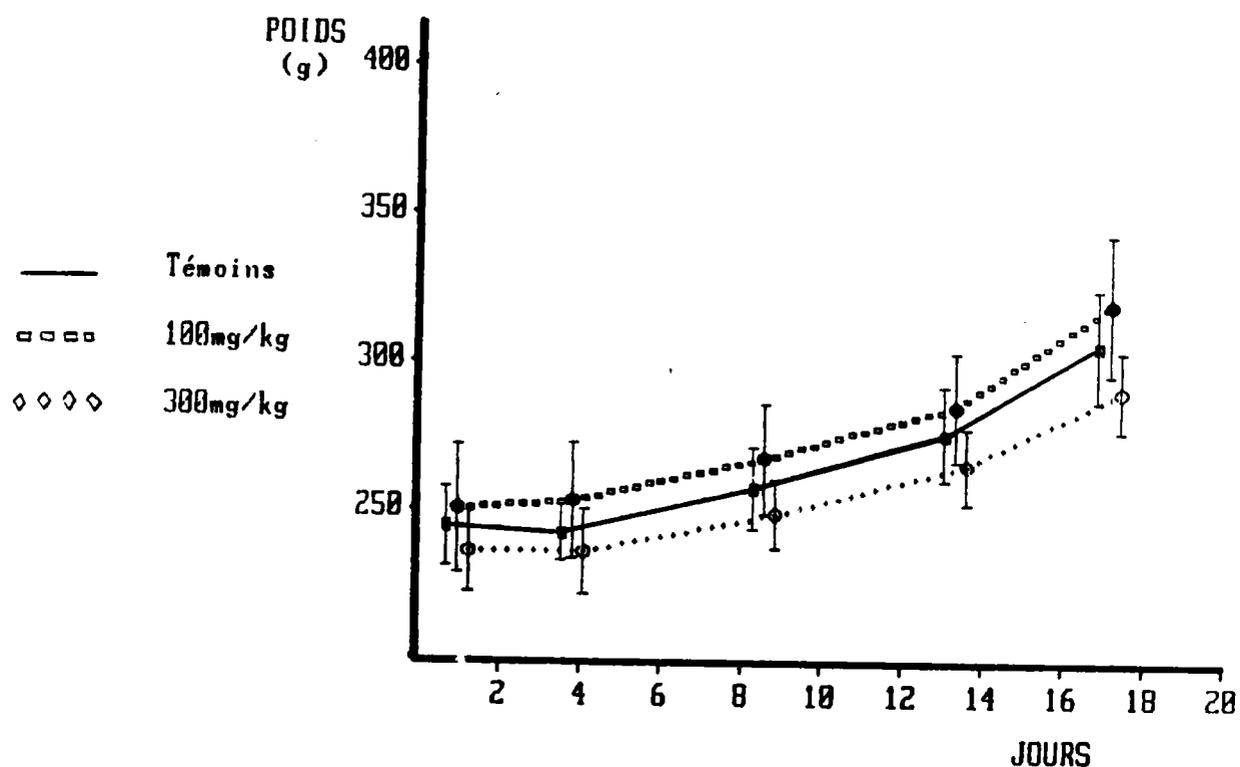
Deuxième série expérimentale :

Les effectifs des lots sont respectivement de 12, 12 et 14 femelles pour les lots témoin, traité par 100 mg d'aluminium/kg/jour et traité par 300 mg/kg/jour. Les résultats sont donnés par le tableau 13.

JOUR	LOTS (Moyenne ± E.T.)			ANOVA		t Student		
	T	100	300	F	ddl	T/100	T/300	100/300
1	244.9 ± 13.2	250.6 ± 21.4	236.5 ± 13.3	1.86	2-27	-	-	-
4	242.8 ± 9.5	253.4 ± 19.3	236.4 ± 14.1	3.35	2-27	1.57	1.19	2.33
9	259 ± 13.6	267.7 ± 18.5	249.1 ± 11.4	4.06	2-27	1.36	1.59	2.79
14	276.7 ± 16.2	285.9 ± 18.6	265.7 ± 12.9	4.09	2-27	1.2	1.68	2.91
18	307.1 ± 18.9	320.8 ± 23.5	291.2 ± 13.7	6.15	2-27	1.66	2.16	3.52

**Tableau 13** : Evolution pondérale au cours de la gestation, des femelles de la deuxième série. (moyennes en grammes et écart-type).

On remarque qu'aux sondages des jours 4, 9, 14 et 18, l'A.N.O.V.A met en évidence une hétérogénéité d'ensemble entre les lots. L'analyse détaillée montre que cette différence est due à l'écart existant entre les valeurs du lot 100mg/kg/jour et celles du lot 300mg/kg/jour. Au dernier sondage (jour 18), une différence apparaît également entre les poids des animaux témoins et ceux du lot 300mg/kg/jour. Cette date correspond à une période où les femelles du lot 300 mg/kg/jour ont une prise alimentaire inférieure à celle des autres lots. En conclusion, (voir figure 1 ) le lot 300mg/kg/jour, inférieur en poids au lot 100mg/kg/jour dès le début de l'expérience, a une évolution pondérale sensiblement parallèle à celle des deux autres lots, excepté entre les sondages des jours 14 et 18 où sa perte de croissance est inférieure à celle des lots témoin et 100mg/kg/jour, ce qui rend sa différence significative par rapport à ces deux lots.



**Figure 1** : Evolution pondérale des femelles de la deuxième série . (données du tableau 13)

Troisième série expérimentale :

Les résultats concernant l'évolution pondérale des femelles de cette série (12 femelles pour le lot témoin, 12 femelles pour le lot 300 mg d'aluminium/kg/jour et 8 femelles pour le lot 400 mg/kg/jour) sont reportés au tableau 14.

I LOTS ( Moyenne $\pm$ E.T.)		ANOVA			
JOUR	T	300	400	F	ddl
1	245	235,5	252,4	2,28	2-24
	$\pm 13,2$	$\pm 13,3$	$\pm 20,64$	N.S.	
4	242,8	240,1	236,4	0,81	2-24
	$\pm 9,48$	$\pm 13,8$	$\pm 12,70$	N.S.	
9	258	250,2	259,6	2,11	2-24
	$\pm 13,58$	$\pm 10,45$	$\pm 10,34$	N.S.	
14	276,7	260,8	263,9	1,58	2-24
	$\pm 16,19$	$\pm 13,02$	$\pm 20,07$	N.S.	
18	307,1	290,2	274,9	8,02	2-24
	$\pm 18,88$	$\pm 14,56$	$\pm 17,17$	N.S.	

**Tableau 14** : Evolution pondérale (en grammes) pendant la gestation des femelles de la troisième série.

Aucune différence significative n'apparaît dans cette comparaison à aucun des sondages effectués. La réduction de la prise alimentaire des animaux du lot 300 mg d'aluminium/kg/jour au jour 18 (-44%) correspond à une réduction pondérale (non significative) de 5,5%.

En conclusion,

Le traitement par chlorure d'aluminium pendant la gestation, par une gamme de doses allant de 100 à 400 mg/kg/jour ne conduit à aucune réduction pondérale. En particulier, les différences de consommation alimentaire constatées dans le lot 300 mg/kg/jour n'ont qu'une répercussion très faible sur le poids des animaux. (seule différence constatée : au jour 18 pour la deuxième série).

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

L'évolution pondérale pendant la gestation, des femelles traitées par le lactate d'aluminium (8, 7, 10 et 6 femelles traitées respectivement par 0, 100, 200 et 400 mg d'aluminium /kg/jour) est reportée au tableau 15.

+-----+-----+						
I LOTS médiane et quartiles I K. et W. I						
JOUR	T	100	200	400	H	ddl
+-----+-----+						
1	267	280	270.5	272	2.63	3
	287.5	287	279	277		
	256	268	269	267		N.S.
+-----+-----+						
4	276	270	271.5	265	2.09	3
	285.5	286	288	277		
	258	264	269	258		N.S.
+-----+-----+						
9	286	284	292.5	266	5.69	3
	302	298	298	284		
	273.5	282	287	264		N.S.
+-----+-----+						
14	299.5	303	307	275.5	7.31	3
	311.5	322	312	296		
	290.5	294	299	264		N.S.
+-----+-----+						
18	331	333	333	298.5	9.18	3
	342.5	347	339	318		
	317	326	318	286		S.05
+-----+-----+						

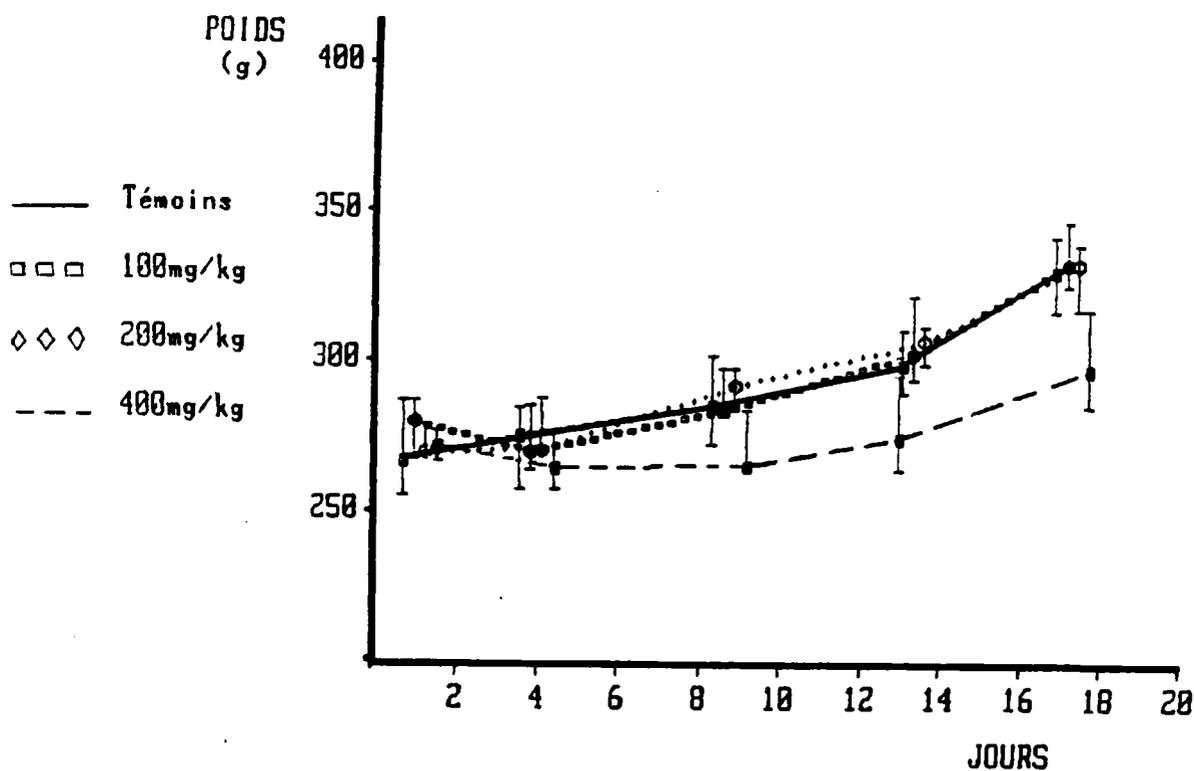
**Tableau 15** : Evolution pondérale pendant la gestation (en grammes, + écart-type).

TEST DE MANN et WHITHNEY						
JOUR	T/100	T/200	T/400	100/200	100/400	200/400
18	24	39	6	31.5	3	6
	N.S.	N.S.	P < .01	N.S.	P < .004	P < .02

**Tableau 16** : Détail de l'analyse statistique au jour 18.

Les lots témoin, 100 et 200 mg/kg/jour forment donc une population statistiquement homogène, du jour 1 au jour 18.

Le lot traité par 400 mg/kg/jour, quant à lui, montre une perte de poids entre les jours 1 et 4. Par la suite, (voir figure 2), la courbe pondérale remonte mais reste toujours inférieure à celle des trois autres lots. Entre les deux derniers sondages, sa pente est inférieure à celle des trois autres lots, ce qui mène au jour 18 à un poids significativement inférieur.



**Figure 2** : Evolution pondérale pendant la gestation des femelles traitées par lactate d'aluminium (données du tableau 15).

En conclusion,

On peut remarquer que le poids plus faible des femelles traitées par 400 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate, ne correspond pas à une diminution de leurs ingestats. Par conséquent, il se pourrait que ces femelles aient un problème d'assimilation et/ou que le traitement ait un effet sur les embryons (réduction de leur nombre ou de leur poids).

CONCLUSION :

Le traitement par aluminium chlorure ou lactate, à des doses inférieures à 400 mg/kg/jour, n'induit pas de variation notable du poids des femelles. Cependant, le chlorure d'aluminium (300 mg d'aluminium/kg/jour) et le lactate d'aluminium (400 mg d'aluminium/kg/jour) induisent au jour 18, une réduction pondérale équivalente (environ 33 grammes).

2 - Evolution des paramètres maternels pendant l'allaitement.

## a - Consommation de boisson.

## \* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Première série expérimentale :

Les consommations de boisson des femelles des lots témoin (13 femelles), traité par 160 mg d'aluminium/kg/jour (13 femelles) et traité par 200 mg/kg/jour (10 femelles) sont reportées au tableau 17.

+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I LOTS ( Moyenne ± E.T.)			I ANOVA I			
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I JOUR I	T	I 160	I 200	I F	I ddl	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I	I 54,5	I 57,29	I 50,8	I 0,23	I 2-33	I
+ 3	+	+	+	+	+-----+-----+	I
I	I ± 23,16	I ± 25,14	I ± 18,08	I	I N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I	I 69,46	I 69,61	I 75,31	I 0,07	I 2-31	I
+ 6	+	+	+	+	+-----+-----+	I
I	I ± 35,18	I ± 38,46	I ± 35,25	I	I N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I	I 78,96	I 83,41	I 95,38	I 0,6	I 2-32	I
+ 10	+	+	+	+	+-----+-----+	I
I	I ± 40,22	I ± 21,95	I ± 64,64	I	I N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I	I 113,77	I 113,16	I 106,75	I 0,1	I 2-33	I
+ 15	+	+	+	+	+-----+-----+	I
I	I ± 32,34	I ± 41,38	I ± 48,33	I	I N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						

Tableau 17 : Consommation d'eau (ml/jour), pendant l'allaitement des femelles de la première série.

A chacun des sondages, les trois populations de mesures forment un ensemble statistiquement homogène.

Deuxième série expérimentale :

Les effectifs sont respectivement de 9, 11 et 10 femelles pour les lots témoin, traités par 100 et 300 mg d'aluminium/kg/jour. Les consommations d'eau sont reportées au tableau 18.

JOUR	LOTS (Moyenne ± E.T.)			ANOVA	t Student				
	T	100	300		F	ddl	T/100	T/300	100/300
2	67.1 ± 25.2	58.4 ± 19.5	49.9 ± 19.3	1.63	2-28	-	-	-	-
5	92.2 ± 51.6	70 ± 8.7	53.4 ± 18.1	4.11	2-28	1.41	2.35	2.55	5.02
9	96.7 ± 34.2	77.3 ± 19.3	62.3 ± 13.9	5.46	2-28	1.62	3.08	2.12	5.05
14	94.7 ± 21.8	103.9 ± 26.7	85.6 ± 24.6	1.51	2-28	-	-	-	-

**Tableau 18** : Consommation d'eau (ml/jour) pendant l'allaitement, des femelles de la deuxième série.

Les femelles du lot traité par 300 mg/kg/jour boivent systématiquement moins que les femelles des deux autres lots. Néanmoins cette réduction n'est significative qu'aux jours 5 et 9 (respectivement -42% et -36% par rapport aux témoins).

Troisième série expérimentale :

Les effectifs utilisés sont ici de 9 femelles témoins, 11 femelles traitées à raison de 300 mg d'aluminium /kg/jour, et 8 femelles traitées à raison de 400 mg/kg/jour. Les consommations d'eau sont reportées au tableau 19.

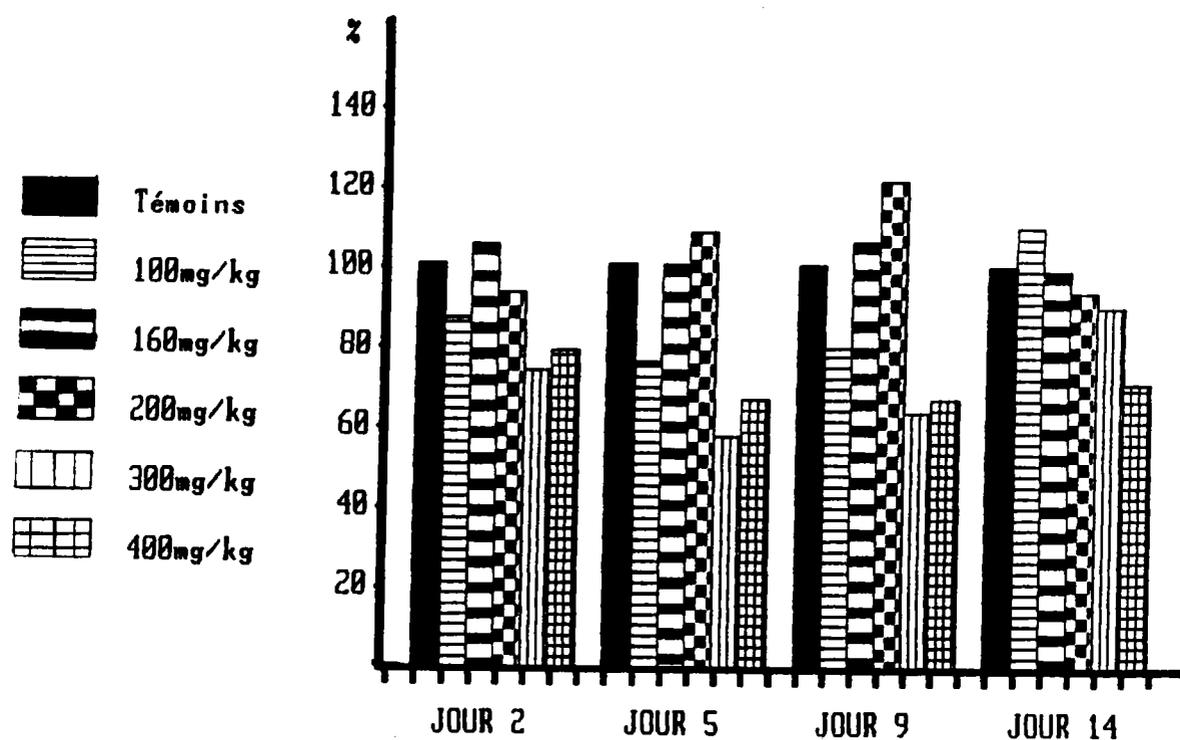
+-----+									
I LOTS(Moyenne ±E.T.) I A N O V A I t STUDENT I									
+-----+									
JOUR	T	I 300	I 400	I F	I dd1	IT/300	IT/400	I 300,400	I
+-----+									
I	I	65,9	56,13	51,83	1,15	I 2-20	I	I	I
+ 2	+	+	+	+	+	+ -	+ -	+ -	+
I	I	±25,6	±18,97	±12,89	N.S.	I	I	I	I
+-----+									
I	I	90,49	57,42	60,25	1,71	I 2-16	I	I	I
+ 5	+	+	+	+	+	+ -	+ -	+ -	+
I	I	±35,8	±23,98	±17,86	N.S.	I	I	I	I
+-----+									
I	I	95,8	65,75	64,50	4,55	I 2-20	I 2,39	I 2,17	I 0,13
+ 9	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I	I	±35	±14,78	±14,45	5.025	I 5.05	I 5.05	I N.S.	I
+-----+									
I	I	95,9	86,00	67,67	2,34	I 2-20	I	I	I
+ 14	+	+	+	+	+	+ -	+ -	+ -	+
I	I	±31,07	±29,23	±17,61	N.S.	I	I	I	I
+-----+									

**Tableau 19** : Consommation d'eau (ml/jour) des femelles de la troisième série.

Les femelles des lots 300 et 400 mg/kg/jour boivent moins que celles du lot témoin. Néanmoins, la variabilité des résultats a comme conséquence que cette différence n'est significative qu'au jour 9 (-36% pour les femelles du lot traité par 300 mg/kg/jour, -33% pour les femelles du lot 400).

En conclusion,

Le traitement par 300 et 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure, semble induire une certaine réduction de la prise de boisson, significative au jour 9. Une synthèse des résultats obtenus dans ces premières séries est représentée à la figure 3.



**Figure 3** : Consommation d'eau des femelles traitées par chlorure d'aluminium, pendant la gestation. (En % par rapport aux témoins.)

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

Les prises de boisson pendant l'allaitement, des femelles traitées par lactate d'aluminium (6, 7, 10 et 6 femelles traitées respectivement par 0, 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg/jour) sont reportées au tableau 20.

+-----+-----+-----+-----+							
I LOTS médiane -quartiles I K. et W. I							
+-----+-----+-----+-----+							
[JOUR	T	I 100	I 200	I 400	I H	I dd]	I
+-----+-----+-----+-----+							
I	I <sup>34</sup>	I 58	I 43,5	I 48	I 4,15	I 3	I
I 2	I 56	I 77	I 56	I 65	+-----+-----+		
I	I 19	I 55	I 35	I 38	I	N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+							
I	I 173	I 72	I 72,5	I 67	I 0,76	I 3	I
I 5	I 103	I 84	I 83	I 77	+-----+-----+		
I	I 50	I 50	I 63	I 49,5	I	N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+							
I	I 170	I 88	I 95	I 76	I 6,39	I 3	I
I 9	I 81	I 119	I 112	I 87,5	+-----+-----+		
I	I 66	I 58	I 86	I 57	I	N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+							
I	I 179	I 94	I 122	I 87	I 5,44	I 3	I
I 14	I 115	I 102	I 13,5	I 133	+-----+-----+		
I	I 42	I 72	I 88	I 59,5	I	N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+							

**Tableau 20** : Consommation d'eau (ml/jour) des femelles traitées par lactate d'aluminium, pendant l'allaitement.

Les lots témoin, 100, 200 et 400 mg/kg/jour forment une population homogène. Le traitement par aluminium, sous forme de lactate d'aluminium n'a donc pas d'effet statistiquement significatif sur les prises de boisson des femelles pendant l'allaitement.

Le tableau 21 récapitule sous forme de pourcentages par rapport aux témoins, l'ensemble des résultats des quatre populations de mesures, concernant les prises de boisson des femelles traitées pendant la gestation au lactate d'aluminium, pendant l'allaitement.

+-----+-----+-----+-----+					
I JOUR	I TEM	I 100	I 200	I 400	I
+-----+-----+-----+-----+					
I 2	I 100	I 170,59	I 127,94	I 141,18	I
+-----+-----+-----+-----+					
I 5	I 100	I 98,63	I 99,32	I 91,78	I
+-----+-----+-----+-----+					
I 9	I 100	I 125,71	I 135,71	I 108,57	I
+-----+-----+-----+-----+					
I 14	I 100	I 118,99	I 154,43	I 110,13	I
+-----+-----+-----+-----+					

**Tableau 21** : Prises de boisson des femelles (en pourcentages par rapport aux témoins) pendant l'allaitement.

CONCLUSION :

Les deux sels d'aluminium semblent avoir des effets différents sur la prise de boisson, le chlorure ayant un effet réducteur qui n'est pas constaté pour le lactate.

b - Consommation de nourriture.

\* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Première série expérimentale :

Le tableau 22 reporte les prises alimentaires aux différents sondages effectués pendant l'allaitement, des femelles des lots témoin (13 femelles), traités par 160 mg d'aluminium/kg/jour (13 femelles) et 200 mg/kg/jour (10 femelles).

I LOTS ( Moyenne ± E.T. )		ANOVA			
I JOUR	I T	I 160	I 200	I F	I dd1
I 3	I 31,11	I 23,62	I 25,72	I 0,5	I 2-34
I ± 3	I ± 31,32	I ± 7,15	I ± 9,03	I N.S.	I
I 6	I 38,11	I 42,5	I 38,75	I 0,48	I 2-33
I ± 6	I ± 7,23	I ± 17,04	I ± 9,14	I N.S.	I
I 10	I 47,46	I 67,54	I 53,35	I 2,33	I 2-33
I ± 10	I ± 6,24	I ± 38,80	I ± 9,96	I N.S.	I
I 15	I 63,27	I 59,61	I 71,61	I 3,06	I 2-32
I ± 15	I ± 10,08	I ± 13,2	I ± 9,77	I N.S.	I

**Tableau 22** : Prise alimentaire (en g/24h) pendant l'allaitement des femelles de la première série.

Les trois lots forment une population homogène à chacun des sondages.

Deuxième série expérimentale :

Les effectifs sont respectivement de 12, 12 et 14 femelles pour les lots témoin, 100 et 300 mg d'aluminium/kg/jour. Le tableau 23 exprime les résultats observés.

		L O T S (Moyenne $\pm$ E.T.)			A N O V A	
JOUR	T	100	300	F	ddl	
2	25.4 $\pm$ 8.5	28.6 $\pm$ 5	34.9 $\pm$ 17.3	1.66	2-25	
				N.S.		
5	46.9 $\pm$ 21.3	45.7 $\pm$ 7.9	38.1 $\pm$ 10	.96	2-25	
				N.S.		
9	48.7 $\pm$ 10.4	55.5 $\pm$ 5.5	48.9 $\pm$ 5.3	2.76	2-25	
				N.S.		
14	58.3 $\pm$ 18.3	62.2 $\pm$ 18.2	54 $\pm$ 19.4	.43	2-24	
				N.S.		

Tableau 23 : Prise alimentaire (en g/24h) pendant l'allaitement des femelles de la deuxième série.

Aucun des traitements n'induit de différence statistiquement significative dans la prise alimentaire.

Troisième série expérimentale :

Le tableau 24 reporte pour les différents lots (lot témoin : 9 femelles, lot traité par 300mg d'aluminium/kg/jour : 11 femelles, lot traité par 400 mg/kg/jour : 8 femelles) les prises alimentaires pendant l'allaitement.

I LOTS(Moyenne ±E.T.) I A N O V A I					
I JOUR I	T I	300 I	400 I	F I	dd I
I 2 I	I 26,5 I	I 30,5 I	I 31,00 I	I 1,35 I	I 2-20 I
+ 2 +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±10,1 I	I ± 5,8 I	I ± 5,83 I	I N.S. I	I I
I 5 I	I 49,7 I	I 46,8 I	I 35,67 I	I 1,22 I	I 2-20 I
+ 5 +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±12,8 I	I ±10,9 I	I ± 5,47 I	I N.S. I	I I
I 9 I	I 50,7 I	I 48,9 I	I 54,50 I	I 0,84 I	I 2-20 I
+ 9 +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±12 I	I ±5,5 I	I ±11,76 I	I N.S. I	I I
I 14 I	I 60,1 I	I 55 I	I 53,17 I	I 0,22 I	I 2-20 I
+ 14 +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I	I ±20,8 I	I ±20,2 I	I ± 8,21 I	I N.S. I	I I

**Tableau 24** : Prise alimentaire (en g/24h) pendant l'allaitement des femelles de la troisième série.

Bien qu'en valeurs moyennes, les lots traités montrent à partir du cinquième jour une légère réduction de la prise alimentaire, les populations restent statistiquement homogènes durant la phase d'allaitement.

Le tableau 25 récapitule les résultats concernant les prises alimentaires des femelles de ces trois séries.

I JOUR I	TEM I	100 I	160 I	200 I	300 I	400 I
I 2 I	I 100 I	I 112,6 I	I 75,92 I	I 82,67 I	I 137,40 I	I 116,58 I
I 5 I	I 100 I	I 97,44 I	I 111,52 I	I 101,68 I	I 81,24 I	I 71,77 I
I 9 I	I 100 I	I 113,96 I	I 142,31 I	I 112,41 I	I 100,41 I	I 107,5 I
I 14 I	I 100 I	I 106,69 I	I 94,22 I	I 113,18 I	I 92,62 I	I 88,47 I

**Tableau 25** : Prise alimentaire pendant l'allaitement, des femelles traitées par chlorure d'aluminium. (en pourcentages par rapport à leurs témoins d'origine).

En conclusion,

Quelle que soit la dose utilisée, le traitement par chlorure d'aluminium pendant la gestation n'a aucune incidence sur les prises alimentaires des femelles pendant la phase d'allaitement.

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

Les effectifs des lots traités par 0, 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate, sont respectivement de 6, 7, 10 et 6 femelles. Les prises alimentaires de ces femelles pendant l'allaitement sont reportées au tableau 26.

I LOTS médiane et quartiles I K. et W. I						
I JOUR I	I T I	I 100 I	I 200 I	I 400 I	I H I	I ddi I
I	I 22 I	I 32 I	I 25.5 I	I 28 I	I 2.28 I	I 3 I
I 2 I	I 33 I	I 44 I	I 36 I	I 32 I		
I	I 12 I	I 19 I	I 11 I	I 20.5 I		I N.S. I
I	I 44 I	I 45 I	I 42.5 I	I 40 I	I 0.99 I	I 3 I
I 5 I	I 48 I	I 60 I	I 50 I	I 45 I		
I	I 37 I	I 33 I	I 39 I	I 30.5 I		I N.S. I
I	I 48 I	I 66 I	I 54.5 I	I 52 I	I 1.65 I	I 3 I
I 9 I	I 57 I	I 87 I	I 88 I	I 60.5 I		
I	I 33 I	I 40 I	I 45 I	I 48 I		I N.S. I
I	I 37 I	I 57 I	I 66.5 I	I 60 I	I 3.16 I	I 3 I
I 14 I	I 87 I	I 68 I	I 69 I	I 83 I		
I	I 31 I	I 46 I	I 58 I	I 45 I		I N.S. I

**Tableau 26.** : Prise alimentaire (en g/24h) pendant l'allaitement des femelles traitées par lactate d'aluminium.

L'analyse statistique ne met en évidence aucune hétérogénéité des populations. Le tableau 27 récapitule ces résultats sous forme de pourcentages par rapport aux témoins.

JOUR	TEM	100	200	400
2	100	145,45	115,91	127,27
5	100	102,27	96,59	90,91
9	100	137,5	113,54	108,33
14	100	154,05	179,73	162,16

**Tableau 27** : Prise alimentaire pendant l'allaitement (%/témoins) des femelles traitées par lactate d'aluminium.

En conclusion,

Le lactate d'aluminium n'induit pas de variation de la prise alimentaire pendant l'allaitement.

**CONCLUSION :**

L'intoxication par aluminium, pendant la gestation, dans une gamme de doses allant de 100 à 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure, ou de 100 à 400 mg d'aluminium /kg/jour sous forme de lactate, n'a pas de conséquence sur l'évolution de la prise alimentaire des femelles pendant la phase d'allaitement.

## c - Evolution pondérale.

\* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Première série expérimentale :

Les poids des femelles, aux sondages réalisés pendant la phase d'allaitement, sont reportés au tableau 28. (effectifs : 13, 13, 10, pour le lot de témoins et les lots traités par 100 et 200 mg d'aluminium/kg/jour.)

		I LOTS ( Moyenne $\pm$ E.T. )			ANOVA	
I JOUR	I T	I 100	I 200	I F	I dd1	I
I	I 256,6	I 260,7	I 261,8	I 0,145	I 2-35	I
+ 1	+	+	+	+	+	+
I	I $\pm$ 18,22	I $\pm$ 32,92	I $\pm$ 23,75	I	I N.S.	I
I	I 255,4	I 256,4	I 257,8	I 0,038	I 2-34	I
+ 4	+	+	+	+	+	+
I	I $\pm$ 16,18	I $\pm$ 28,2	I $\pm$ 15,49	I	I N.S.	I
I	I 283,7	I 267,5	I 277,5	I 0,89	I 2-34	I
+ 9	+	+	+	+	+	+
I	I $\pm$ 40,71	I $\pm$ 26,13	I $\pm$ 21,55	I	I N.S.	I
I	I 272,7	I 277,9	I 290,7	I 1,454	I 2-34	I
+ 14	+	+	+	+	+	+
I	I $\pm$ 20,45	I $\pm$ 31,31	I $\pm$ 25,8	I	I N.S.	I
I	I 279	I 274	I 279,8	I 0,109	I 2-34	I
+ 18	+	+	+	+	+	+
I	I $\pm$ 21,22	I $\pm$ 42,99	I $\pm$ 32,37	I	I N.S.	I

**Tableau 28** : Evolution pondérale(en grammes)pendant l'allaitement des femelles de la première série.

A chacun des cinq sondages, les populations forment un ensemble statistiquement homogène.

Deuxième série expérimentale :

L'effectif des lots témoin et traité par 100 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour est respectivement de 9, 11 et 10 femelles.

JOUR	LOTS (Moyenne $\pm$ E.T.)			ANOVA			t Student		
	T	100	300	F	ddl	T/100	T/300	100/300	
1	273.3 $\pm$ 10.8	278.8 $\pm$ 24.3	243.4 $\pm$ 10.7	5.73	2-26	0.66	4.06	2.93	
				S.01		N.S.	S.001	S.01	
4	278.1 $\pm$ 13.6	283.6 $\pm$ 23.1	257.9 $\pm$ 16.6	4.21	2-24	0.66	2.81	2.61	
				S.05		N.S.	S.02	S.02	
9	292.2 $\pm$ 18.9	299.5 $\pm$ 27.9	287.9 $\pm$ 15.9	.61	2-24	-	-	-	
				N.S.		-	-	-	
14	295.4 $\pm$ 16.2	301.5 $\pm$ 21	303 $\pm$ 18.8	.37	2-24	-	-	-	
				N.S.		-	-	-	

**Tableau 29** : Evolution pondérale (en grammes) pendant l'allaitement des femelles de la deuxième série.

Les femelles du lot traité par 300 mg/kg/jour montrent un retard pondéral aux deux premiers sondages, retard qui diminue et disparaît à partir du jour 9 post-natal. Ce retard est un rattrapage de celui constaté à la fin de la période de gestation.

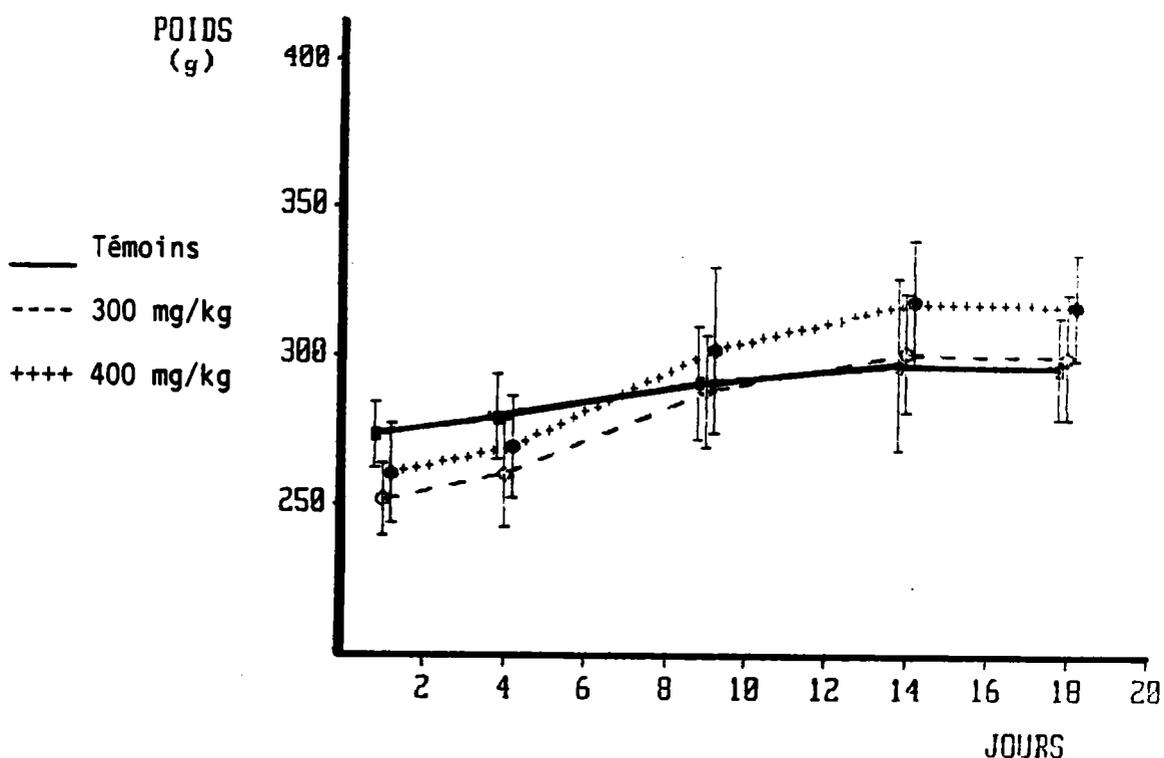
Troisième série expérimentale :

Les effectifs de cette série sont de 9, 11 et 8 femelles respectivement témoins, traitées par 300 mg d'aluminium/kg/jour et traitées par 400 mg/kg/jour.

I LOTS (Moyenne ± E.T.)		I A N O V A		I t		S T U D E N T		
I JOUR	I T	I 300	I 400	I F	I dd1	IT/300	IT/400	I 300/400
I	I 274	I 252,1	I 261,2	I 5,63	I 2-21	I 4,08	I 1,78	I 1,19
+ 1		+ 11,11	+ 12,43	+ 17,38		S.025	S.001	N.S.
I	I 280,6	I 261	I 270,3	I 3,27	I 2-19			
+ 4		+ 14,32	+ 17,88	+ 17,78		N.S.		
I	I 292,6	I 289,9	I 303,0	I 0,89	I 2-19			
+ 9		+ 19,67	+ 19,45	+ 27,80		N.S.		
I	I 298,7	I 302	I 319,3	I 3,09	I 2-19			
+ 14		+ 29	+ 19,98	+ 20,79		N.S.		
I	I 297,3	I 301,3	I 318,3	I 2,37	I 2-19			
+ 18		+ 17,47	+ 20,89	+ 18,36		N.S.		

**Tableau 30** : Evolution pondérale , pendant l'allaitement, des femelles de la troisième série. (en grammes).

Un phénomène analogue à celui de la deuxième série est constaté dans le lot traité par 300 mg/kg/jour.



**Figure 4** : Poids des femelles de la troisième série, pendant l'allaitement. (Traitement des femelles pendant la gestation).

Le tableau 31 récapitule, sous forme de pourcentages par rapport aux témoins respectifs, les évolutions pondérales des femelles des différents lots traités.

JOUR	TEM	100	160	200	300	400
1	100	102,1	101,6	102,03	89,06	95,33
4	100	101,98	100,39	100,94	92,74	96,33
9	100	102,5	94,29	97,81	98,52	103,55
14	100	102,06	101,91	106,60	102,57	106,95
18	100	-	98,21	100,29	-	107,06

**Tableau 31** : Poids des femelles en allaitement, traitées par chlorure d'aluminium, en pourcentages par rapport aux témoins.

En conclusion,

L'évolution pondérale, pendant l'allaitement, des femelles traitées par chlorure d'aluminium pendant la gestation, ne montre aucun retard par rapport aux témoins. Les femelles des lots traités par 300 mg/kg/jour qui avaient montré un certain retard durant la gestation, voient leur poids rattraper celui des témoins, au tout début de la période d'allaitement.

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

L'évolution pondérale des femelles des quatre lots de cette série (6, 7, 10 et 6 femelles, respectivement pour les témoins et les traités par 100, 200, 400 mg d'aluminium/kg/jour), est représentée au tableau 32.

		LOTS médiane et quartiles				K. et W.	
JOUR	T	100	200	400	H	ddl	
1	292	305	303	267	2.68	3	
	303	324	312	398.5			
	284	292	290	258.5	N.S.		
4	297	312	301.5	291	6.87	3	
	308	323	309	306			
	287	302	295	279	N.S.		
9	305	332	317	311	3.36	3	
	320	338	336	321.5			
	302	311	304	284	N.S.		
14	323	343	314	303	5.21	3	
	330	355	342	328			
	314	327	295	287	N.S.		
18	321	336	324.5	322	1.14	3	
	323	352	336	330.5			
	319	315	297	308	N.S.		

**Tableau 32** : Evolution pondérale, pendant l'allaitement, des femelles traitées par lactate d'aluminium. (en grammes).

A aucun des sondages, les femelles des lots traités ne montrent de différence significative, par rapport aux femelles du lot témoin.

En conclusion,

Le traitement pendant la gestation des femelles, par l'aluminium sous forme de lactate, n'induit aucune variation de poids pendant la période d'élevage des jeunes.

**CONCLUSION :**

A quelques exceptions près, l'aluminium sous forme de lactate ou de chlorure, aux doses utilisées, n'induit aucun effet sur les paramètres de la gestation et de l'allaitement, concernant les femelles (consommation de nourriture, de boisson, évolution pondérale).

Toutefois, en ce qui concerne au moins le lactate d'aluminium, la perte de poids des femelles en fin de gestation, rattrapée au début de l'allaitement, n'est pas en rapport avec une sous-alimentation. Ceci semblerait indiquer que cette perte de poids serait peut-être due aux poids plus légers des embryons portés par ces femelles, à moins que ceux-ci subissent une forte mortalité pré-natale. Ces hypothèses seront confirmées ou infirmées par l'étude de la taille des portées à la naissance et des poids des jeunes, également dès la naissance.

### 3 - Evolution des paramètres concernant les jeunes rats issus des femelles traitées pendant la gestation.

a - Taille des portées à la naissance.

\* - Traitement par chlorure d'aluminium.

#### Première série expérimentale :

Cette série expérimentale comporte 127 jeunes issus de 13 femelles témoins, 137 jeunes issus de 13 femelles traitées à 160 mg d'aluminium/kg /jour et 109 rats issus de 10 femelles traitées à 200 mg/kg/jour.

Les données portant sur les moyennes des nombres de jeunes par portée à la naissance est reportée au tableau 33.

+-----+						
I NOMBRE DE JEUNES PAR PORTEE I						
I A LA NAISSANCE I						
+-----+						
I	T	I	160	I	200	I
+-----+						
I	9,77	I	10,54	I	10,9	I
+-----+						
I	± 1,78	I	± 2,05	I	± 1,34	I
+-----+						

**Tableau 33** : Moyennes des nombres de jeunes par portée à la naissance, pour les lots témoin, traités à 160 et 200 mg d'aluminium/kg/jour.

L'analyse de la variance ne fait pas ressortir de différence significative entre le nombre de jeunes des portées témoins et le nombre de jeunes des portées traitées ( $F(2-33) = 0,895$  : NS.).

L'ingestion d'aluminium sous forme de chlorure, aux doses de 160 et 200 mg/kg/jour, par les femelles en gestation, ne semble donc pas avoir d'influence sur les tailles des portées à la naissance.

Deuxième série expérimentale :

Les effectifs sont de 87 jeunes issus de 9 femelles témoins, 131 jeunes issus de 11 femelles traitées par 100 mg d'aluminium /kg/jour et 119 jeunes issus de 10 femelles traitées par 300 mg/kg/jour.

Le tableau 34 représente les données portant sur la taille des portées à la naissance, des trois lots.

+-----+					
I NOMBRE DE JEUNES PAR PORTEE I					
I A LA NAISSANCE I					
+-----+					
I	T	I	100	I	300
+-----+					
I	9,7	I	11,9	I	11,9
+-----+					
I	± 2,7	I	± 2,8	I	± 2,1
+-----+					

**Tableau 34** : Nombre moyen de jeunes par portée et par lot, de la deuxième série.

Il n'y a aucune différence significative mise en évidence aux doses 100 et 300 mg/kg/jour d'aluminium sous forme de chlorure, par rapport au lot témoin. Il ne semble donc pas y avoir d'effet, suite à l'intoxication prénatale, sur le nombre de jeunes, à ces doses. (  $F(2-27) = 2,37$  : NS.).

Troisième série expérimentale :

Cette expérimentation a été effectuée sur 101 jeunes issus de 9 femelles témoins, 139 jeunes issus de 11 femelles traitées à 300 mg d'aluminium /kg/jour et 102 jeunes issus de 8 femelles traitées à 400 mg/kg/jour.

Les données portant sur le nombre moyen de jeunes par portée pour chaque lot est représentée au tableau 35.

+-----+						
I NOMBRE DE JEUNES PAR PORTEE I						
I A LA NAISSANCE I						
+-----+						
I	T	I	300	I	400	I
+-----+						
I	11,2	I	12,6	I	12,7	I
+-----+						
I	± 1,7	I	± 1,56	I	± 1,98	I
+-----+						

**Tableau 35** : Nombre moyen de jeunes par portée dans les lots témoin et traités par 300 et 400 mg d'aluminium/kg /jour.

Il n'y a, là encore, pas d'effet significatif de l'intoxication prénatale sur le nombre de jeunes à la naissance, que ce soit à la dose 300 mg d'aluminium/kg/jour ou la dose 400 mg/kg/jour. Pour la dose 400 mg/kg/jour,  $F(2-25) = 2,11 : N.S. .$

**En conclusion,**

L'aluminium, sous forme de chlorure, appliqué pendant la gestation à des doses allant de 100 à 400 mg/kg/jour, n'a pas d'effet sur les effectifs des portées à la naissance.

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

Le nombre moyen de jeunes par portée, pour les lots de cette série (64 jeunes pour le lot témoin, issus de 6 femelles; 70 jeunes pour le lot traité par 100 mg d'aluminium/kg/jour, issus de 7 femelles; 103 jeunes pour le lot 200 mg/kg/jour, issus de 10 femelles; 62 jeunes rats pour le lot 400 mg/kg/jour, issus de 6 femelles) est reporté au tableau 36.

NOMBRE DE JEUNES PAR PORTEE A LA NAISSANCE								
I	T	I	100	I	200	I	400	I
I	10,7	I	10	I	10,3	I	10,3	I
I ±	2,5	I ±	2,65	I ±	3,40	I ±	1,97	I

**Tableau 36** : Nombre moyen de jeunes par portée pour les lots témoin et traités au lactate d'aluminium à raison de 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg /jour.

Aucune différence significative n'est mise en évidence, quelle que soit la dose utilisée. (F(3-25) = 0,061 : NS.).

### CONCLUSION

Au doses testées, l'aluminium sous forme de chlorure ou de lactate ne semble pas avoir d'effet sur le nombre de jeunes dans les portées issues de femelles traitées par rapport aux femelles témoins, ne recevant pas d'aluminium.

Ce résultat mis en parallèle avec la perte de poids des femelles traitées à 300 mg d'aluminium/kg/jour ou à 400 mg/kg/jour, sous forme de chlorure et des femelles traitées à 400 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate, par rapport aux femelles témoins, laisse supposer que cette perte de poids serait due à celle des embryons traités.

b - Mortalité des jeunes avant le sevrage .

\* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Première série expérimentale :

La mortalité post-natale des jeunes rats a été étudiée sur une population de départ de 127 jeunes pour le lot témoin (13 femelles) 137 jeunes pour le lot traité par 160 mg d'aluminium /kg/jour (13 femelles) et 109 jeunes pour le lot traité par 200 mg/kg/jour (10 femelles). Les résultats sont reportés aux tableaux 37 et 38.

I JOUR I	I Nb. de morts et % I			I X2 global I	
	I T I	I 160 I	I 200 I	I X2 I	I ddl. I
I 1 I	I 0,8 I	I 5,1 I	I 6,4 I	I 5,4 I	I T.10 I
	I 16,6 I	I 30,4 I	I 43,8 I		
I 4 I	I 0,8 I	I 12,4 I	I 11,9 I	I 14,1 I	I p<.001 I
	I 16,6 I	I 73,9 I	I 81,3 I		
I 9 I	I 3,9 I	I 14,6 I	I 12,8 I	I 7,4 I	I p<.05 I
	I 100 I	I 86,9 I	I 87,5 I		
I 14 I	I 3,9 I	I 16,1 I	I 14,7 I	I 9,4 I	I p<.01 I
	I 100 I	I 95,7 I	I 100 I		
I 18 I	I 3,9 I	I 16,8 I	I 14,7 I	I 10,01 I	I p<.01 I
	I 100 I	I 100 I	I 100 I		

**Tableau 37** : Nombres de jeunes rats, morts pendant la période d'allaitement, pour les lots témoin, traités par 160 et 200mg/kg /jour. Pour chaque lot et pour chaque jour, sont indiqués sur la ligne correspondante :

n : nombre de morts cumulés depuis la naissance.

m : % de morts par rapport à l'effectif de départ.

p : % de morts par rapport au nombre total de morts.

		X2 PARTIELS	
JOURS	160/200	I(160,200)/TI	
1	0,19 N.S.	5,23 p<.05	
4	0,013 N.S.	14,29 p<.001	
9	0,15 N.S.	7,25 p<.01	
14	0,08 N.S.	9,25 p<.01	
18	0,20 N.S.	9,77 p<.01	

**Tableau 38** : Détail de l'analyse statistique.

L'analyse statistique met en évidence un effet du traitement des mères pendant la gestation, aux doses de 160 et 200 mg d'aluminium/kg/jour, sur la mortalité ultérieure des jeunes. Cette mortalité est toujours significativement plus élevée dans les deux lots traités. Cependant, un effet "dose" ne peut pas être mis en évidence par ces résultats. L'évolution des mortalités cumulées est sensiblement identique dans les deux lots.

Deuxième série expérimentale :

Les résultats de cette expérimentation portent sur 87 jeunes issus de 9 femelles témoins, 131 jeunes issus de 11 femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour et 119 jeunes issus de 10 femelles traitées par 300 mg/kg/jour. L'étude statistique est représentée au tableau 39.

		Nb morts et pourcentages			X <sup>2</sup> global	X <sup>2</sup> partiels		
JOUR	T	100	300	X <sup>2</sup>	ddl	T/100	T/300	100/300
1	2.3	3.8	25.2	38.24	2	.38	20.10	23.7
	100	45.5	51.7			p<.001	N.S.	p<.001
4	2.3	6.1	41.2	71.9	2	1.73	40.77	43.57
	100	72.7	84.5			p<.001	N.S.	p<.001
9	2.3	8.5	47.9	83.44	2	3.46	51.13	49.13
	100	100	98.3			p<.001	N.S.	p<.001
14	2.3	8.5	48.7	85.88	2	3.46	52.50	50.78
	100	100	100			p<.001	N.S.	p<.001
18	2.3	8.5	48.7	85.88	2	3.46	52.50	50.78
	100	100	100			p<.001	N.S.	p<.001

**Tableau 39** : Nombres de jeunes, morts pendant la période d'allaitement, des lots témoin et traités par 100 et 300 mg d'aluminium/kg/jour. Pour chaque lot et chaque jour, sont indiqués sur la ligne correspondante :

n : nombre de morts cumulés depuis la naissance.

m : % de morts par rapport à l'effectif de départ.

p : % de morts par rapport au nombre total de morts.

Il ne semble pas y avoir d'effet de la dose 100 mg d'aluminium/kg/jour alors que l'on décèle un effet négatif de la dose 300 mg/kg/jour dès le jour 1.

### Troisième série expérimentale :

Les effectifs de cette série sont de 101 jeunes issus de 12 femelles témoins, 139 jeunes issus de 12 femelles traitées par 300 mg d'aluminium/kg/jour et 102 jeunes issus de 8 femelles traitées par 400 mg/kg/jour. Les résultats de l'étude de la mortalité post-natale de ces jeunes rats sont reportés au tableau 40.

I Nb morts et pourcentages I		X2 global I		X2 partiels I				
I JOUR I	I T I	I 300 I	I 400 I	I X2 I	I ddl I	I T/300 I	I T/400 I	I 300/400I
I 1 I	I 3 I	I 18 I	I 30 I	I 34 I	I 2 I	I 17,1 I	I 35,2 I	I 3,7 I
	I 3,16 I	I 24,32 I	I 33,8 I					
	I 100 I	I 48,65 I	I 68,18 I	I p < .001 I		I p < .001 I	I p < .001 I	I N.S. I
I 4 I	I 3 I	I 28 I	I 40 I	I 53,5 I	I 2 I	I 34,4 I	I 54 I	I 3,04 I
	I 3,16 I	I 37,84 I	I 46,8 I					
	I 100 I	I 75,68 I	I 90,9 I	I p < .001 I		I p < .001 I	I p < .001 I	I N.S. I
I 9 I	I 3 I	I 36 I	I 44 I	I 65,9 I	I 2 I	I 48,5 I	I 62,4 I	I 1,09 I
	I 3,16 I	I 48,65 I	I 57,1 I					
	I 100 I	I 97,30 I	I 100 I	I p < .001 I		I p < .001 I	I p < .001 I	I N.S. I
I 14 I	I 3 I	I 37 I	I 44 I	I 66,9 I	I 2 I	I 50,5 I	I 62,4 I	I 0,78 I
	I 3,16 I	I 50 I	I 57,1 I					
	I 100 I	I 100 I	I 100 I	I p < .001 I		I p < .001 I	I p < .001 I	I N.S. I
I 18 I	I 3 I	I 37 I	I 44 I	I 66,9 I	I 2 I	I 50,5 I	I 62,4 I	I 0,78 I
	I 3,16 I	I 50 I	I 57,1 I					
	I 100 I	I 100 I	I 100 I	I p < .001 I		I p < .001 I	I p < .001 I	I N.S. I

**Tableau 40** : Nombres de jeunes, morts pendant la période d'allaitement, des lots témoin et traités par 300 et 400 mg/kg/jour. Pour chaque lot et chaque jour, sont indiqués sur la ligne correspondante :

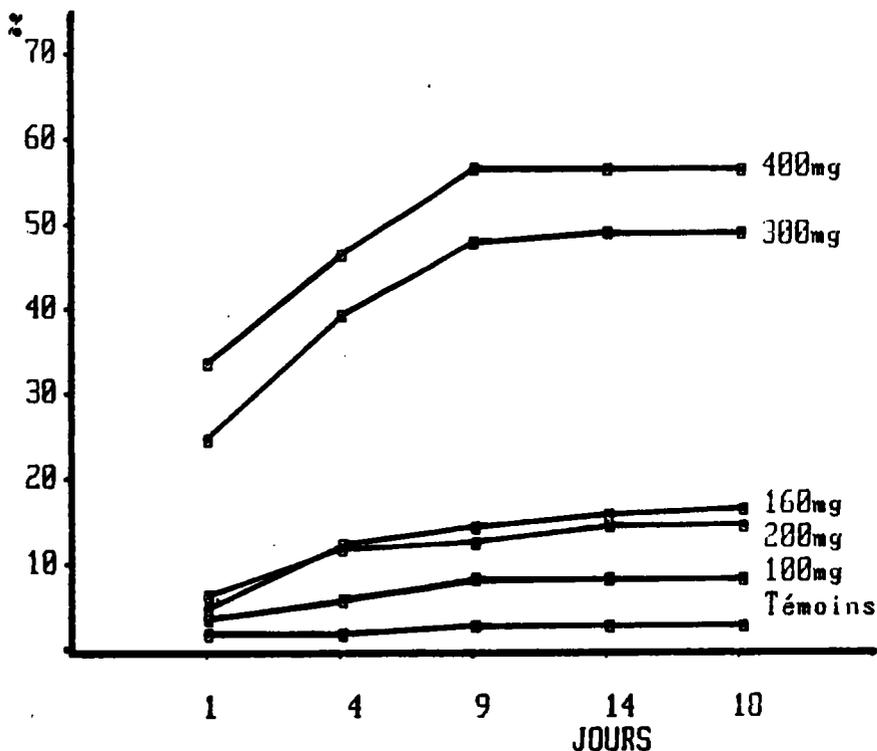
n : nombre de morts cumulés depuis la naissance.  
m : % de morts par rapport à l'effectif de départ.  
p : % de morts par rapport au nombre total de morts.

On observe dans cette série expérimentale et en ce qui concerne la dose 300 mg d'aluminium/kg/jour, des résultats identiques à ceux de la série précédente. En ce qui concerne la dose 400 mg/kg/jour, on décèle un effet négatif perceptible dès le jour 1.

L'ensemble des résultats portant sur la mortalité post-natale des jeunes issus de femelles traitées par chlorure d'aluminium, pendant la gestation, sont exprimés par le tableau 41 et la figure 5.

JOUR	TEM*	100	160	200	300**	400
1	2,1	3,8	5,1	6,4	24,8	33,8
4	2,1	6,1	12,4	11,9	39,5	46,8
9	3,1	8,5	14,6	12,8	48,3	57,1
14	3,1	8,5	16,1	14,7	49,4	57,1
18	3,1	8,5	16,8	14,7	49,4	57,1

**Tableau 41** : Récapitulatif des pourcentages de morts par rapport à l'effectif de départ, pour l'ensemble de l'expérimentation concernant le chlorure d'aluminium.  
 \* lot témoin : Moyenne des trois lots témoins  
 \*\* lot 300 mg/kg/jour : Moyenne des deux lots 300 mg/kg/jour.



**Figure 5** : Evolution de la mortalité post-natale des jeunes de l'ensemble des séries expérimentales concernant le chlorure d'aluminium. (en % par rapport à l'effectif de départ : données du tableau 41).

En conclusion,

L'aluminium, sous forme de chlorure, administré aux femelles en gestation, a un effet perceptible sur la mortalité post-natale des jeunes issus de ces femelles, à partir de la dose 160 mg/kg/jour et ceci dès le jour 1. La mortalité se produit essentiellement durant la phase initiale de la vie post-natale et se stabilise à environ neuf jours (mais est déjà presque complète à quatre jours).

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

Les effectifs de cette expérimentation sont de 64 jeunes issus de 6 femelles témoins, 70 jeunes issus de 7 femelles traitées par 100 mg d'aluminium /kg /jour, 103 jeunes issus de 10 femelles traitées par 200 mg/kg/jour et 62 jeunes issus de 6 femelles traitées par 400 mg/kg /jour. Les résultats sont exprimés par le tableau 42.

I	Nb morts et pourcentages				I
	T	100	200	400	
I 2	I 1	I 1	I 1	I 10	I
I 1	I 3.13	I 1.43	I 0.97	I 16.13	I
I	I 66.66	I 16.66	I 11.11	I 52.63	I
I 3	I 4	I 9	I 18	I	I
I 4	I 4.68	I 5.71	I 8.73	I 29.03	I
I	I 100	I 66.66	I 100	I 94.74	I
I 3	I 4	I 9	I 19	I	I
I 9	I 4.68	I 5.71	I 8.73	I 30.65	I
I	I 100	I 66.66	I 100	I 100	I
I 3	I 6	I 9	I 19	I	I
I 14	I 4.68	I 8.57	I 8.73	I 30.65	I
I	I 100	I 100	I 100	I 100	I
I 3	I 6	I 9	I 19	I	I
I 18	I 4.68	I 8.57	I 8.73	I 30.65	I
I	I 100	I 100	I 100	I 100	I

**Tableau 42** : Nombres de jeunes, morts pendant la période d'allaitement des lots témoin, traités par 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg/jour. Pour chaque lot et chaque jour, sont indiqués sur la ligne correspondante :

n : nombre de morts cumulés depuis la naissance.

m : % de morts par rapport à l'effectif de départ.

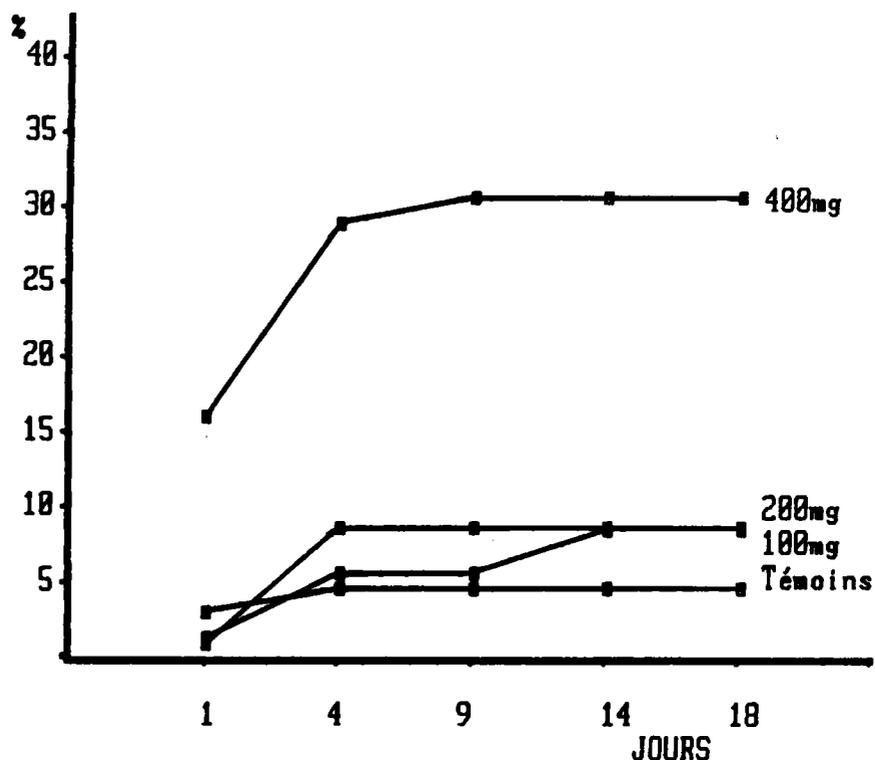
p : % de morts par rapport au nombre total de morts.

Le tableau 43 représente l'analyse statistique portant sur les résultats exprimés au tableau 42.

JOUR	X2 global		X2 PARTIELS						
	X2	ddl	T/100	T/200	T/400	100/200	100/400	200/400	
1	123.39	3	0.006	0.176	6.18	0.84*	9.30	11.96	
		S.001	N.S.	N.S.	S.02	N.S.	S.01	S.001	
4	123.16	3	0.054	0.082	11.34	0.55	12.87	11.65	
		S.001	N.S.	N.S.	S.001	N.S.	S.001	S.001	
9	124.44	3	0.019	0.04	10.65	0.55	14.2	13.18	
		S.001	N.S.	N.S.	S.01	N.S.	S.001	S.001	
14	124.38	3	0.25	0.39	14.15	0.001	10.43	13.18	
		S.001	N.S.	N.S.	S.001	N.S.	S.01	S.001	
18	124.38	3	0.25	0.39	14.15	0.001	10.43	13.18	
		S.001	N.S.	N.S.	S.001	N.S.	S.01	S.001	

**Tableau 43** : Détail de l'analyse statistique portant sur la mortalité post-natale des jeunes issus des femelles témoins et traitées au lactate d'aluminium, pendant la gestation.

Il ne semble pas y avoir d'effet des doses 100 et 200 mg d'aluminium /kg/jour, tandis que l'on décèle un effet négatif de la dose 400 mg/kg/jour et ce, dès le jour 1. La figure 6 récapitule l'ensemble des pourcentages de morts par rapport à l'effectif de départ des différents lots de cette série.



**Figure 6** : Evolution de la mortalité post-natale des jeunes rats de l'ensemble des lots témoin et traités au lactate d'aluminium. (en % par rapport à l'effectif de départ).

## CONCLUSION

L'aluminium, sous forme de chlorure administré aux femelles pendant la gestation, semble plus toxique que l'aluminium sous forme de lactate, car son effet létal se fait ressentir dès les doses 160 et 200 mg d'aluminium/kg/jour, alors que le lactate ne l'est pas à ces mêmes doses. De plus, à la dose de 400 mg/kg/jour, on dénombre 60% de morts dans le lot de jeunes issus des femelles traitées au chlorure d'aluminium, alors que l'on n'en dénombre que 30% pour ceux issus des femelles traitées au lactate d'aluminium.

Mais, que ce soit les résultats après traitement au lactate d'aluminium ou les résultats après traitement au chlorure d'aluminium, on constate que les jeunes commencent à mourrir dès leur naissance, alors que l'égalité d'effectif des portées à la naissance, prouve qu'il n'y pas de mortalité pré-natale.

Il semblerait donc, que l'embryon soit "protégé", du moins vis-à-vis d'une intoxication atteignant le seuil de létalité. Néanmoins, une mortalité liée à la dose apparaît dans les deux cas de traitement, immédiatement après la naissance, qui ne se manifeste que pendant quelques jours. Les chapitres suivants examineront divers paramètres du développement pondéral et neuromoteur des jeunes survivants.

c - Evolution pondérale des jeunes rats.

\* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Première série expérimentale :

Ces sondages ont été effectués sur les jeunes rats\* issus de 13 femelles témoins, 13 femelles traitées par 160 mg d'aluminium/kg/jour et 10 femelles traitées par 200 mg/kg/jour. Le tableau 44 exprime la moyenne des moyennes de chaque portée pour chaque lot. Les sondages sont réalisés aux jours 1, 4, 9, 14 et 18 après la naissance (jour 0).

		Moyenne et E.T.			Analyse de la variance		
	T	160	200	F global	F 200/T	F 160/200	
JOUR 1	6,5 ± 0,4	6,3 ± 0,7	5,8 ± 0,6	F(2-32)= 4,95 p < .025	F(1-32)= 5,47 p < .05	F(1-32)= 4,43 p < .05	
JOUR 4	9,5 ± 1,3	8,7 ± 0,7	8,4 ± 0,9	F(2-32)= 3,28 T.10	F(1-32)= 5,86 p < .025	F(1-32)= 0,70 N.S.	
JOUR 9	17 ± 2,6	16,1 ± 1,8	15,8 ± 1,3	F(2-32)= 2,44 N.S.	-	-	
JOUR 14	25,4 ± 3,3	25,4 ± 4	25,2 ± 4,5	F(2-32)= 2,64 N.S.	-	-	
JOUR 18	31,3 ± 4,2	31,1 ± 5,9	32 ± 6,3	F(2-32)= 2,89 N.S.	-	-	

**Tableau 44** : Poids des jeunes (moyennes en grammes) des lots témoin, traités à 160 et 200 mg d'aluminium/kg/jour.

\* : Les calculs statistiques sont effectués sur les jeunes rats ayant survécu jusqu'au sevrage. (cette remarque est valable pour l'ensemble du chapitre).

L'analyse statistique des poids des jeunes, indique un effet significatif du traitement avec un effet "dose-dépendant" au jour 1, alors qu'au jour 4, on ne peut mettre en évidence qu'un effet du traitement. Les poids corporels au jour 9, 14 et 18 ne diffèrent pas dans les trois groupes.

Deuxième série expérimentale :

Les jeunes rats de cette expérimentation proviennent de 9 femelles témoins, 11 femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour et 10 femelles traitées par 300 mg/kg/jour. Pour chaque portée, les moyennes des poids des jeunes ont été calculées aux mêmes âges que pour la première série. Le tableau 45 représente ces résultats sous forme de moyennes des moyennes de chaque portée.

I L O T S		(Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis		Mann-Whitney		
JOUR	T	100	300	H	ddl	T/100	T/300	100/300	
1	I	5.71	5.5	4.98	14.13	2	35.5	2	6
	+	6.11	5.43	5.9					
	I	5.23	5.14	4.71	9.001		N.S.	9.05	9.001
4	I	8.22	8.23	7.56	3.83	2	-	-	-
	+	8.91	7.54	8.95					
	I	7.42	7.83	6.77	N.S.		-	-	-
9	I	15.65	15.36	14.44	2.06	2	-	-	-
	+	16.15	12.79	16.9					
	I	14.31	15.56	12.3	N.S.		-	-	-
14	I	23.2	23.17	23.51	.068	2	-	-	-
	+	26.04	31.51	25.7					
	I	20.96	24.75	21.53	N.S.		-	-	-
18	I	30.75	30.32	30.45	2.05	2	-	-	-
	+	33.58	27.63	31.24					
	I	25.42	34.15	29.73	N.S.		-	-	-

**Tableau 45** : Poids des jeunes (en grammes) des lots témoin, traités à 100 et 300 mg d'aluminium/kg/jour.

L'effet négatif de la dose 300 mg/kg/jour, observé sur les poids des jeunes, disparaît entre le premier et le quatrième jour, alors que la dose 100 mg/kg/jour ne semble pas avoir d'effet sur cette variable.

Troisième série expérimentale :

Le tableau 46 exprime le poids des jeunes rats, en moyennes de moyennes de chaque portée, provenant de 9 femelles témoins, 11 femelles traitées par 300 mg d'aluminium/kg/jour et 8 femelles traitées par 400 mg/kg/jour.

+-----+									
ILOTS(Médiane ,QS,QI)I Kr.et WALLISI MANN et WHITINEY I									
+-----+									
I JOUR	I T	I 300	I 400	I H	I ddI	I T/300	I T/400	I 300/400I	
+-----+									
I	I 6,03	I 5,08	I 4,64	I 14,67	I 2	I 2	I 1	I 16,5	I
+ 1	+ 6,10+	+ 5,14+	+ 5,00+						
I	I 5,43I	I 4,71I	I 3,90I		S.001	I S.001	I S.001	I N.S.	I
+-----+									
I	I 7,89	I 8,03	I 6,71	I 3,81	I 2	I	I	I	I
+ 4	+ 8,90+	+ 7,83+	+ 8,71+			+ -	+ -	+ -	
I	I 7,54I	I 6,77I	I 5,25I		N.S.	I	I	I	I
+-----+									
I	I 15	I 14,89I	I 15,25	I 0,70	I 2	I	I	I	I
+ 9	+ 16,15+	+ 15,56+	+ 18,94+			+ -	+ -	+ -	
I	I 12,79I	I 12,12I	I 11,57I		N.S.	I	I	I	I
+-----+									
I	I 23,4	I 23,44I	I 26,56	I 3,98	I 2	I	I	I	I
+ 14	+ 26,04+	+ 24,75+	+ 31,79+			+ -	+ -	+ -	
I	I 21,51I	I 21	I 25,29I		N.S.	I	I	I	I
+-----+									
I	I 30,31	I 30,57I	I 32,55	I 2,24	I 2	I	I	I	I
+ 18	+ 33,61+	+ 34,15+	+ 34,86+			+ -	+ -	+ -	
I	I 27,63I	I 29,14I	I 30,83I		N.S.	I	I	I	I
+-----+									

**Tableau 46** : Poids des jeunes rats (en grammes) issus de femelles traitées par 0, 300 et 400 mg d'aluminium/kg/jour.

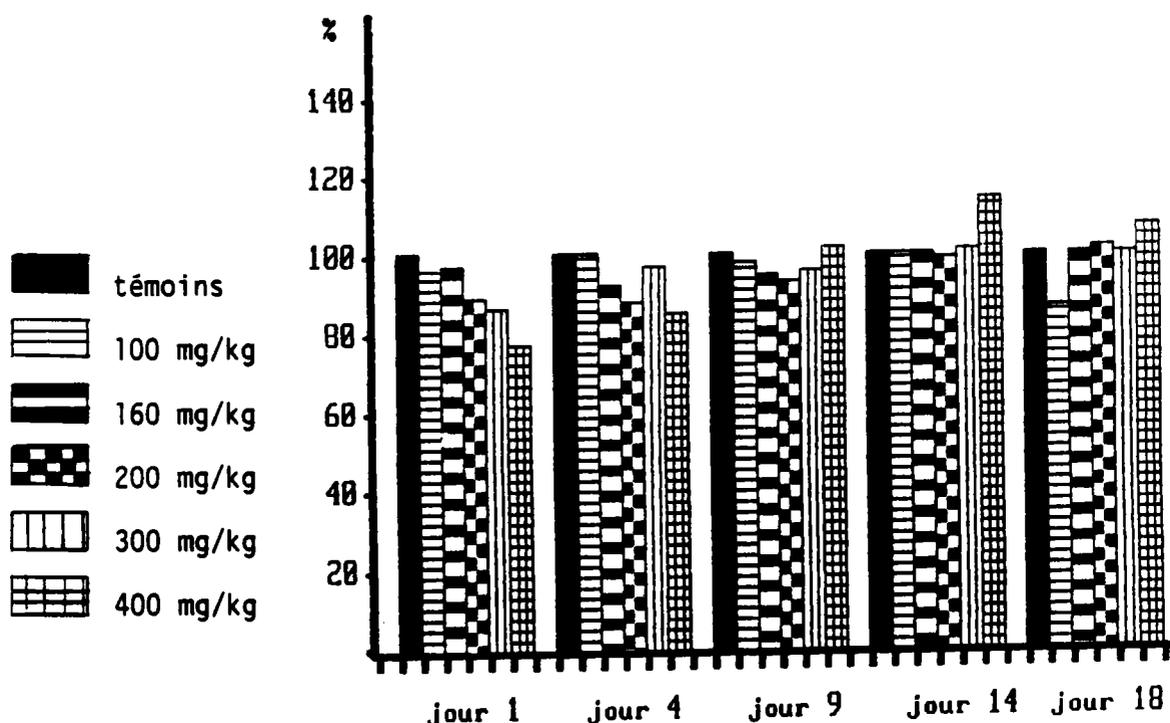
Les effets du traitement des femelles en gestation par 300 et 400 mg d'aluminium/kg/jour se font ressentir au jour 1 et semblent disparaître entre le premier et le quatrième jour.

L'ensemble des résultats concernant l'action de l'aluminium, sous forme de chlorure, sur l'évolution pondérale des jeunes issus des femelles traitées pendant la gestation, transformés en pourcentages par rapport aux témoins des séries expérimentales correspondantes, sont exprimés au tableau 47 et sont représentés figure 7.

JOUR	TEM	100	160	200	300*	400
1	100	96,32	96,92	89,23	85,71	76,95
4	100	100,12	91,58	88,42	96,89	85,04
9	100	98,15	94,71	92,94	95,79	101,67
14	100	99,87	100	99,21	100,79	113,50
18	100	86,60	100	102,24	99,96	107,39

**Tableau 47** : Poids des jeunes des trois séries expérimentales concernant le chlorure d'aluminium, en % par rapport aux témoins.

\* lot 300 mg/kg/jour : moyenne des pourcentages par rapport aux témoins, des deux lots 300 mg/kg/jour (2ème et 3ème séries).



**Figure 7** : Poids des jeunes, en % par rapport aux témoins.

En conclusion,

Dès le jour 1, on peut mettre en évidence une différence significative entre le lot témoin et les lots traités dès la dose 160 mg d'aluminium/kg/jour, alors que la dose 100 mg/kg/jour ne semble pas avoir d'effet significatif.

Les conséquences négatives du traitement par aluminium, sous forme de chlorure, semblent "dose-dépendantes" et ne concernent que la phase initiale de la vie post-natale car elles ne persistent pas au delà du quatrième jour.

\* - Traitement par lactate d'aluminium.

Le tableau 48 reporte l'évolution pondérale des jeunes rats issus de 6 femelles témoins, 7 femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour, 10 femelles traitées par 200 mg/kg/jour et 6 femelles traitées par 400 mg/kg/jour, pendant la période d'allaitement. Ces résultats sont exprimés en moyennes des moyennes de chaque portée pour chaque lot.

		LOTS médiane et quartiles				K. et W.	
JOUR	T	100	200	400	H	ddl	
	5.9	5.89	5.71	4.94	9.19	3	
1	6.17	6.04	6.22	5.06			
	5.59	5.73	5.25	4.84	5.05		
	8.45	9.14	8.66	7.35	6.35	3	
4	8.75	9.66	9.45	7.83			
	7.64	7.38	7.65	6.43	N.S.		
	14.8	15.29	15.51	14.23	4.09	3	
9	15.67	18.87	18.44	15.83			
	14.23	14.89	13.45	11.9	N.S.		
	24.86	23.36	23.7	21	9.77	3	
14	26.7	28.93	30.39	22.81			
	22.86	24	22.35	18.27	5.05		
	32.27	33.8	30.43	26.73	6.86	3	
18	34.81	36	37.89	30.77			
	28.77	31.32	39.58	25.11	N.S.		

**Tableau 48** : Poids des jeunes (en grammes) des lots témoin, traités par 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg/jour.

Le tableau 49 exprime le détail de l'analyse statistique portant sur les résultats présentés au tableau 48.

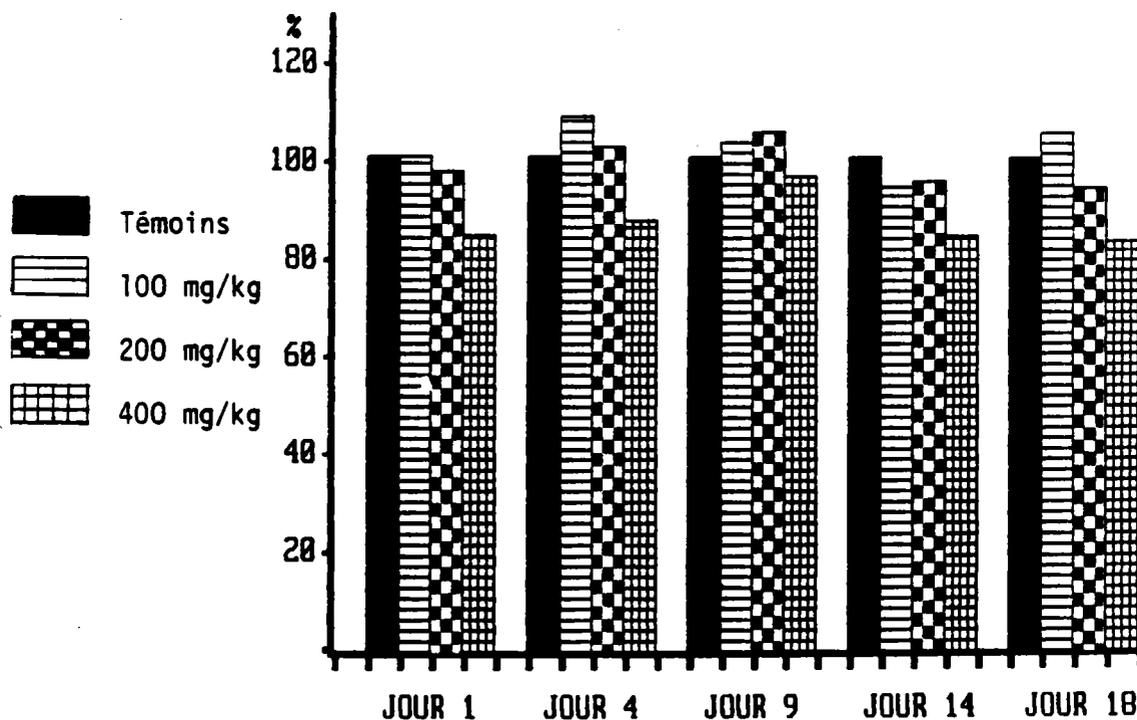
		TEST DE MANN et WHITNEY							
JOUR	T/100	T/200	T/400	100/200	100/400	200/400			
1	23	32	2	32	0	6			
	N.S.	N.S.	S.005	N.S.	S.001	S.01			
14	16	28	2	25	0,5	8			
	N.S.	N.S.	S.005	N.S.	S.003	S.025			

**Tableau 49** : Détail de l'analyse statistique portant sur l'évolution pondérale des jeunes rats.

Le tableau 50 exprime ces résultats transformés en pourcentages par rapport aux témoins.

JOUR	TEM	100	200	400
1	100	99,83	96,78	83,73
4	100	103,17	102,49	86,98
9	100	103,31	104,80	96,15
14	100	93,97	95,33	84,47
18	100	104,74	94,30	82,83

**Tableau 50** : Poids des jeunes issus des femelles traitées au lactate d'aluminium pendant la gestation, en pourcentages par rapport aux témoins.



**Figure 8** : Poids des jeunes, en pourcentages par rapport aux témoins, issus des femelles traitées au lactate d'aluminium, pendant la gestation.

En conclusion,

On constate une forte baisse de poids des jeunes du lot traité par 400 mg d'aluminium/kg/jour, mais ils semblent "récupérer" au jour 4. Cependant, la différence redevient significative par la suite (sondage du jour 14). D'autre part, il ne semble pas y avoir de différence entre les lots témoin et traités par 100 et 200 mg d'aluminium /kg/jour alors que les poids des jeunes du lot traité par 400 mg/kg/jour sont significativement inférieurs à ceux des autres lots.

### CONCLUSION

Que se soit pour le chlorure ou le lactate d'aluminium, les poids des jeunes issus des femelles traitées, sont significativement inférieurs à ceux des jeunes issus des femelles témoins, et ceci, à partir de la dose 160 mg d'aluminium/kg/jour pour le chlorure d'aluminium et de la dose 400 mg/kg/jour pour le lactate d'aluminium, dès le premier jour. Ces différences disparaissent entre le quatrième et le neuvième jour pour la première série expérimentale et entre le premier et le quatrième jour pour les autres séries. Le jour 1 est celui qui suit immédiatement le jour de la naissance, ceci semble donc indiquer que les foetus des femelles traitées sont plus légers que ceux des femelles témoins (effet prénatal). Il serait donc nécessaire de prélever par césarienne les foetus de vingt jours et d'évaluer leur poids : ceci sera fait au cours de séries complémentaires (voir page 218).

Toutefois, ces effets disparaissent assez rapidement après la naissance. Dans le même temps, la mortalité post-natale se produit essentiellement durant la phase initiale de la vie (stabilité à 9 jours, mais presque complète à 4 jours). Il y a donc réduction de la taille des portées, ce qui semble avoir un effet compensatoire au niveau du poids, ce qui permet d'expliquer éventuellement le fait que les portées traitées à fortes doses rattrapent leur retard plus vite que celles traitées à faibles doses.

A doses équivalentes et en ce qui concerne la mortalité post-natale des jeunes, le chlorure d'aluminium apparaît donc plus toxique que le lactate d'aluminium (par exemple, à la dose de 400 mg d'aluminium/kg/jour, 60% de mortalité pour le chlorure d'aluminium et 30% pour le lactate d'aluminium). De plus, dans le cas du lactate d'aluminium, on voit réapparaître en fin d'allaitement, une nouvelle baisse du poids des animaux traités par faible dose. Il est possible qu'il s'agisse d'animaux ayant survécu au traitement, mais qui en conservent certaines séquelles.

## d - Tests de développement neuro-moteur.

## \* - Traitement par chlorure d'aluminium.

Première série expérimentale :

Les tests de développement neuro-moteur ont été effectués sur les jeunes rats\* issus de 13 femelles témoins, 13 femelles traitées par 160 mg d'aluminium/kg/jour et 10 femelles traitées par 200 mg/kg/jour. Le tableau 51 exprime les résultats obtenus aux tests, par les jeunes de chaque lot.

		ILOTS (Médiane , QS, QI)				Kr .et MALLISI	
		T	160	200	H	ddl	
RET.		2,5	6,2	7,8	7,57	2	
		2,1	2,4	3,5			
	(s)	4,5	18,6	31,4			p < .025
AGR.		74,6	69,3	69,5	2,76	2	
		67,3	62,3	68,3			
	(°)	77,8	71,9	74,4			N.S.
RAG.		9,8	13,3	12,5	6,82	2	
		8,4	11,4	9,4			
	(s)	11,7	30,4	26,6			p < .05
SUSP.		12,5	13,2	13,9	0,1	2	
		9,4	11,2	8,2			
	(s)	18	17	18,9			N.S.
PISC.		65,8	57	71,6	1,53	2	
		55,1	44,1	52,6			
	(s)	84,2	78,8	86,9			N.S.

**Tableau 51** : Résultats obtenus par les jeunes de la première série, aux différents tests de développement neuro-moteur. Les unités sont inscrites dans le tableau, sous le nom de chaque test.

Test de retournement : Temps nécessaire pour un retournement complet.

Test d'agrippement : angle de chute.

Test de réaction anti-gravitaire : temps nécessaire pour une rotation de 180°.

Test de suspension : durée de suspension.

Piscine : Temps nécessaire à l'ascension complète du dispositif.

\* Les calculs statistiques ont été effectués sur les jeunes rats ayant survécu jusqu'au sevrage. Cette remarque est valable pour l'ensemble des séries expérimentales.

Mann et Whitney				
		T / 160	T / 200	160 / 200
RET.	p < .05	p < .01	N.S.	
RAG.	p < .01	T.10	N.S.	

**Tableau 52** : Détail de l'analyse statistique des résultats présentés au tableau 51.

Il apparaît qu'en début de développement (avant le douzième jour), on peut mettre en évidence (sous diverses modalités) une différence entre jeunes de femelles témoins et jeunes de femelles traitées par chlorure d'aluminium. Au quatrième jour, le test de redressement met en évidence une différence "dose-dépendante", les animaux issus de femelles traitées à 160 mg d'aluminium/kg/jour ayant des résultats supérieurs à ceux des animaux issus de femelles des animaux issus de femelles traitées à 200 mg/kg/jour.

Au jour 9, la différence n'existe qu'entre témoins et traités qui ont des résultats inférieurs mais comparables entre eux. Par la suite, à partir du douzième jour, aucune différence n'est plus constatée entre les lots.

Le cas de la réaction anti-gravitaire dont les résultats sont homogènes pour les trois lots, pose un problème particulier.

Cependant, comme il est encadré par deux tests significatifs, nous ne concluerons pas à son sujet.

Deuxième série expérimentale :

Les effectifs de cette expérimentation sont issus des jeunes rats provenant de 9 femelles témoins, 11 femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour et 10 femelles traitées par 300 mg/kg/jour. Ces résultats sont exprimés par le tableau 53.

I L O T S		(Médiane, QS, QI)			I Kr.-Wallis		I Mann-Whitney		
I TEST	I T	I 100	I 300	I H	I ddl	I T/100	I T/300	I 100/300	
I +RET	I 4.6	I 3.8	I 25.8	I 7.61	I 2	I 46	I 13	I 13	
I (s)	I 2.5	I 47.3	I 7.3	I S.05	I	I N.S.	I S.025	I S.01	
I +AGR	I 68.5	I 63.8	I 55.1	I 7.21	I 2	I 28.5	I 10	I 26	
I (°)	I 73.5	I 59.6	I 67.8	I S.05	I	I N.S.	I S.01	I N.S.	
I +RAG	I 15.4	I 22.5	I 20.8	I 2.12	I 2	I -	I -	I -	
I (s)	I 21.7	I 14.4	I 26.8	I N.S.	I	I -	I -	I -	
I +SUSP	I 11.3	I 10.7	I 12.1	I .7	I 2	I -	I -	I -	
I (s)	I 13.1	I 7.9	I 14.5	I N.S.	I	I -	I -	I -	
I +PISC	I 39.3	I 48.2	I 55.7	I 3.18	I 2	I -	I -	I -	
I (s)	I 63.9	I 36.7	I 57.5	I N.S.	I	I -	I -	I -	

**Tableau 53** : Performances des jeunes rats du lot témoin et des lots traités par 100 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, de la deuxième série. (paramètres identiques à ceux du tableau 51).

Il n'y a pas d'effet de la dose 100mg d'aluminium/kg/jour, alors que la dose 300mg/kg/jour a un effet négatif sur les performances aux deux premiers tests. Cette différence disparaît par la suite.

Troisième série expérimentale :

Les tests sont effectués sur les jeunes issus de 9 femelles témoins, 11 femelles traitées par 300 mg d'aluminium/kg/jour et 8 femelles traitées par 400 mg/kg/jour.

-----+									
ILOTS(Médiane ,QS,QI) I Kr.et WALLISI MANN et WHITNEY I									
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+									
I TEST	I T	I 300	I 400	I II	I dd1	I T/300	I T/400	I 300/400	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+									
I	I 7,89	I 22,39	I 23,66	I 8,51	I 2	I 11	I 6	I 21	I
+ RET	+ 15,24	+ 48,16	+ 59,50	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I (s)	I 4,20	I 14,67	I 13,67	I	I S.02	I S.01	I S.02	I N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+									
I	I 67,50	I 51,14	I 56,13	I 11,68	I 2	I 5	I 4	I 20	I
+ AGR	+ 71,25	+ 60,39	+ 60,71	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I (°)	I 63,21	I 47,34	I 51,11	I	I S.01	I S.001	I S.02	I N.S.	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+									
I	I 20,50	I 20,79	I 70,33	I 8,24	I 2	I 35	I 6	I 4	I
I RAG	+ 42,00	+ 27,20	+ 81,44	I	I	I	I	I	I
I (s)	I 14,70	I 14,59	I 64,86	I	I S.02	I N.S.	I S.02	I S.004	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+									
I	I 11,27	I 12,10	I 10,31	I 1,75	I 2	I	I	I	I
+ SUSP	+ 15,46	+ 14,74	+ 11,89	+ +	+ +	+ -	+ -	+ -	+ +
I (s)	I 7,22	I 10,04	I 8,29	I	I N.S.	I	I	I	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+									
I	I 41,17	I 55,73	I 97,02	I 8,72	I 2	I 19	I 6	I 7	I
+ PISC	+ 55,65	+ 62,67	+ 115,17	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
I (s)	I 38,02	I 52,35	I 76,33	I	I S.02	I N.S.	I S.01	I S.015	I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+									

**Tableau 54** : Analyse statistique des tests de développement neuro-moteur des jeunes de la troisième série. (les paramètres sont identiques à ceux du tableau 51).

Les effets de la dose 300 mg d'aluminium/kg/jour disparaissent avec le test de réaction antigravitaire, ce qui a déjà été observé pour la deuxième série. Les effets de la dose 400 mg/kg/jour subsistent jusqu'au sevrage au moins. Seules les performances des jeunes au test de suspension sont homogènes pour les trois lots. Cependant, elles sont encadrées par des valeurs significativement plus basses pour les lots traités.

Pour tous les tests, on tente d'évaluer les performances des traités par rapport à celles des témoins. Certaines évaluations sont des temps, d'autres, des degrés d'angles. Pour homogénéiser la représentation, on a choisi de représenter les paramètres des différents groupes en pourcentage par rapport aux témoins. On attribue la valeur 100 au lot témoin. Les tests statistiques ont toujours été réalisés sur les valeurs réelles des paramètres.

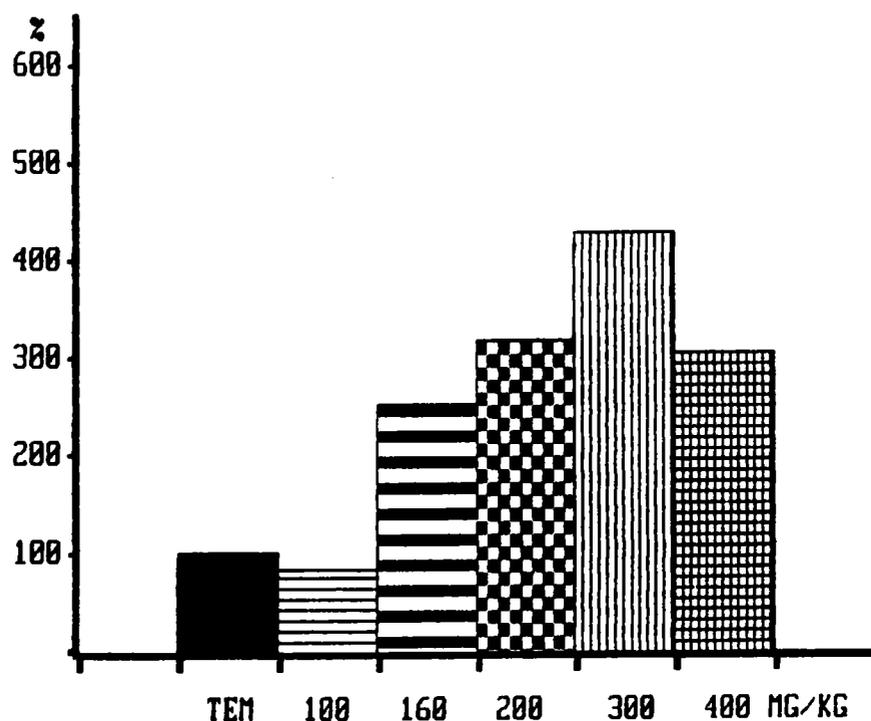
Le tableau 55 récapitule l'ensemble des résultats des trois premières séries, sous forme de pourcentages par rapport aux témoins des séries correspondantes.

JOUR	TEM	100	160	200	300*	400
RET.	100	82,61	248	312	422,33	299,87
AGR.	100	93,14	92,90	93,16	78,10	88,16
RAG.	100	146,10	135,71	127,55	118,24	343,07
SUSP.	100	94,69	105,60	111,20	107,22	91,48
PISC.	100	122,65	86,63	108,81	138,55	235,66

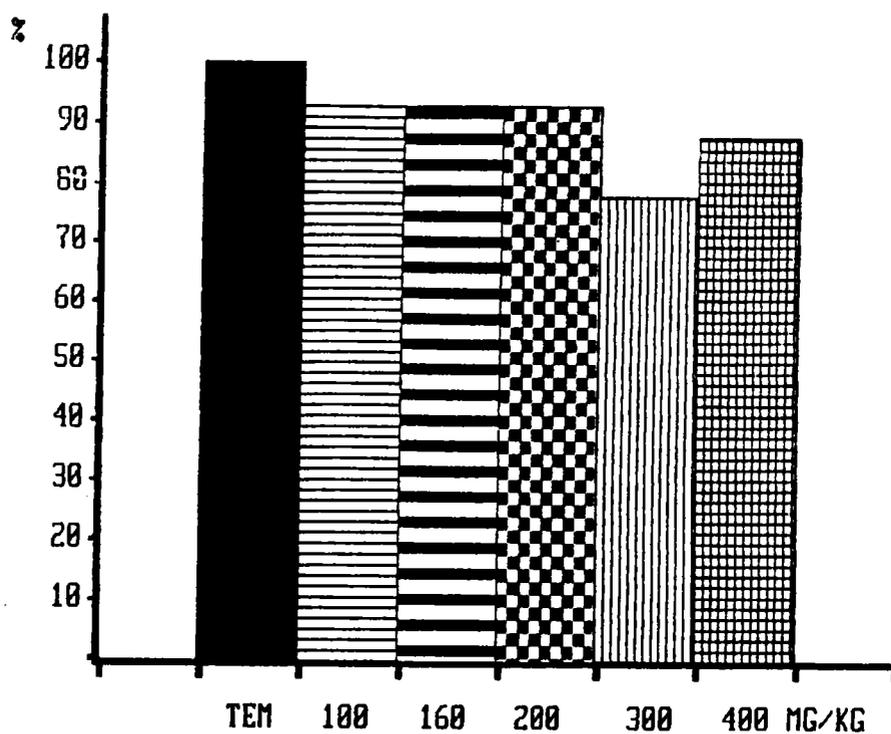
**Tableau 55** : Résultats des jeunes des trois premières séries, aux tests de développement neuro-moteur, sous forme de % par rapport aux témoins.

\* lot 300 mg/kg/jour : moyenne des % par rapport aux témoins, des deux lots 300 mg/kg/jour.

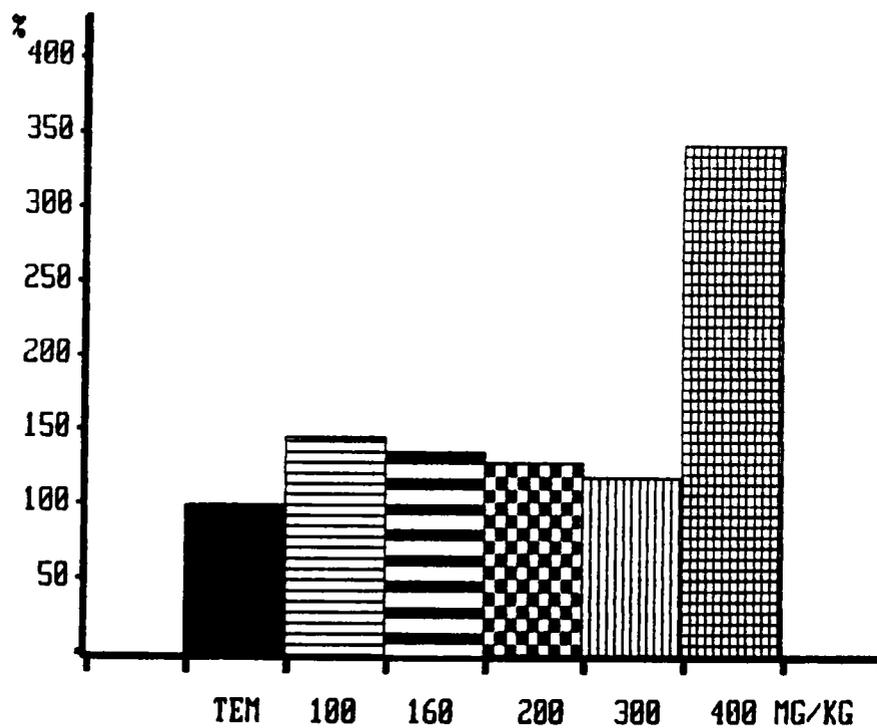
Ces résultats exprimés par le tableau 55, sont illustrés par les figures 9, 10, 11, 12 et 13.



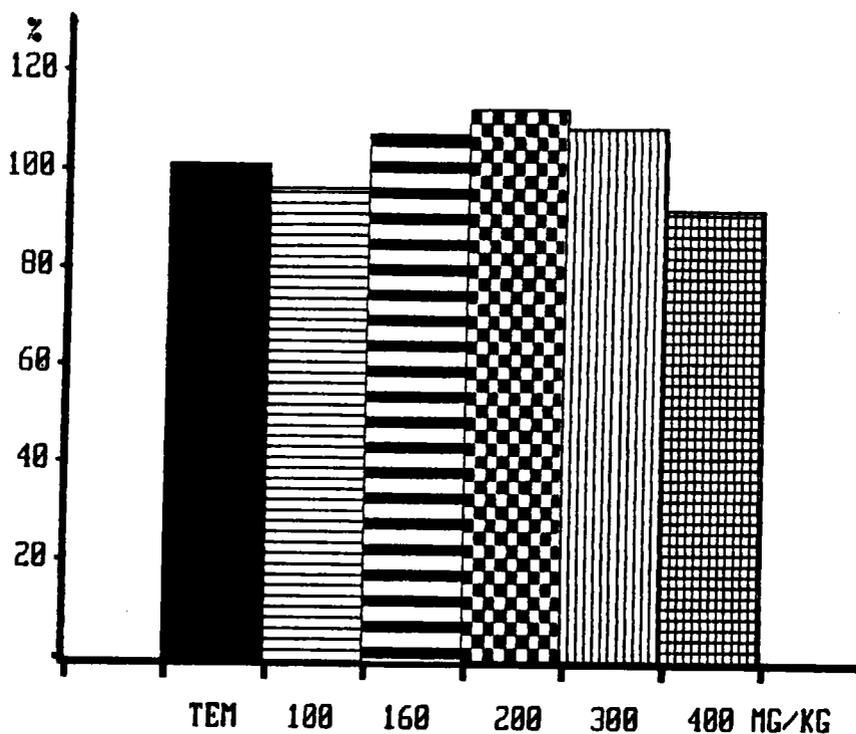
**Figure 9** : Résultats en % par rapport aux témoins, au test de redressement, des jeunes rats des 3 premières séries expérimentales.



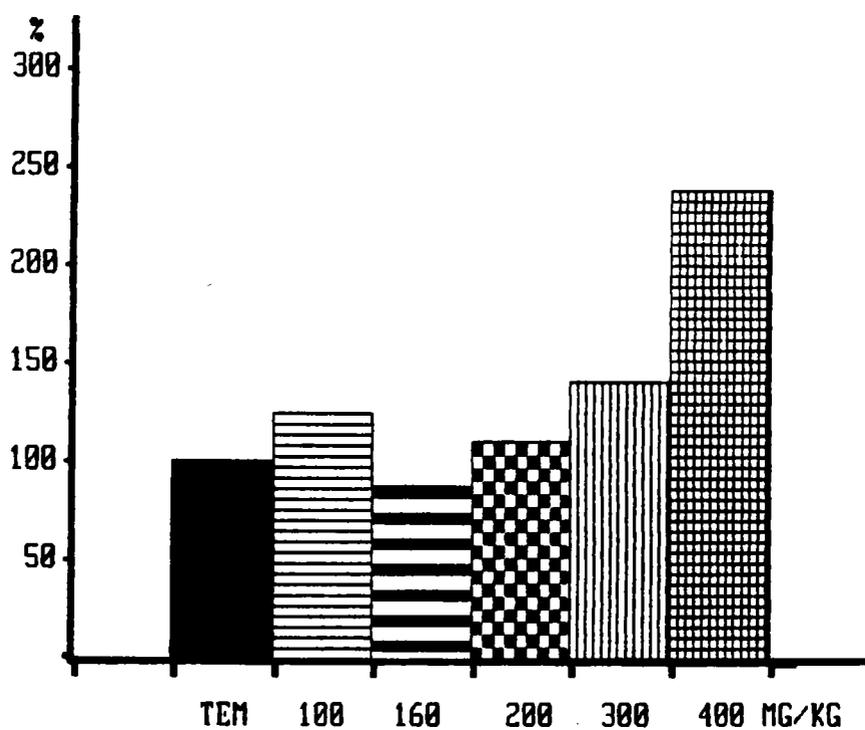
**Figure 10** : Résultats en % par rapport aux témoins, au test d'agrippement, des rats des 3 premières séries.



**Figure 11** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de réaction antigravitaire, des jeunes rats des 3 premières séries.



**Figure 12** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de suspension, des rats des 3 premières séries.



**Figure 13** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de coordination locomotrice

En conclusion,

En ce qui concerne l'ensemble des tests subis par les jeunes rats issus des femelles traitées par chlorure d'aluminium pendant la gestation, on démontre un effet négatif de l'aluminium sur les performances enregistrées. Toutefois, cet aspect négatif n'apparaît que dans la première période de la vie post-natale et disparaît entre le neuvième et le douzième jour, sauf pour la dose 400 mg d'aluminium/kg/jour, pour laquelle, il subsiste jusqu'au sevrage au moins.

Pour les autres doses, le rat semble "récupérer", ce qui nous permet de faire un parallèle avec les résultats concernant l'évolution pondérale et d'attribuer la "responsabilité" de cette "récupération" à la diminution des tailles des portées jusqu'au jour neuf. Cette diminution du nombre de jeunes dans les portées traitées à fortes doses a pour conséquence, une augmentation du poids des survivants et donc, une amélioration des performances aux tests.

**\* - Traitement par lactate d'aluminium.**

Cette série compte pour effectif ceux des jeunes rats issus de 6 femelles témoins, 7 femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour, 10 femelles traitées par 200 mg/kg/jour et 6 femelles traitées par 400 mg/kg/jour. Les résultats sont représentés au tableau 56.

+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I LOTS médiane et quartiles I K. et W. I						
I TEST I	I T I	I 100 I	I 200 I	I 400 I	I H I	I ddl I
I	I 4.1 I	I 12.4 I	I 28.0 I	I 50.8 I	I 8.98 I	I 3 I
I RET I	I 4.64 I	I 20.18 I	I 50.8 I	I 77.03 I		
I (s) I	I 20.18 I	I 3.38 I	I 11 I	I 9.23 I	I 5.05 I	
I	I 73.75 I	I 65.83 I	I 61.5 I	I 58.18 I	I 11.11 I	I 3 I
I AGR I	I 78.08 I	I 67.87 I	I 65.71 I	I 70 I		
I (°) I	I 72.22 I	I 61.25 I	I 54.44 I	I 50.75 I	I 5.02 I	
I	I 15.67 I	I 15.3 I	I 28.64 I	I 21.75 I	I 7.46 I	I 3 I
I RAG I	I 18.91 I	I 34 I	I 37.67 I	I 39.42 I		
I (s) I	I 10.65 I	I 12.14 I	I 21.7 I	I 16.03 I	I 1.10 I	
I	I 13.5 I	I 12.42 I	I 11.63 I	I 8.6 I	I 3.79 I	I 3 I
I SUSP I	I 20.44 I	I 15 I	I 14.2 I	I 17.17 I		
I (s) I	I 10.42 I	I 7.8 I	I 9.6 I	I 6.41 I	I N.S. I	
I	I 51.58 I	I 63.87 I	I 71.74 I	I 89.13 I	I 6.7 I	I 3 I
I PISC I	I 94.36 I	I 73.92 I	I 95.6 I	I 104.88 I		
I (s) I	I 49.33 I	I 57.22 I	I 69 I	I 70.95 I	I N.S. I	

**Tableau 56** : Résultats des jeunes rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium par 0, 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg/jour, aux tests de développement neuro-moteur. (Les paramètres sont les mêmes que ceux du tableau 51).

TEST	TEST DE MANN et WHITNEY					
	T/100	T/200	T/400	100/200	100/400	200/400
RET	18	13	0	21	8	19
	N.S.	S.025	S.001	N.S.	S.074	N.S.
AGR	1	6	6	26	11	21.5
	S.001	S.01	S.037	N.S.	N.S.	N.S.
RAG	21	7	8	20	11	20
	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

**Tableau 57** : Détail de l'analyse statistique des résultats exprimés au tableau 56.

L'aluminium a un effet négatif sur les performances des deux premiers tests. La significativité statistique observée pour le test de retournement et le test d'agrippement disparaît (tendance à .10 pour la réaction antigravitaire et non significatif pour la suite).

Les doses 200 et 400 mg/kg induisent un effet négatif au test de retournement. Les trois doses sont efficaces au test d'agrippement. A partir du test de réaction antigravitaire, les rats semblent "récupérer". On peut donc supposer que là encore, comme pour le chlorure, on peut mettre en parallèle ces résultats avec la récupération pondérale des rats survivants.

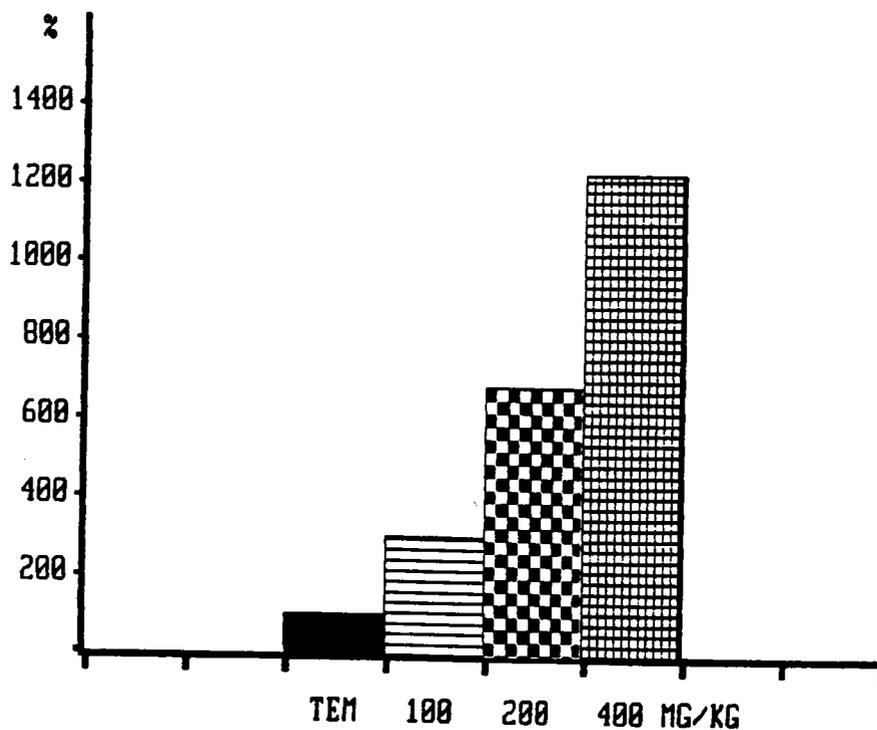
Le tableau 58 exprime l'ensemble des résultats de cette série, en pourcentages par rapport aux témoins.

JOUR	TEM	100	200	400
RET.	100	302,44	683,17	1219,51
AGR.	100	87,26	83,39	78,88
RAG.	100	97,64	182,77	138,80
SUSP.	100	91,99	86,15	63,70
PISC.	100	123,83	139,08	172,13

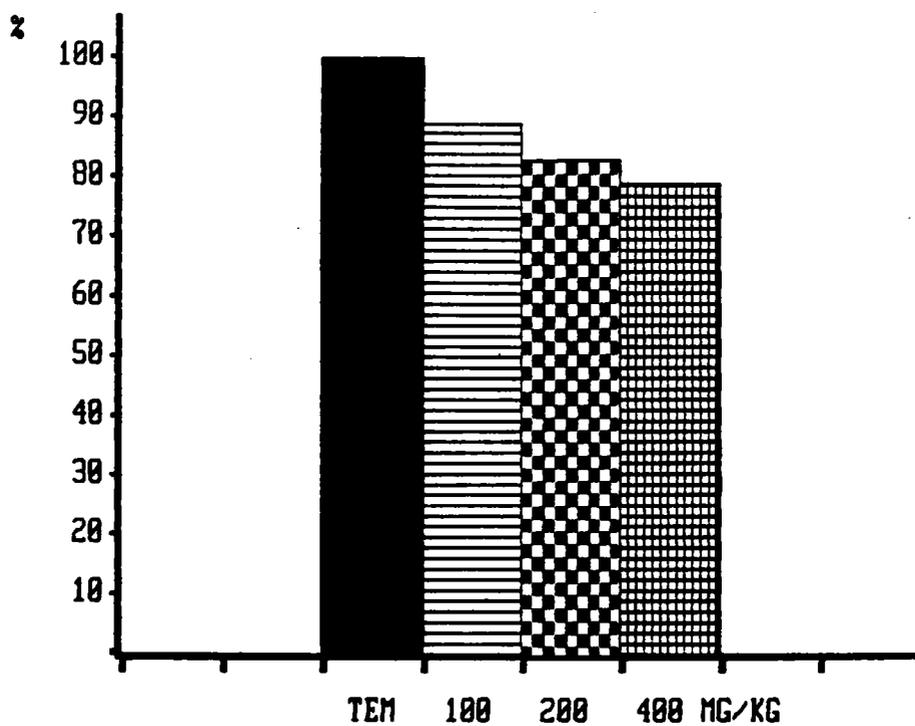
**Tableau 58** : Récapitulation des performances, en pourcentages par rapport aux témoins, des jeunes rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium pendant la gestation, aux tests de développement neuro-moteur.

(Les paramètres sont identiques à ceux du tableau 51).

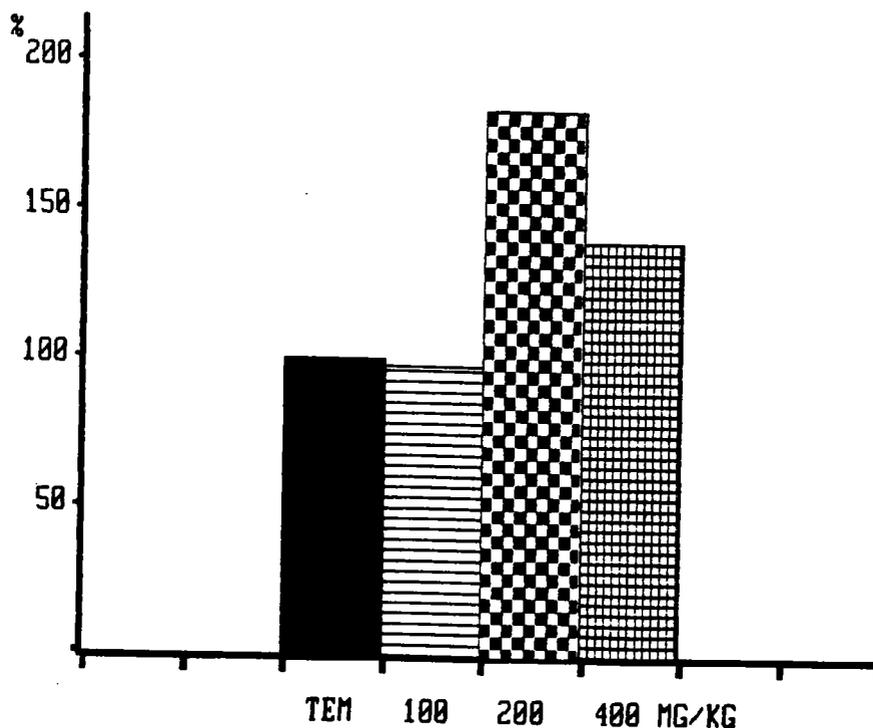
Les résultats représentés au tableau 58 sont illustrés par les figures 14, 15, 16, 17 et 18.



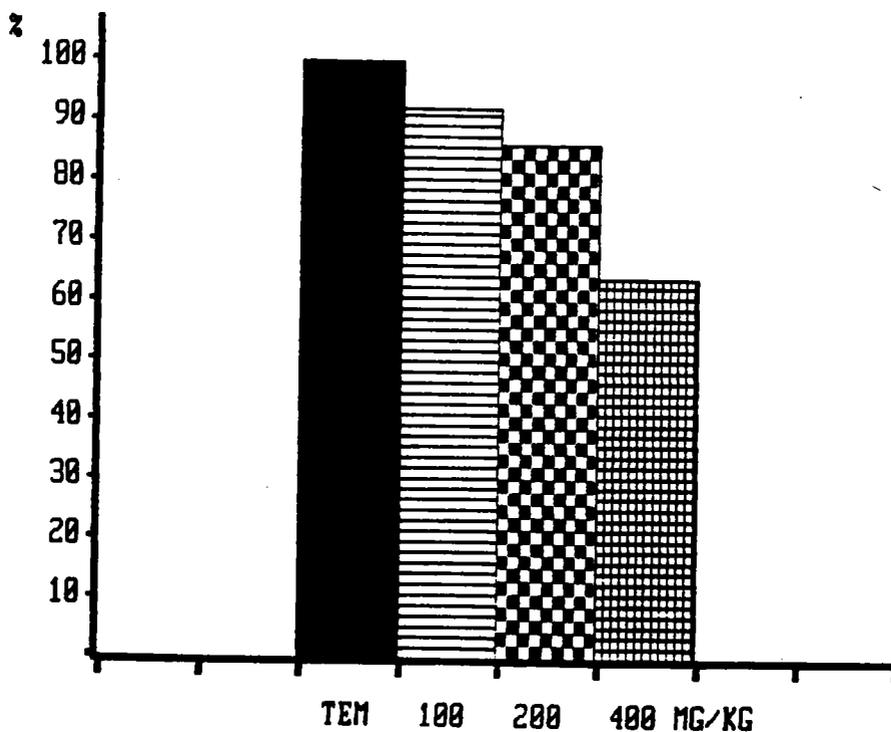
**Figure 14** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de retournement, des jeunes rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium pendant la gestation.



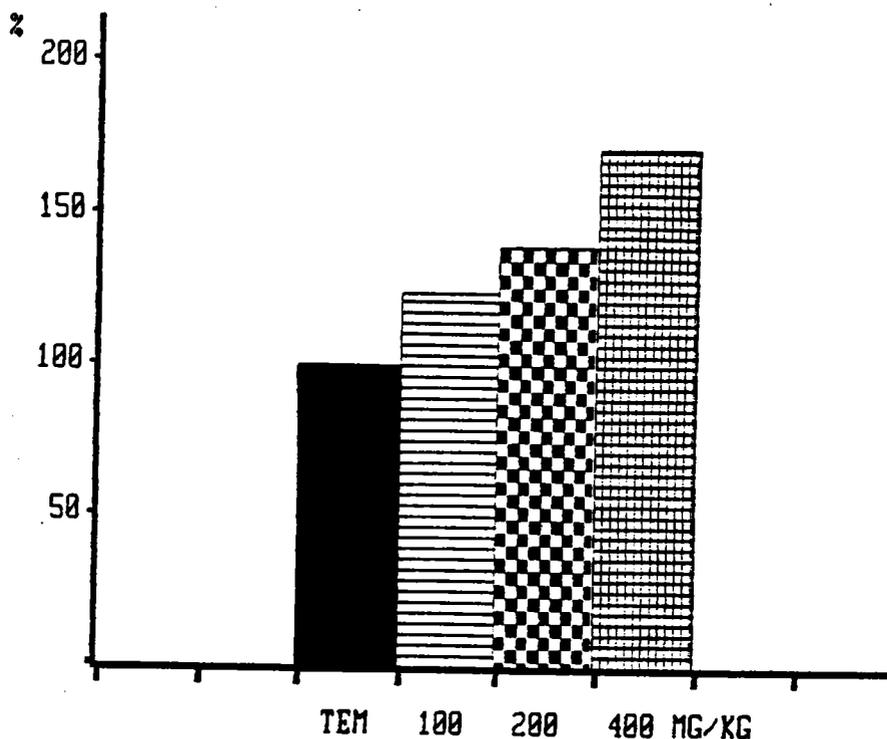
**Figure 15** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test d'agrippement, des jeunes rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium pendant la gestation.



**Figure 16** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de réaction antigravitaire, des jeunes rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium pendant la gestation.



**Figure 17** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de suspension, des jeunes rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium pendant la gestation.



**Figure 18** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de coordination locomotrice, des jeunes rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium pendant la gestation.

En conclusion,

Les jeunes des femelles traitées pendant la gestation par le lactate d'aluminium, présentent un certain nombre de déficits durant le début de leur vie post-natale (test de retournement et d'agrippement). Ce déficit s'estompe progressivement (effets différents en fonction des doses au jour 4, disparition de l'effet "dose" au jour 6, simple tendance à l'hétérogénéité parmi les lots au jour 9, homogénéité statistique des différents lots par la suite. Il semble donc que les résultats obtenus dans le cas de ce traitement, aient de fortes ressemblances avec ceux obtenus après traitement par chlorure : la mortalité constatée dans les portées entraîne une diminution de leur taille, et donc, des possibilités d'alimentation et de soins maternels plus importants dans ces portées.

**CONCLUSION :**

Dans les deux cas de traitement, on observe un phénomène identique : performances inférieures des jeunes traités, suivies d'une compensation vers le 9<sup>ème</sup> jour. Il y a donc un effet négatif de l'aluminium, quelque soit le sel. L'aluminium induit donc un retard de développement neuro-moteur. Dans les deux cas, la réduction de la taille des portées qui influence l'alimentation donc le poids des jeunes rats, permet aux traités survivants d'obtenir aux tests tardifs, des performances équivalentes à celles des témoins.

**e - Performances des jeunes rats en conditionnement opérant.**

**\* - Répartition en catégories de conditionnement.**

**On distingue trois types de catégories de conditionnement :**

- Rats discriminants à stratégie cumulative : les rats discriminent rapidement la pédale active de la pédale inactive et montrent un comportement d'appuis prolongés qui leur permettent d'obtenir de très longues périodes d'obscurité.

- rats discriminants à stratégie non cumulative : les rats, comme les précédents, reconnaissent la pédale active mais ne montrent jamais d'appuis prolongés sur cette pédale.

- rats non discriminants : ces rats réalisent généralement très peu d'appuis et ne discriminent pas entre les deux pédales.

**\*\* - Traitement par chlorure d'aluminium.**

Seuls les rats de la deuxième série ont été testés en conditionnement opérant. Les mêmes rats sont testés à 30 et 60 jours.

**Rats juvéniles (30 jours) :**

Le tableau 59 indique, pour les jeunes issus des femelles traitées par 0, 100 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour, les nombres de rats appartenant aux différentes catégories comportementales en situation de conditionnement.

	Non-D.	Dis-Non C	Cumul.
Témoins	17	19	10
100 mg	16	27	21
300 mg	12	14	8

**Tableau 59** : Nombres de rats appartenant aux trois catégories de conditionnement.(30 jours).

Le calcul du  $\chi^2$ , appliqué à ces résultats, ne montre aucune différence significative dans les répartitions. ( $\chi^2 = 2,88$ ; 4ddl : N.S.).

**Rats subadultes (60 jours) :**

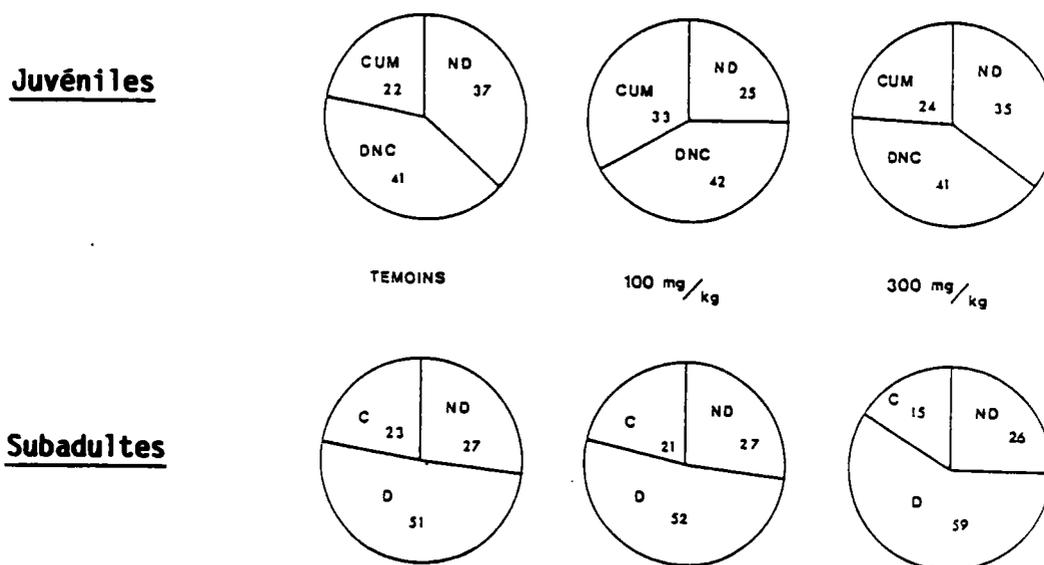
Le tableau 60 exprime les résultats obtenus à 60 jours pour les rats dont les répartitions à 30 jours sont exprimées par le tableau 59.

	Non-D.	Dis-Non C	Cumul.
Témoins	22	42	19
100 mg	31	60	24
300 mg	16	36	9

**Tableau 60** :Nombres de rats appartenant aux trois catégories de conditionnement (60 jours).

L'analyse statistique par  $\chi^2$ , concernant ces résultats, ne montre aucune différence significative dans les répartitions. ( $\chi^2 = 1,75$ ; 4ddl : N.S.).

Les résultats exprimés par les tableaux 59 et 60, transformés en pourcentages de rats par catégories, par rapport au nombre total de rats de chaque lot, sont représentés figure 19.



**Figure 19** : Proportions de rats de chaque catégorie par rapport au nombre total de rats de chaque lot (en %).

**En conclusion,**

**Le traitement prénatal par aluminium, sous forme de chlorure, n'induit pas d'effet sur la répartition des rats en catégories de conditionnement.**

**\*\* - Traitement par lactate d'aluminium.**

Les rats subissent deux sessions de conditionnement : l'une à 30 jours et l'autre à 60 jours.

**Rats juvéniles (30 jours) :**

Le tableau 61 donne les nombres de rats issus des femelles traitées par 0, 100, 200 ou 400 mg d'aluminium/kg/jour, appartenant à chaque catégorie de conditionnement.

	I Non-D.	I Dis.	Non CI	Cumul.	I
I Témoins	I 8	I 4	I 10	I	I
I 100 mg	I 9	I 5	I 8	I	I
I 200 mg	I 12	I 4	I 5	I	I
I 400 mg	I 8	I 6	I 8	I	I

**Tableau 61 :** Nombres de rats appartenant aux trois catégories de conditionnement (30 jours).

On ne peut mettre en évidence une différence significative dans la répartition en catégories comportementales, en situation de conditionnement. ( $X^2 = 3,40$ ;  $6dd1$  : N.S.).

**Rats subadultes (60 jours) :**

Les résultats des rats âgés de 60 jours, issus des mêmes femelles que précédemment, sont exprimés par le tableau 62.

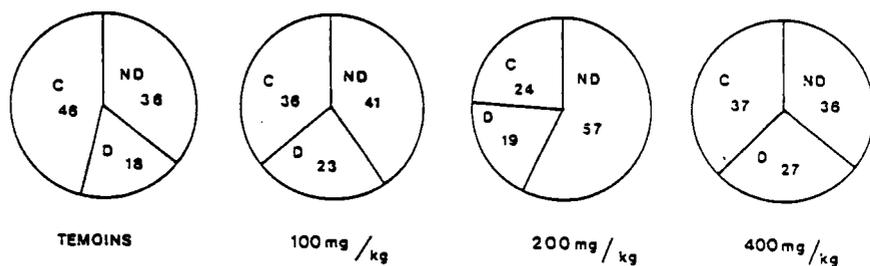
	I Non-O.	I Dis.Non	CI	Cumul.	I
I Témoins	I 5	I 4	I 6	I	I
I 100 mg	I 7	I 8	I 8	I	I
I 200 mg	I 9	I 12	I 5	I	I
I 400 mg	I 8	I 6	I 7	I	I

**Tableau 62** : Nombres de rats appartenant aux trois catégories de conditionnement (60 jours).

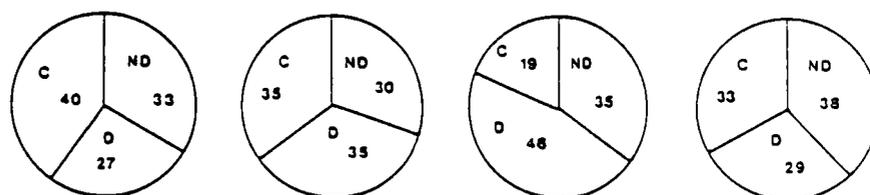
L'analyse statistique par X<sup>2</sup>, appliquée à ces résultats, ne démontre aucune différence significative dans la répartition des jeunes rats de 60 jours. (X<sup>2</sup> = 3,37; 6ddl : N.S.).

Les résultats exprimés par les tableaux 61 et 62, en pourcentages de rats de chaque catégorie par rapport au nombre total de rats de chaque lot, sont représentés figure 20.

### Juvéniles



### Subadultes



**Figure 20** : Proportions de rats de chaque catégorie par rapport au nombre total de rats de chaque lot (en %).

En conclusion,

En dépit d'une variabilité assez importante des résultats, l'analyse statistique ne met en évidence aucun effet des traitements, en ce qui concerne les proportions de rats aux différentes catégories comportementales.

Il est maintenant nécessaire de comparer, à l'intérieur des catégories, les différents paramètres comportementaux des rats. Les rats non discriminants ne seront pas pris en compte : leurs caractéristiques (faible activité locomotrice et manipulative) les font considérer comme mal adaptés à la situation\*. Leur proportion ne diffère d'ailleurs pas significativement en fonction du traitement.

**\* - Comportement des rats discriminants à stratégie non cumulative.**

**\*\* - Traitement au chlorure d'aluminium.**

**a - Activité locomotrice.**

**Note** : Pour ces tableaux et les suivants, "périodes 1, 2 et 3" désignent respectivement la première demi-heure, les deux premières demi-heures cumulées, les trois demi-heures cumulées alors que DH2 désigne la deuxième demi-heure seule et DH3, la troisième demi-heure seule.

Les effectifs des rats de la deuxième série expérimentale, testés lors de cette manipulation, sont de 19 juvéniles témoins, 27 juvéniles du groupe 100 mg d'aluminium/kg/jour, 14 juvéniles du groupe 300 mg/kg/jour, 42 subadultes Témoins, 60 subadultes du groupe 100 mg/kg/jour et 36 subadultes du groupe 300 mg/kg/jour.

Les tableaux 63a et 63b expriment les performances des rats pour le paramètre "activité locomotrice".

**\* Ces rats sont analogues aux rats qui, au test d'Évitement Passif (où ils doivent apprendre à éviter d'entrer dans le compartiment obscur sous peine de recevoir une décharge électrique) refusent d'entrer dans le compartiment obscur lors du premier essai.**

I L O T S		(Médiane, QS, QI)			I Kr.-Wallis	
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddf	I
I	I 318	I 341	I 297	I 1.01	I 2	I
+ 1	+ 484	I 407	I 381			
I	I 241	I 252	I 259	I N.S.		I
I	I 408	I 362	I 311	I 2.09	I 2	I
+ 2	+ 592	I 522	I 453			
I	I 290	I 279	I 266	I N.S.		I
I	I 446	I 402	I 407.5	I 2.88	I 2	I
+ 3	+ 671	I 567	I 463			
I	I 348	I 313	I 293	I N.S.		I

**Tableau 63a** : Rats juvéniles.

I L O T S		(Médiane, QS, QI)			I Kr.-Wallis	
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddf	I
I	I 400.5	I 400	I 311.5	I 4.41	I 2	I
+ 1	+ 510	I 456.5	I 438			
I	I 297	I 319	I 285.5	I N.S.		I
I	I 577.5	I 518	I 488.5	I 3.78	I 2	I
+ 2	+ 792	I 639.5	I 586			
I	I 414	I 428	I 416.5	I N.S.		I
I	I 695.5	I 591.5	I 562.5	I 4.26	I 2	I
+ 3	+ 893	I 776.5	I 705.5			
I	I 498	I 490	I 444.5	I N.S.		I

**Tableau 63b** : Rats subadultes.

**Tableau 63** : Nombres de coupures des faisceaux infrarouges des rats aux stades juvénile et subadulte.

Dans les deux cas, les lots forment une population statistiquement homogène. Le traitement des mères en gestation par le chlorure d'aluminium, aux différentes doses, n'a donc pas d'effet (dans cette situation expérimentale) sur l'exploration de la cage de conditionnement opérant par les jeunes rats.

**b - Nombre d'appuis sur la pédale active.**

Les effectifs sont les mêmes que pour le tableau 63. Les résultats obtenus par les rats pour ce paramètre sont exprimés par les tableaux 64a et 64b.

I L O T S (Médiane, QS, QI) I Kr.-Wallis I							
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl		
I 1	I 55	I 37	I 45.5	I .5	I 2		
+ 1	+ 73	+ 68	+ 65	+-----+-----+			
I 1	I 23	I 21	I 13	I N.S.	I		
+-----+-----+							
I 2	I 74	I 50	I 58.5	I 1.94	I 2		
+ 2	+ 114	+ 68	+ 70	+-----+-----+			
I 1	I 37	I 27	I 13	I N.S.	I		
+-----+-----+							
I 3	I 77	I 54	I 62	I 2.5	I 2		
+ 3	+ 140	+ 85	+ 80	+-----+-----+			
I 1	I 38	I 29	I 35	I N.S.	I		
+-----+-----+							

**Tableau 64a** : Rats juvéniles (19 rats témoins, 27 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 14 rats du lot 300 mg/kg/jour ).

I L O T S (Médiane, QS, QI) I Kr.-Wallis I							
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl		
I 1	I 73.5	I 75	I 80	I 1.09	I 2		
+ 1	+ 117	+ 111.5	+ 116.5	+-----+-----+			
I 1	I 45	I 48	I 58	I N.S.	I		
+-----+-----+							
I 2	I 104	I 106	I 105.5	I 2.48	I 2		
+ 2	+ 155	+ 157	+ 192.5	+-----+-----+			
I 1	I 51	I 59.5	I 91	I N.S.	I		
+-----+-----+							
I 3	I 126	I 119.5	I 114	I 1.17	I 2		
+ 3	+ 212	+ 186.5	+ 208	+-----+-----+			
I 1	I 60	I 62.5	I 95.5	I N.S.	I		
+-----+-----+							

**Tableau 64b** : Rats subadultes (42 rats témoins, 60 rats du lot 100 mg/kg/jour et 36 rats du lot 300 mg/kg/jour).

**Tableau 64** : Analyse statistique des nombres d'appuis sur la pédale active durant les périodes 1, 2 et 3.

L'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative entre les lots qui forment donc une population homogène. Quelle que soit la dose utilisée (0, 100 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour), l'aluminium ne semble pas avoir d'effet sur ce paramètre.

**c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.**

Il s'agit des mêmes effectifs et des mêmes rats que pour les deux paramètres précédents.

+-----+-----+							
I L O T S (Médiane, QS,QI) I Kr.-Wallis I							
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl	I	
+-----+-----+							
I	I 14	I 12	I 14.5	I .75	I 2	I	
+ 1	+ 26	I 31	I 18	+-----+-----+			
I	I 11	I 5	I 8	I N.S. I			
+-----+-----+							
I	I 19	I 16	I 17.5	I 1.39	I 2	I	
+ 2	+ 37	I 31	I 20	+-----+-----+			
I	I 12	I 9	I 8	I N.S. I			
+-----+-----+							
I	I 26	I 19	I 18	I 1.91	I 2	I	
+ 3	+ 43	I 31	I 30	+-----+-----+			
I	I 15	I 9	I 10	I N.S. I			
+-----+-----+							

**Tableau 65a** : Rats juvéniles (19 rats témoins, 27 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 34 rats du lot 300 mg/kg/jour).

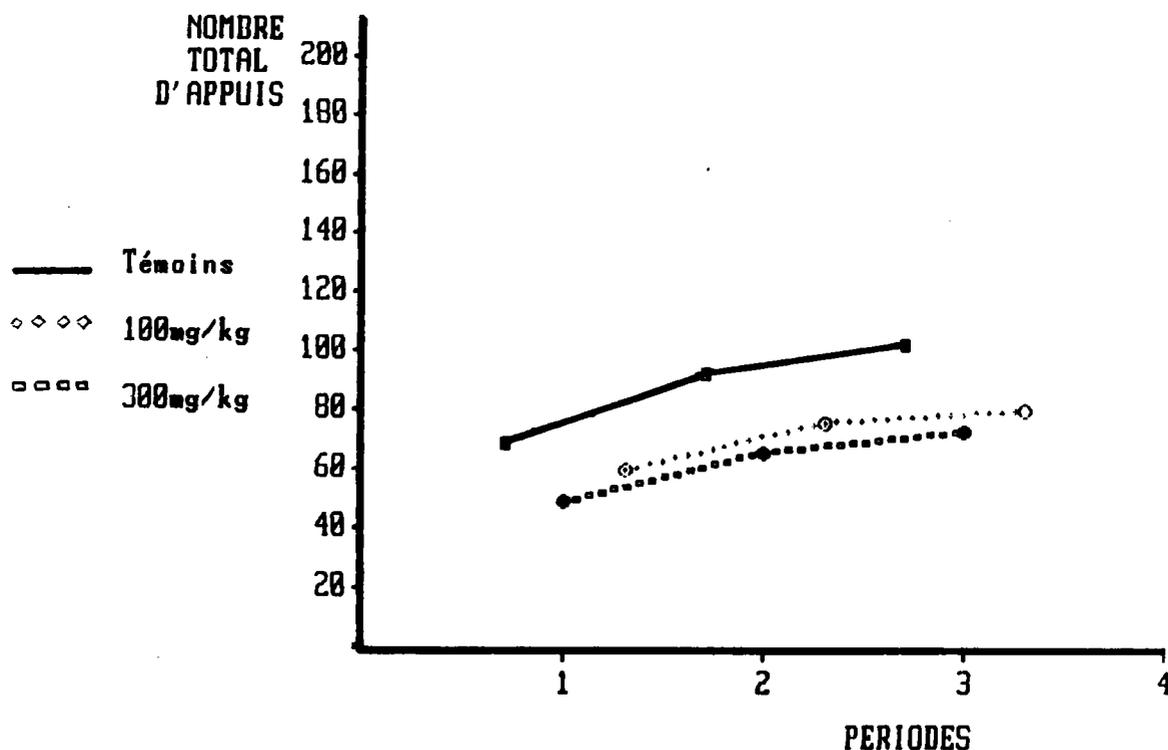
+-----+-----+							
I L O T S (Médiane, QS,QI) I Kr.-Wallis I							
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl	I	
+-----+-----+							
I	I 33.5	I 29	I 29.5	I 1.42	I 2	I	
+ 1	+ 46	I 42	I 56	+-----+-----+			
I	I 10	I 17.5	I 21	I N.S. I			
+-----+-----+							
I	I 43.5	I 37	I 49	I 2.84	I 2	I	
+ 2	+ 68	I 54.5	I 64	+-----+-----+			
I	I .2	I 23.5	I 29.5	I N.S. I			
+-----+-----+							
I	I 46.5	I 39	I 51.5	I 2.69	I 2	I	
+ 3	+ 73	I 59.5	I 74.5	+-----+-----+			
I	I 12	I 24.5	I 34	I N.S. I			
+-----+-----+							

**Tableau 65b** : Rats subadultes (42 rats témoins, 60 rats du lot 100 mg/kg/jour et 36 rats du lot 300 mg/kg/jour).

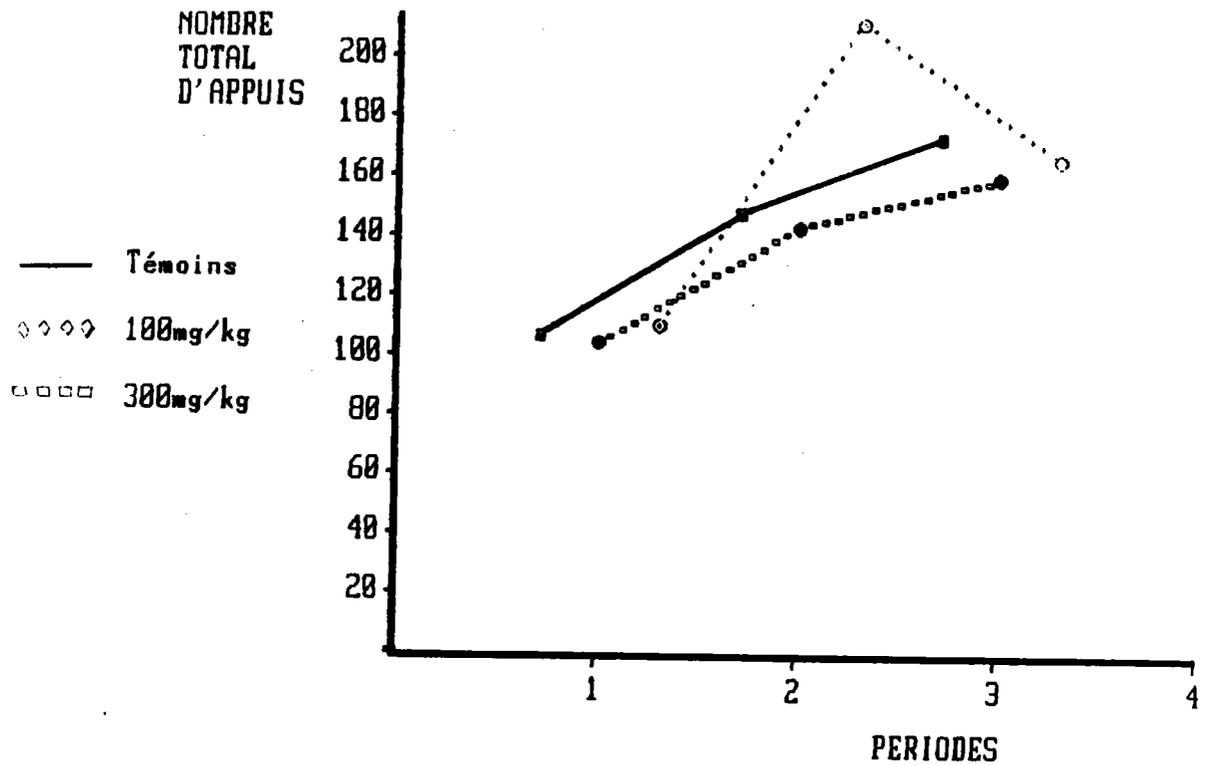
**Tableau 65** : Analyse statistique sur les nombres d'appuis sur la pédale inactive pendant les périodes 1, 2 et 3.

Les résultats obtenus pour ce paramètre, exprimés par les tableaux 65a et 65b ne présentent aucune différence significative, quelle que soit la dose.

L'analyse statistique de l'activité manipulative totale (somme des appuis actifs et des appuis inactifs), ne met pas en évidence de différence significative entre les lots témoin et traités. (figures 21 et 22). Par conséquent, le traitement reçu par les jeunes lors de leur période prénatale n'a pas de répercussion sur l'intérêt qu'ils portent aux pédales de la cage de conditionnement opérant (seuls objets mobiles dans leur environnement dont l'une à une influence sur l'environnement lumineux).



**Figure 21** : Activité manipulative totale des rats juvéniles discriminants à stratégie non cumulative.



**Figure 22** : Activité manipulative totale des rats subadultes discriminants à stratégie non cumulative.

#### d - Taux de discrimination.

Les taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive des rats juvéniles et subadultes discriminants à stratégie non cumulative sont exprimés par les tableaux 66a et 66b. Les rats sont les mêmes que pour les paramètres précédents, les effectifs étant également identiques.

I Pér.	I T	I L O T S (Médiane, QS, QI)		I H	I Kr.-Wallis	I ddl
		I 100	I 300			
I 1	I 72	I 74	I 75.5	I .74	I 2	I
+ 1	+ 79	I 80	I 77			
I	I 66	I 66	I 70	I N.S.	I	I
I 2	I 73	I 70	I 76	I 1.08	I 2	I
+ 2	+ 82	I 79	I 78			
I	I 66	I 64	I 70	I N.S.	I	I
I 3	I 72	I 73	I 76.5	I .9	I 2	I
+ 3	+ 82	I 79	I 80			
I	I 66	I 68	I 74	I N.S.	I	I

**Tableau 66a** : Rats juvéniles (19 rats témoins, 27 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 14 rats du lot 300 mg/kg/jour).

		I L O T S (Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis	
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl	
	I 73.5	I 74.5	I 72	I 1.62	I 2	
+ 1	+ 83	I 82.5	I 78.5			
	I 65	I 67.5	I 64	I N.S.		
	I 75.5	I 75	I 73.5	I .83	I 2	
+ 2	+ 83	I 81	I 79.5			
	I 66	I 66.5	I 64.5	I N.S.		
	I 77	I 76	I 73.5	I 2.66	I 2	
+ 3	+ 83	I 81	I 78.5			
	I 69	I 67	I 64.5	I N.S.		

**Tableau 66b** : Rats subadultes (42 rats témoins, 60 rats du lot 100 mg/kg/jour et 36 rats du lot 300 mg/kg/jour).

**Tableau 66** : Analyse statistique des taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive durant les périodes 1, 2 et 3.

Dans ces conditions expérimentales (éclairage de 400 lux de la cage, 30 secondes de renforcement obscur par appui actif), les rats des différents groupes parviennent à un degré équivalent de différenciation entre les rôles des deux pédales qui se traduit par des appuis significativement plus nombreux sur la pédale active.

**Remarque** : en augmentant la difficulté de la tâche, par exemple, en délivrant deux minutes d'obscurité par appui actif, des différences entre les lots pourraient peut-être se révéler.

#### e - Nombre de renforcements obtenus.

Pour ce paramètre, les rats et les effectifs sont identiques aux précédents. Les résultats obtenus sont représentés tableaux 67a et 67b.

		L O T S (Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl	
1	13 16 8	10 18 6	13 32 5	.14	2	
				N.S.		
2	15 27 12	13 25 8	19 22 5	.89	2	
				N.S.		
3	23 30 13	15 25 9	19 28 11	1.7	2	
				N.S.		

**Tableau 67a** : Rats juvéniles (19 rats témoins, 27 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 14 rats du lot 300 mg/kg/jour).

		L O T S (Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl	
1	17.5 24 11	19 24 12.5	22 27.5 14	2.13	2	
				N.S.		
2	26 37 14	24 38 14.5	31.5 50 21	3.88	2	
				N.S.		
3	32.5 45 15	30.5 52.5 18.5	39 62 22.5	2.71	2	
				N.S.		

**Tableau 67b** : Rats subadultes (42 rats témoins, 60 rats du lot 100 mg/kg/jour et 36 rats du lot 300 mg/kg/jour).

**Tableau 67** : Analyse statistique des nombres de renforcements obtenus durant les périodes 1, 2 et 3.

Les lots forment une population homogène. Les périodes d'obscurité obtenus par les rats restent statistiquement identiques, quel que soit le lot envisagé. Ceci est la conséquence logique de l'homogénéité des lots pour tous les paramètres précédents.

En conclusion,

A aucun des paramètres relevés dans le cadre de l'épreuve de conditionnement opérant, les populations étudiées ne montrent une hétérogénéité en fonction du traitement. L'homogénéité des rats survivants, constatée au niveau pondéral et neuromoteur, se complète donc d'une homogénéité au niveau comportemental, du moins, dans ce cadre expérimental.

**\*\* - Traitement au lactate d'aluminium.**

**a - Activité locomotrice.**

Les effectifs de cette expérimentation sont de 4 rats juvéniles et de 4 rats subadultes issus des femelles témoins, 5 rats juvéniles et 8 rats subadultes issus des femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour, 4 rats juvéniles et 12 rats subadultes issus des femelles traitées par 200 mg/kg/jour, 6 rats juvéniles et 6 rats subadultes issus des femelles traitées par 400 mg/kg/jour.

Les tableaux 68a et 68b donnent les résultats obtenus par ces rats pour ce paramètre.

I	Pér	I	LOTS (Médiane . QS. QI )			I Kr .-Wallis		I	
			T	100	200	400	H		ddl
I	I	I	I 358,5	I 210	I 223,5	I 256	I 1,62	I 3	I
I	I	I	I 431	I 417,5	I 359	I 343	I N.S.		I
I	I	I	I 259	I 173	I 110	I 200	I N.S.		I
I	I	I	I 437	I 258	I 312,5	I 360	I 2,12	I 3	I
I	I	I	I 488	I 619,5	I 453,5	I 446	I N.S.		I
I	I	I	I 342,5	I 196,5	I 167,5	I 300	I N.S.		I
I	I	I	I 532,5	I 319	I 376	I 430	I 2,03	I 3	I
I	I	I	I 571,5	I 773,5	I 560,5	I 476	I N.S.		I
I	I	I	I 424	I 283	I 221,5	I 400	I N.S.		I

**Tableau 68a : Rats juvéniles.**

Pér	LOTS (Médiane , QS, QI )			Kr .-Wallis	
	T	100	200	400	H ddf
1	420	341	322	297	3,45 3
	494	357	352	320	N.S.
	310	309	234	280	
2	564	439	393	364	4,31 3
	663	547	484	405	N.S.
	426	369	307	305	
3	605	509	465	458	5,53 3
	727	579	557	490	N.S.
	495	417	311	322	

**Tableau 68b** : Rats subadultes.

**Tableau 68** : Nombres de coupures des faisceaux infrarouges des rats aux stades juvénile et subadulte.

Quel que soit l'âge des rats testés et le traitement appliqué aux mères en gestation, l'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative en ce qui concerne l'exploration de la cage par les rats.

#### b - Nombre d'appuis sur la pédale active.

Ce paramètre a été étudié sur les mêmes rats avec les mêmes effectifs que précédemment. Les résultats obtenus sont exprimés par les tableaux 69a et 69b.

Pér	LOTS (Médiane , QS, QI )			Kr .-Wallis	
	T	100	200	400	H ddf
1	72	32	54	28,5	4,04 3
	97	73	79	49	N.S.
	50	11,5	18	19	
2	85,5	32	86,5	50	2,91 3
	129,5	113	93	71	N.S.
	60	13,3	48,5	26	
3	116,5	59	95,5	59,5	3,82 3
	146	157	117,5	90	N.S.
	91,5	23	50,5	29	

**Tableau 69a** : Rats juvéniles (4 rats témoins, 5 rats du lot 100 mg/kg/jour, 4 rats du lot 200 mg/kg/jour et 6 rats du lot 400 mg/kg/jour).

Période	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kruskal-Wallis	
	T	100	200	H	ddl
1	51,5	44,5	46	0,54	3
	70	66,5	88,5		
	38	34	43		
N.S.					
2	93,5	57,5	74,5	1,70	3
	115,5	101	100		
	66,5	39	49		
N.S.					
3	97	70	74,5	2,57	3
	129	125	112,5		
	83,5	42	56		
N.S.					

**Tableau 69b** : Rats subadultes (4 rats du lot témoin, 8 rats du lot 100 mg/kg/jour, 12 rats du lot 200 mg/kg/jour, 6 rats du lot 400 mg/kg/jour).

**Tableau 69** : Analyse statistique des nombres d'appuis sur la pédale active, durant les périodes 1, 2 et 3.

On ne met pas en évidence de différence significative entre les lots. Le traitement des femelles en gestation par lactate d'aluminium (0, 100, 200 ou 400 mg d'aluminium/kg/jour) n'a donc pas d'effet sur ce paramètre.

### c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.

On considère les mêmes rats avec les mêmes effectifs que précédemment. Les résultats obtenus pour ce paramètre sont donnés par les tableaux 70a et 70b.

Période	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kruskal-Wallis	
	T	100	200	H	ddl
1	22	9	10,5	1,87	3
	29	27,5	19		
	13,5	4,5	7		
N.S.					
2	24	9	14,5	2,5	3
	31,5	38,5	34		
	16	5,5	7,5		
N.S.					
3	37,5	17	23	1,92	3
	50,5	49,5	41		
	18,5	7	10		
N.S.					

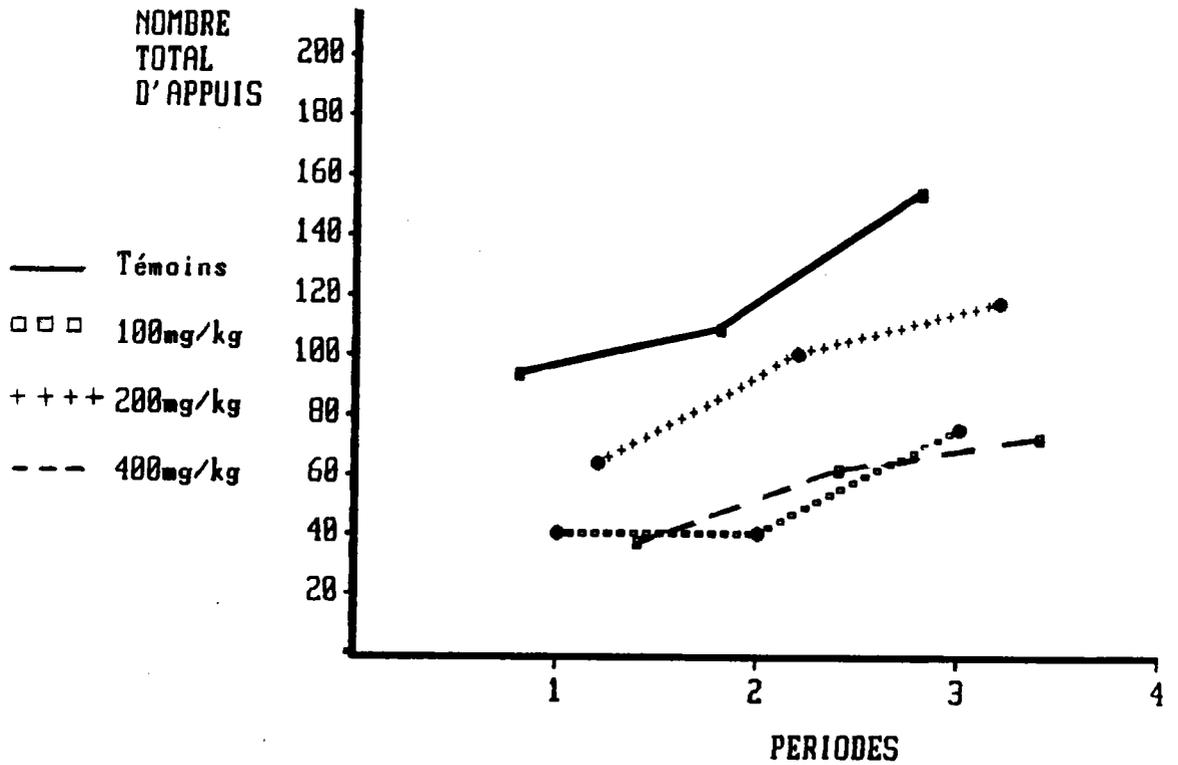
**Tableau 70a** : Rats juvéniles (4 rats témoins, 5 rats du lot 100 mg/kg/jour, 4 rats du lot 200 mg/kg/jour et 6 rats du lot 400 mg/kg/jour).

Pér	LOTS (Médiane, QS, QI)						Kruskal-Wallis	
	T	100	200	400	H	ddl		
1	11,5	13	17,5	18	0,12	3	N.S.	
	28,5	31	26,5	22				
	8,5	10,5	8,5	9				
2	31,5	16,5	20,5	19	1,74	3	N.S.	
	47	39	28,5	33				
	16	12	9	9				
3	33,5	17,5	20,5	24,5	1,60	3	N.S.	
	50	39,5	37,5	37				
	20,5	12	9	15				

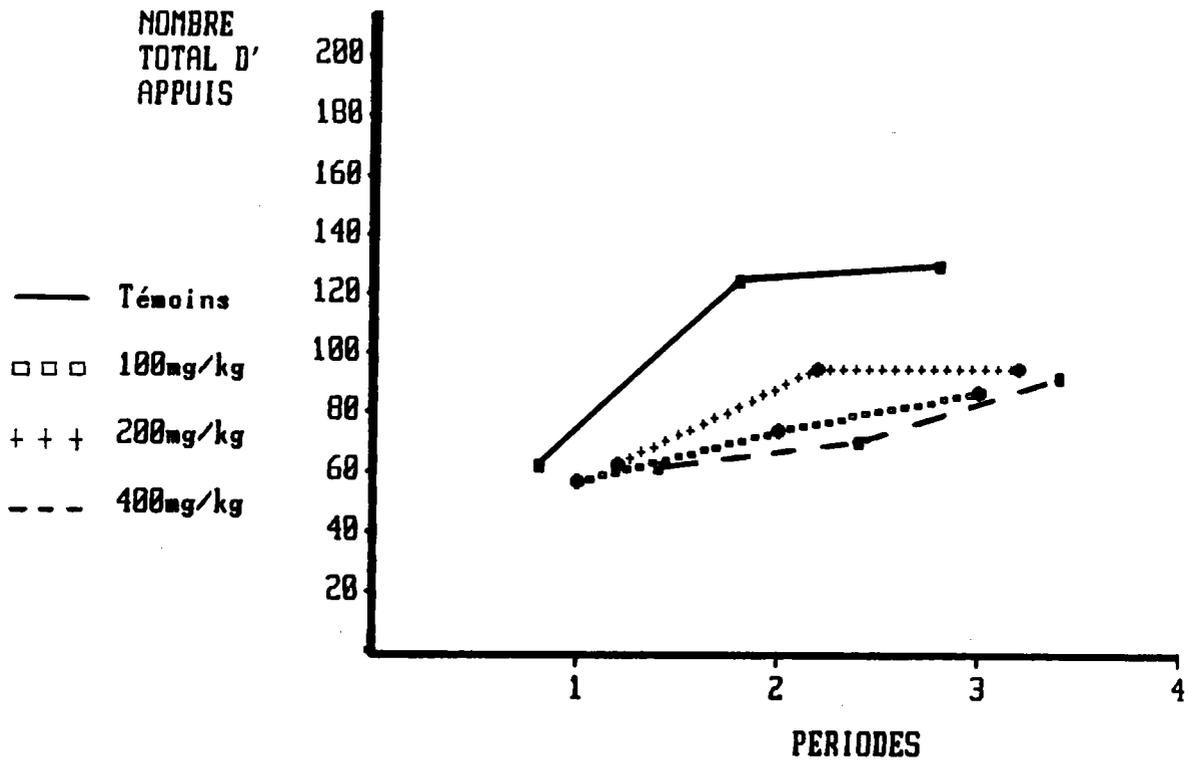
**Tableau 70b** : Rats subadultes (4 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 12 rats du lot 200 mg/kg/jour et 6 rats du lot 400 mg/kg/jour).

**Tableau 70** : Analyse statistique des nombres d'appuis inactifs durant les périodes 1, 2 et 3.

Quelle que soit la dose, il n'y a pas de différence significative mise en évidence par l'analyse statistique. Les lots forment une population homogène. Cette même conclusion peut être appliquée à l'activité manipulative totale (somme des appuis actifs et des appuis inactifs). (Figures 23 et 24). De même que pour le traitement au chlorure d'aluminium, les jeunes ayant eu pendant leur vie embryonnaire un traitement par lactate d'aluminium, présentent le même intérêt pour les pédales de la cage de conditionnement opérant.



**Figure 23** : Activité manipulative totale des rats juvéniles à stratégie non cumulative.



**Figure 24** : Activité manipulative totale des rats subadultes à stratégie non cumulative.

## d - Taux de discrimination.

Les taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive par les rats juvéniles et subadultes (mêmes effectifs et mêmes rats que pour les paramètres précédents) sont représentés tableaux 71a et 71b.

Pér	LOTS (Médiane . QS. QI )			Kr .-Wallis	
	T	100	200	H	ddl
1	78	74	71	0,33	3
	85	76,5	88		
	70	68	52		
2	79,5	72	81	1,67	3
	85,5	76,5	86,5		
	71,5	68	70		
3	79	77	77,5	0,23	3
	87	78	83,5		
	67,5	69	69		

**Tableau 71a** : Rats juvéniles (4 rats témoins, 5 rats du lot 100 mg/kg/jour, 4 rats du lot 200 mg/kg/jour et 6 rats du lot 400 mg/kg/jour).

Pér	LOTS (Médiane . QS. QI )			Kr .-Wallis	
	T	100	200	H	ddl
1	80	73	77,5	0,71	3
	82,5	79,5	83,5		
	71,5	67,5	71		
2	74	74,5	79	1,68	3
	79	79	83		
	70	71	73,5		
3	76,5	74,5	78,5	0,56	3
	79,5	81	81,5		
	71	71,5	73		

**Tableau 71b** : Rats subadultes (4 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg/kg/jour, 12 rats du lot 200 mg/kg/jour et 6 rats du lot 400 mg/kg/jour).

**Tableau 71** : Analyse statistique des taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive durant les périodes 1, 2 et 3.

Pour cette expérimentation, les rats discriminent d'une façon statistiquement équivalente entre la pédale active qui fournit une période d'obscurité et la pédale inactive qui ne modifie pas l'environnement du rat dans la cage de conditionnement opérant.

### e - Nombre de renforcements obtenus.

Ce paramètre a été étudié sur les mêmes rats, avec les mêmes effectifs que ceux des paramètres précédents. Les résultats obtenus sont exprimés par les tableaux 72a et 72b.

Pér	LOTS (Médiane, QS, QI)						Kr.-Wallis	
	T	100	200	400	H	ddl		
1	33	13	15	10,5	3,82	3		
	37,5	34	17	29				
	22,5	4	8,5	8			N.S.	
2	47	13	24	31	4	3		
	73	57	31	49				
	32,5	4,5	11	10			N.S.	
3	63,5	45	26,5	54,5	3,32	3		
	115,5	101	39	84				
	40,5	7,5	14,5	11			N.S.	

**Tableau 72a** : Rats juvéniles (4 rats témoins, 5 rats du lot 100 mg/kg/jour, 4 rats du lot 200 et 6 rats du lot 400).

Pér	LOTS (Médiane, QS, QI)						Kr.-Wallis	
	T	100	200	400	H	ddl		
1	15,5	17,5	16,5	15	0,57	3		
	30	23,5	19,5	19				
	13	13,5	13	12			N.S.	
2	22	27	22	15,5	2,71	3		
	47,5	43	27,5	21				
	16,5	15,5	15	14			N.S.	
3	27	31,5	23,5	19,5	2,80	3		
	59	47	30,5	25				
	24	17,5	15	15			N.S.	

**Tableau 72b** : Rats subadultes (4 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg/kg/jour, 12 rats du lot 200 mg/kg/jour et 5 rats du lot 400 mg/kg/jour).

**Tableau 72** : Analyse statistique des nombres de renforcements obtenus durant les périodes 1, 2 et 3.

Les lots forment une population homogène. Aucune différence significative n'a été mise en évidence et ceci est une conséquence directe de l'absence de différence significative dans les résultats des paramètres précédents.

**En conclusion,**

En ce qui concerne les effets de l'exposition in utero au lactate d'aluminium, les conclusions concernant le comportement des jeunes à l'épreuve du conditionnement opérant, sont identiques à celles qui concernent l'intoxication par chlorure d'aluminium : à l'âge de passation des tests, et pour les contingences expérimentales choisies, les jeunes survivants, discriminants à stratégie non cumulative, ne présentent pas de déficit significatif par rapport aux témoins.

## \* - Comportement des rats à stratégie de cumul.

## \*\* - Traitement par chlorure d'aluminium.

## a - Activité locomotrice.

Les effectifs des rats à stratégie de cumul, testés lors de cette expérimentation, sont de 10 rats juvéniles témoins, 21 rats juvéniles issus des femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour, 8 rats juvéniles issus des femelles traitées par 300 mg/kg/jour, 19 rats subadultes issus des femelles témoins, 24 rats subadultes issus des femelles traitées par 100 mg/kg/jour et 9 rats subadultes issus des femelles traitées par 300 mg/kg/jour. Les tableaux 73a et 73b expriment les résultats obtenus dans les mesures de l'activité locomotrice durant le test.

I L O T S (Médiane, QS, QI) I Kr.-Wallis I							
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl		
I	I 410	I 362	I 341	I .49	I 2	I	
+ 1	+ 427	I 566.5I	368	+-----+			
I	I 388	I 268.5I	273.5I	I N.S. I			
+-----+							
I	I 461	I 453	I 345	I 1.58	I 2	I	
+ 2	+ 706	I 636.5I	473	+-----+			
I	I 296	I 319.5I	296	I N.S. I			
+-----+							
I	I 490.5	I 453	I 396	I 2.29	I 2	I	
+ 3	+ 712	I 694	I 547	+-----+			
I	I 429	I 335.5I	314	I N.S. I			

**Tableau 73a** : Rats juvéniles.

I L O T S (Médiane, QS, QI) I Kr.-Wallis I							
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl		
I	I 350	I 373.5	I 342	I .23	I 2	I	
+ 1	+ 443	I 431	I 412.5	+-----+			
I	I 307	I 292.5I	292.5I	I N.S. I			
+-----+							
I	I 565	I 488	I 461	I 4.66	I 2	I	
+ 2	+ 642	I 605.5I	493	+-----+			
I	I 422	I 395	I 332	I N.S. I			
+-----+							
I	I 589	I 542.5	I 541	I 2.8	I 2	I	
+ 3	+ 729	I 713	I 561	+-----+			
I	I 548	I 411	I 474.5I	I N.S. I			

**Tableau 73b** : Rats subadultes.**Tableau 73** : Nombres de coupures des faisceaux infrarouges des rats aux stades juvénile et subadulte.

Quel que soit l'âge des rats testés, ils forment une population statistiquement homogène. Dans cette expérimentation, il semble donc, qu'aucun effet n'ait été induit par le traitement au chlorure d'aluminium des femelles en gestation, sur l'exploration de la cage de conditionnement opérant par les jeunes rats issus de ces femelles.

### b - Nombre d'appuis sur la pédale active.

Les rats (ainsi que leurs effectifs) dont on étudie les performances à propos de ce paramètre, sont les mêmes que ceux du paramètre précédent. Les tableaux 74a et 74b nous donnent les résultats obtenus.

I L O T S		(Médiane, QS, QI)		I Kr.-Wallis	
I Pér.	I T	I 100	I 300	I H	I ddl
I 1	I 84.5 + 129	I 73 I 114	I 100 I 134.5	I .52	I 2
	I 71	I 53.5	I 59.5	I N.S.	I
I 2	I 120 + 174	I 78 I 168.5	I 119 I 141.5	I 1.08	I 2
	I 76	I 66.5	I 61.5	I N.S.	I
I 3	I 137.5 + 175	I 88 I 172.5	I 127.5 I 153	I 2.98	I 2
	I 108	I 73	I 73.5	I N.S.	I

**Tableau 74a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 21 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 8 rats du lot 300 mg/kg/jour).

L O T S		(Médiane, QS, QI)		Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl
1	78	96.5	70	.89	2
	117	130.5	108		
	60	63	64	N.S.	
2	127	153	104	3.38	2
	193	205	123		
	93	95.5	80.5	N.S.	
3	139	183	141	1.71	2
	202	236.5	172.5		
	105	105	102	N.S.	

**Tableau 74 b** : Rats subadultes (19 rats témoins, 24 rats du lot 100 mg/kg/jour et 9 rats du lot 300 mg/kg/jour).

**Tableau 74** : Analyse statistique des nombres d'appuis sur la pédale active, durant les périodes 1, 2 et 3.

L'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative entre les lots qui forment donc une population homogène. Quelle que soit la dose utilisée (0, 100 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour) l'aluminium ne semble pas avoir de conséquence sur ce paramètre.

### c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.

On examine les performances des mêmes rats (et mêmes effectifs) que précédemment. Les tableaux 75a et 75b expriment les résultats observés.

L O T S		(Médiane, QS, QI)		Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl
1	29	34	35	.51	2
	45	45.5	35.5		
	18	23.5	27	N.S.	
2	33.5	43	37.5	.48	2
	65	50.5	49		
	21	28.5	29.5	N.S.	
3	41	43	40	2.59	2
	65	52	50.5		
	23	29.5	35.5	N.S.	

**Tableau 75a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 21 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 8 rats du lot 400 mg/kg/jour).

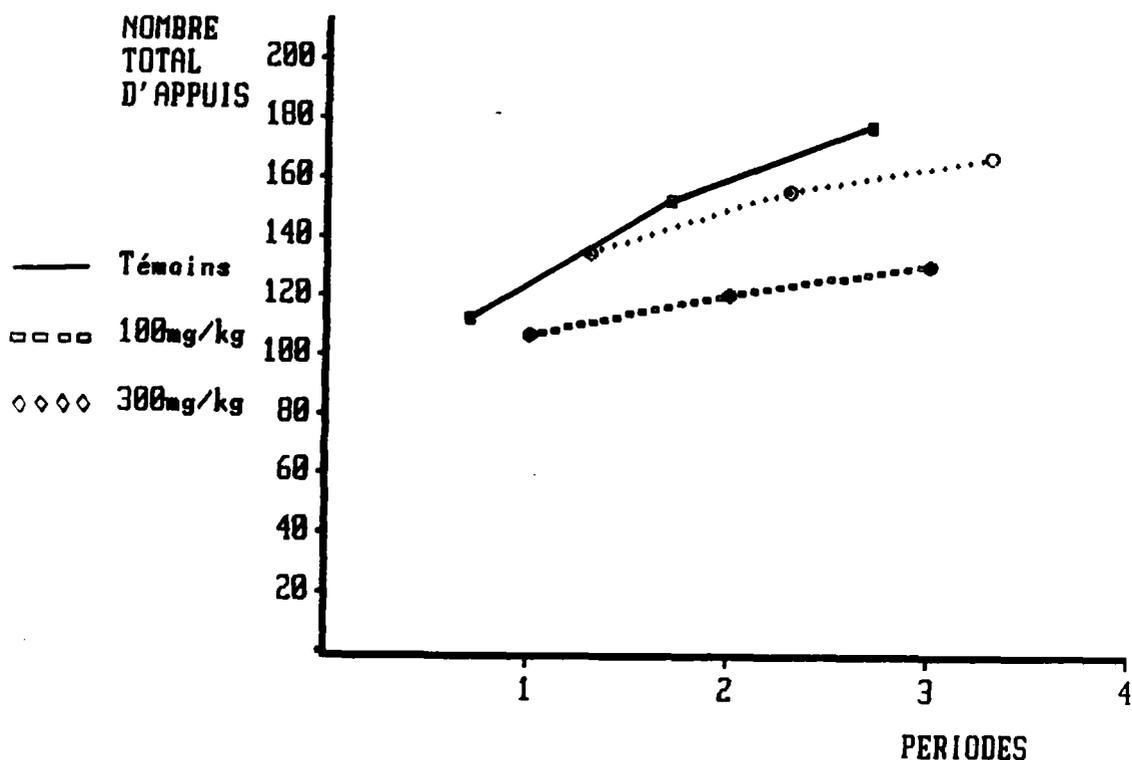
Pér.	L O T S		(Médiane, QS, QI)		K. - Wallis	
	T	I	100	300	H	ddl
1	45		42.5	52	.8	2
	52		47.5	63		
	27		30	25	N.S.	
2	57		52	53	.37	2
	76		72.5	68.5		
	41		42.5	33	N.S.	
3	62		55	67	.16	2
	83		82.5	83.5		
	44		43	39	N.S.	

**Tableau 75b** : Rats subadultes (19 rats témoins, 24 rats du lot 100 mg/kg/jour et 9 rats du lot 300 mg/kg/jour.

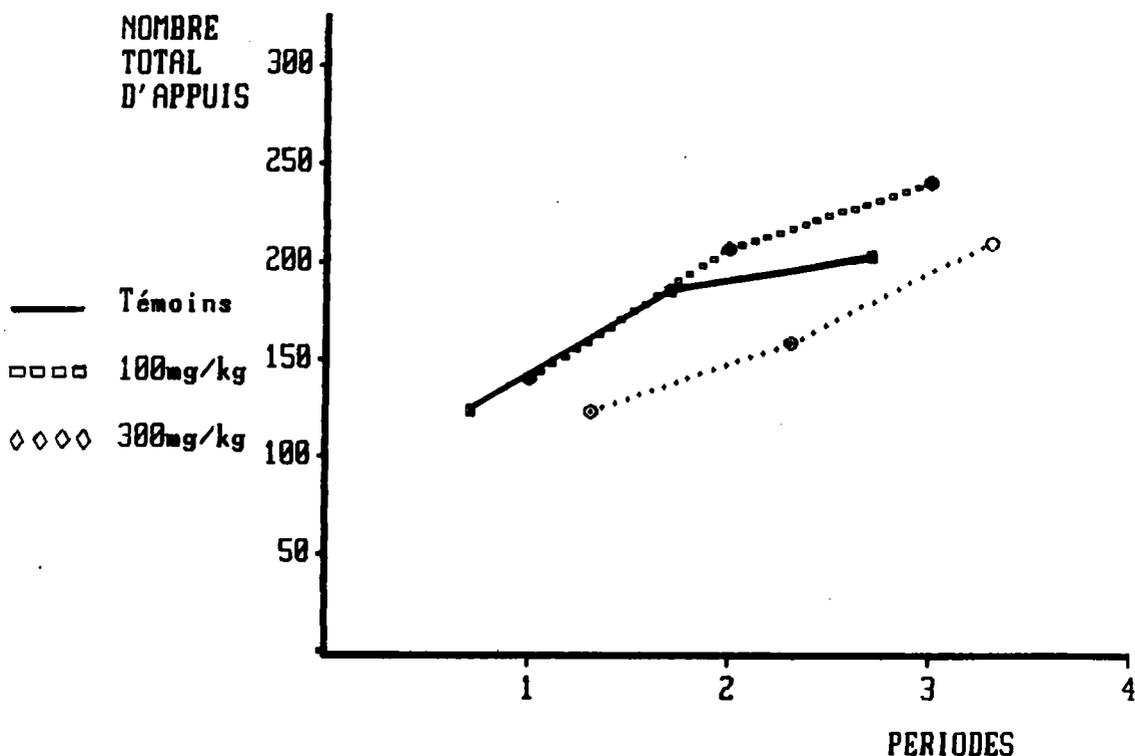
**Tableau 75** : Analyse statistique des nombres d'appuis inactifs des rats adultes et subadultes durant les périodes 1, 2 et 3.

Ces résultats, après analyse statistique, ne présentent aucune différence significative entre les lots.

L'analyse statistique de l'activité manipulatoire totale (somme des appuis actifs et des appuis inactifs) ne met en évidence aucune différence significative entre les lots qui forment donc une population homogène. (figures 25 et 26). Les rats à stratégie de cumul, de même que les rats discriminants à stratégie non cumulative, portent donc le même intérêt aux objets mobiles de la cage (pédales active et inactive).



**Figure 25** : Activité manipulatoire totale des rats juvéniles à stratégie de cumul.



**Figure 26** : Activité manipulative totale des rats subadultes à stratégie de cumul.

#### d - Taux de discrimination.

Les taux de discrimination entre pédale active (qui fournit une période d'obscurité) et pédale inactive (qui n'a pas d'influence sur l'environnement du rat dans la cage de conditionnement) sont exprimés par les tableaux 76a et 76b. Il s'agit des mêmes rats et des mêmes effectifs que pour les paramètres précédents.

		L O T S (Médiane, QS, QI)				Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl		
1	75.5	68	75	4.99	2		
+ 1	81	73	78				
I	70	63	67.5	N.S.			
2	77	68	75	4.12	2		
+ 2	81	77.5	78				
I	73	61.5	66.5	N.S.			
3	78.5	72	73	3.33	2		
+ 3	83	78	77				
I	73	62.5	66.5	N.S.			

**Tableau 76a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 21 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 8 rats du lot 300 mg/kg/jour).

		L O T S (Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl	
1	71	71.5	66	.9	2	
+	79	74.5	73			
I	55	65	57	N.S.		
2	70	75	66	4.25	2	
+	77	77.5	73.5			
I	60	69	61	N.S.		
3	70	74.5	70	3.14	2	
+	77	78	76.5			
I	62	69	62.5	N.S.		

**Tableau 76b** : Rats subadultes (19 rats témoins, 24 rats du lot 100 mg/kg/jour et 9 rats du lot 300 mg/kg/jour).

**Tableau 76** : Analyse statistique du taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive, durant les périodes 1, 2 et 3.

Dans les conditions expérimentales présentes (éclairage de 400 lux et 30 secondes de renforcement sous forme de période d'obscurité par appui actif), les rats des différents groupes discriminent à un niveau identique, entre pédale active et pédale inactive, quel que soit le traitement subi par les mères au cours de la gestation.

#### e - Nombre de renforcements obtenus.

Ce paramètre est étudié chez les mêmes rats (avec les mêmes effectifs) que les paramètres précédents. Les tableaux 77a et 77b donnent les résultats obtenus par les rats testés.

		L O T S (Médiane, QS, QI)				Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl		
1	24.5 36 17	26 35.5 18.5	32.5 37 24	1.42	2	N.S.	
2	54 102 34	68 95 38	77 102.5 33.5	.34	2	N.S.	
3	91.5 150 36	131 156.5 73.5	119.5 170 61	1.53	2	N.S.	

**Tableau 77a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 21 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour et 8 rats du lot 300 mg/kg/jour).

		L O T S (Médiane, QS, QI)				Kr.-Wallis	
Pér.	T	100	300	H	ddl		
1	25 33 19	30.5 40.5 21.5	22 27 15	3.53	2	N.S.	
2	41 60 33	52 76.5 40.5	37 62 20.5	3.6	2	N.S.	
3	59 80 43	61 112 45.5	67 98 26	.96	2	N.S.	

**Tableau 77b** : Rats subadultes (19 rats témoins, 24 rats du lot 100 mg/kg/jour et 9 rats du lot 300 mg/kg/jour).

**Tableau 77** : Analyse statistique des nombres de renforcements obtenus durant les périodes 1, 2 et 3.

Les rats, quel que soit le traitement envisagé, se comportent de la même manière et obtiennent statistiquement le même nombre de renforcements, ce qui va dans le même sens que l'absence de différence significative dans les autres paramètres.

**En conclusion,**

En ce qui concerne les traitements par chlorure d'aluminium, à aucun des paramètres retenus au cours de l'épreuve du conditionnement opérant, les résultats obtenus par les rats testés ne présentent de différence significative. On conclut donc, à une homogénéité des populations et à une absence de conséquence induite par le traitement des mères, après l'absence, à long terme, de conséquence au niveau pondéral et neuromoteur, chez les rats survivants.

**\*\* - Traitement par lactate d'aluminium.**

**a - Activité locomotrice.**

Les effectifs de cette expérimentation sont de 10 rats juvéniles et 6 rats subadultes du lot témoin, 8 rats juvéniles et 8 rats subadultes du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 5 rats juvéniles et 5 rats subadultes du lot 200 mg/kg/j, 8 rats juvéniles et 7 rats subadultes du lot 400 mg/kg/jour. Les tableaux 78a et 79b expriment les performances des rats testés, pour ce paramètre.

I	Pér	LOTS (Médiane , QS, QI )				Kr .-Wallis	
		T	100	200	400	H	ddl
I	1	I 337	I 235	I 337	I 241,5	I 3,74	I 3
		I 400	I 399,5	I 430,5	I 337		
		I 250	I 202	I 259,5	I 200		
I	2	I 469,5	I 346	I 422	I 382,5	I 5,82	I 3
		I 514	I 451,5	I 665,5	I 443,5		
		I 407	I 314	I 281	I 330,5		
I	3	I 528	I 417	I 439	I 476,5	I 6,24	I 3
		I 589	I 487	I 767,5	I 525,5		
		I 502	I 353	I 354,5	I 358,5		

**Tableau 78a : Rats juvéniles.**

I	Pér	LOTS (Médiane , QS, QI )				Kr .-Wallis	
		T	100	200	400	H	ddl
I	1	I 309,5	I 277	I 283	I 311	I 1,19	I 3
		I 330	I 361	I 402	I 353		
		I 272	I 232	I 177	I 233		
I	2	I 370	I 426,5	I 413	I 436	I 0,36	I 3
		I 512	I 499	I 543	I 479		
		I 338	I 353	I 249	I 354		
I	3	I 565	I 458	I 561	I 510	I 0,46	I 3
		I 624	I 596	I 687	I 602		
		I 387	I 396	I 311	I 399		

**Tableau 78b : Rats subadultes.**

**Tableau 78 : Nombres de coupures des faisceaux infrarouges des rats aux stades juvénile et subadulte .**

Quels que soient l'âge des rats testés et le traitement appliqué aux mères en gestation, l'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative dans le degré d'exploration et de déplacement du rat dans la cage de conditionnement.

### b - Nombre d'appuis sur la pédale active.

Ce paramètre a été étudié sur les mêmes rats avec les mêmes effectifs que précédemment. Les résultats obtenus par les rats testés sont présentés tableaux 79a et 79b.

Période	LOTS (Médiane . QS. QI )				Kruskal-Wallis	
	T	100	200	400	H	ddl
1	54	43,5	51	33,5	4,82	3
	72	64	77,5	40		
	39	13	27	22,5		
2	83	74,5	73	49	4,20	3
	102	99,5	105,5	89,5		
	72	46	69	44,5		
3	113,5	101	104	66	5,05	3
	166	127,5	147	102,5		
	91	82	69	53,5		

**Tableau 79a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg /kg / jour et 8 rats du lot 400 mg/kg/jour).

Période	LOTS (Médiane . QS. QI )				Kruskal-Wallis	
	T	100	200	400	H	ddl
1	77	66	69	62	2,54	3
	85	80	161,5	67		
	67	31	40,5	56		
2	92	79	94	67	3,91	3
	98	190	249	79		
	85	61	64,5	63		
3	127	96	134	81	2,73	3
	146	198	273,5	126		
	103	69,5	82	64		

**Tableau 79b** : Rats subadultes (6 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg/kg/jour et 7 rats du lot 400 mg/kg/jour).

**Tableau 79** : Analyse statistique des nombres d'appuis actifs durant les périodes 1, 2 et 3.

On ne met en évidence aucune différence significative entre les lots qui forment donc une population homogène, quel que soit le traitement appliqué aux femelles pendant la gestation (0, 100, 200 ou 400 mg d'aluminium/kg/jour).

### c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.

L'analyse statistique des performances à ce paramètre est effectuée sur les mêmes rats avec les mêmes effectifs, que les paramètres précédents. Les tableaux 80a et 80b nous donnent ces résultats.

Pér	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis		
	T	100	200	H	ddl	
1	20	15,5	17	14	3,15	3
	28	28	21	22		
	16	6	8	5		N.S.
2	28,5	17	19	24,5	4,5	3
	41	29,5	27,5	27		
	24	7,5	9	17		N.S.
3	34	21,5	33	27	2,94	3
	48	36	48	33		
	26	11,5	18	19,5		N.S.

**Tableau 80a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg/kg/jour et 8 rats du lot 400 mg/kg/jour).

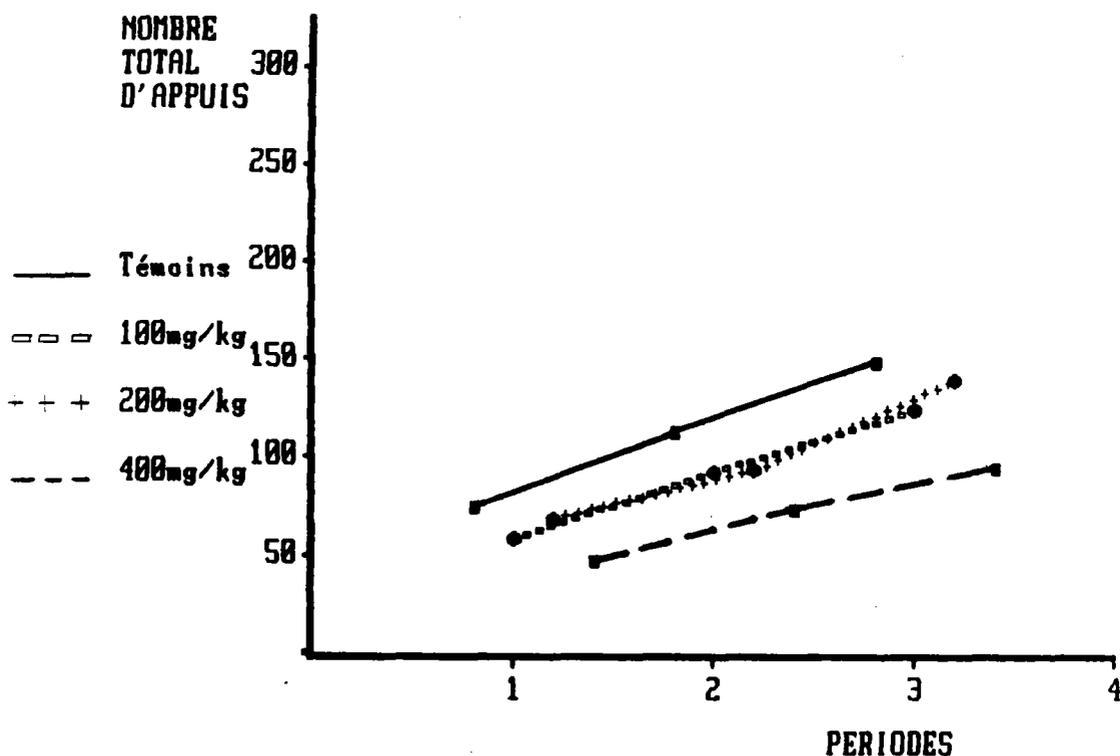
Pér	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis		
	T	100	200	H	ddl	
1	19,5	20,5	36	25	3,33	3
	22	32	63,5	28		
	11	15	19	20		N.S.
2	21	31,5	37	28	5,53	3
	25	41,5	72	32		
	18	19	23	20		N.S.
3	29,5	33,5	38	29	2,84	3
	45	44	83,5	32		
	26	20,5	27,5	22		N.S.

**Tableau 80b** : Rats subadultes (6 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg/kg/jour et 7 rats du lot 400mg/kg/jour).

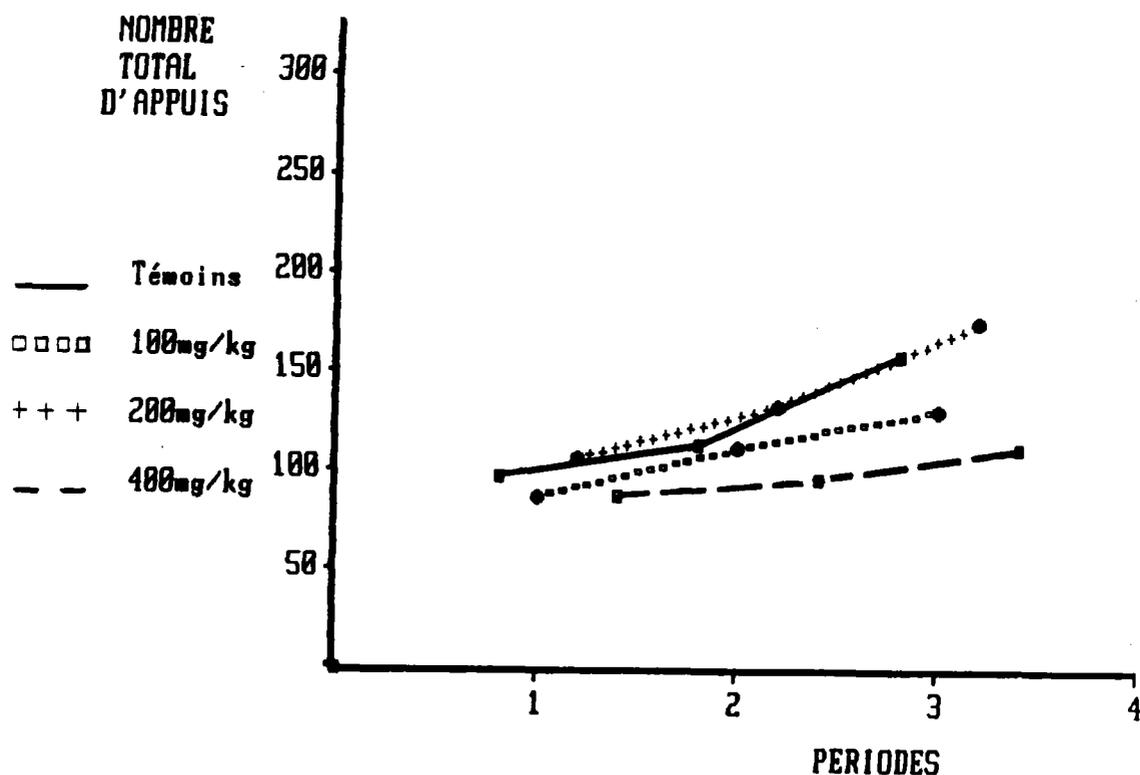
**Tableau 80** : Analyse statistique des nombres d'appuis sur la pédale inactive durant les périodes 1, 2 et 3.

Quelle que soit la dose utilisée, il n'y a pas de différence significative dans les performances des rats qui forment une population homogène.

La conséquence directe de l'absence de différence significative dans le paramètre "nombre d'appuis actifs" et le paramètre "nombre d'appuis inactifs" est l'absence de différence significative dans le paramètre "activité manipulative totale" qui représente la somme des appuis actifs et des appuis inactifs, ce qui permet de conclure à un intérêt égal des rats de tous les lots, pour les deux seuls objets mobiles de la cage de conditionnement opérant : les pédales. Les résultats concernant ce paramètre sont représentés figures 27 et 28.



**Figure 27** : Activité manipulative totale des rats juvéniles à stratégie de cumul.



**Figure 28** : Activité manipulatoire totale des rats subadultes à stratégie de cumul (traitement au lactate d'aluminium).

#### d - Taux de discrimination.

Les taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive par les rats juvéniles et subadultes du groupe "stratégie de cumul", sont représentés par les tableaux 81a et 81b. Les rats et leurs effectifs sont identiques pour ce paramètre que pour les précédents.

Péri	LOTS (Médiane, QS, QI)						Kruskal-Wallis	
	T	100	200	400	H	ddl		
1	71	71	75	71,5	0,25	3		
	80	76,5	84	85				
	67	62,5	64	61			N.S.	
2	75,5	80,5	80	69,5	1,83	3		
	77	87	82,5	79				
	71	66,5	66	63,5			N.S.	
3	78	83,5	79	70	4,39	3		
	81	87	83,5	81				
	73	77	68,5	63,5			N.S.	

**Tableau 81a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg/kg/jour et 8 rats du lot 400 mg/kg/jour).

Période	LOTS (Médiane . QS. QI)			Kruskal-Wallis		
	T	100	200	400	H	ddl
1	79	72	65	74	10,4	3
	84	76	74	75		
	77	65,5	62,5	69		
2	81,5	76,5	75	73	4,95	3
	84	85,5	88,5	78		
	80	65	66	70		
3	79	77,5	77	74	1,23	3
	82	85	90,5	80		
	77	68	69,5	73		

T	100		200	
	4		23	
100	4		23	
	S.04		N.S.	
200	4,5	23		
	S.01	N.S.		
400	16	17	14	
	N.S.	N.S.	S.025	

**Tableau 81b** : Rats subadultes (6 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg/kg/jour et 7 rats du lot 400 mg/kg/jour).

**Tableau 81** : Analyse statistique des taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive, durant les périodes 1, 2 et 3.

On constate après analyse statistique des résultats, une différence significative chez les rats subadultes à la première période. Les rats du lot témoin discriminent significativement plus que les rats des lots 100 et 200 mg d'aluminium/kg/jour. Toutefois, les lots témoins et 400 mg/kg/jour forment une population homogène. D'autre part, cette différence disparaît aux périodes 2 et 3 qui cumulent les résultats de la période 1, avec respectivement, la demi-heure 2 et les demi-heures 2 et 3, ce qui indique que les rats des lots 100 et 200 mg/kg/jour compensent lors de ces demi-heures le retard qu'ils avaient pris en demi-heure 1.

Deux explications peuvent être invoquées pour expliquer cette constatation :

- Une fluctuation d'échantillonnage qui amènera les rats des lots 100 et 200 mg/kg/jour à des rapports de discrimination inférieurs à ceux des témoins et des 400 en demi-heure 1. Par la suite, avec adjonction des résultats des demi-heures suivantes, les effets de cette fluctuation s'effacent.

- Les rats du lot 400 mg/kg/jour ont subi dès leur naissance, une forte mortalité liée au traitement appliqué aux femelles en gestation. On peut donc supposer que seuls les rats les plus résistants ont survécu, avec des résultats statistiquement homogènes à ceux des témoins. Par contre, au sein des lots 100 et 200 mg/kg/jour, un certain nombre de rats ont survécu qui présentent un déficit menant à une performance moindre en matière de discrimination entre les rôles des pédales.

Le score final, en matière d'apprentissage, des jeunes rats intoxiqués serait donc, dans ces conditions, la résultante de l'effet toxique proportionnel à la dose appliquée et du "tri" entre les rats, également lié à cette dose, qui ne laisse survivre que les rats qui se rapprochent des témoins.

#### e - Nombre de renforcements obtenus.

Les résultats obtenus à ce paramètre et représentés tableaux 82a et 82b, sont ceux des mêmes rats avec les mêmes effectifs que pour les paramètres précédents.

I	Pér	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kr.-Wallis		
		T	100	200	400	H	ddl
I	I	I 26	I 16	I 16	I 10	I 3,43	I 3
I 1	I	I 32	I 33	I 34	I 20,5	I	I
I	I	I 14	I 5,5	I 9,5	I 8	I	I N.S.
I	I	I 47	I 34,5	I 38	I 31	I 3,03	I 3
I 2	I	I 60	I 49	I 79	I 49	I	I
I	I	I 34	I 15	I 25,5	I 16,5	I	I N.S.
I	I	I 66	I 71	I 72	I 87,5	I 1,57	I 3
I 3	I	I 121	I 87,5	I 122,5	I 97	I	I
I	I	I 55	I 46,5	I 37	I 20	I	I N.S.

**Tableau 82a** : Rats juvéniles (10 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg/kg/jour et 8 rats du lot 400mg/kg/jour).

Période	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kruskal-Wallis	
	T	100	200	400	H ddf
1	18,5	16,5	26	18	2,63 3
	24	21,5	36,5	25	N.S.
	16	9,5	14,5	16	
2	25,5	25,5	58	24	3 3
	31	33,5	80	31	N.S.
	20	19,5	24,5	17	
3	34,5	35	67	39	3,58 3
	50	42	95	77	N.S.
	25	25	41	19	

**Tableau 82b** : Rats subadultes (6 rats témoins, 8 rats du lot 100 mg/kg/jour, 5 rats du lot 200 mg/kg/jour et 7 rats du lot 400 mg/kg/jour).

**Tableau 82** : Analyse statistique des nombres de renforcements obtenus durant les périodes 1, 2 et 3.

Les lots forment une population homogène, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour ce paramètre.

En conclusion,

En ce qui concerne le traitement prénatal par lactate d'aluminium, on ne constate une différence significative dans les résultats observés, que chez les rats subadultes pendant la première demi-heure, pour les lots 100 et 200 mg d'aluminium/kg/jour, par rapport aux témoins. Cette différence n'est plus perceptible par la suite.

### CONCLUSION :

Les capacités d'apprentissage des jeunes rats ont été testées aux stades juvéniles et subadultes, afin de mettre en évidence un effet éventuel à court et moyen terme, du traitement prénatal.

Le traitement prénatal par chlorure d'aluminium n'induit aucune différence significative en ce qui concerne les paramètres évalués dans cette expérimentation, quelle que soit la dose et l'âge de passation du test. En ce qui concerne les rats intoxiqués in utero par lactate d'aluminium, une seule différence a été détectée : elle concerne les rats subadultes de la catégorie utilisant la stratégie de cumul. Les jeunes issus des femelles traitées par 100 et 200 mg d'aluminium/kg/jour, ont un taux de discrimination entre la pédale active et la pédale inactive significativement plus bas que les témoins et aux jeunes des femelles traitées par 400 mg/kg/jour. Il est délicat à ce niveau d'analyse de discuter les capacités d'apprentissage de ces rats. Cet aspect sera repris ultérieurement, après l'exposition des résultats concernant l'apprentissage spatial en labyrinthe radial de Olton.

**f - Performances des jeunes rats en apprentissage spatial.  
( Labyrinthe radial de Olton )**

**\* - Traitement par chlorure d'aluminium .**

Seuls les rats de la deuxième série expérimentale ont été testés.

**\*\* - Paramètres généraux .**

- Rappel** : Les paramètres retenus au cours de cette épreuve sont
- Nombre total de branches visitées pour la réalisation de l'épreuve (visite des huit branches).
  - Temps total pour la réalisation de l'épreuve.
  - Latence d'entrée dans la première branche.
  - Heure de la première erreur.
  - Nombre de branches visitées avant la première erreur.
  - Nombre de branches différentes avant la première erreur.
  - Nombre de branches différentes visitées au cours des huit premiers essais.

Ce rappel vaut également pour le traitement par le lactate d'aluminium.

Les effectifs des rats testés lors de cette expérimentation sont de 15 rats mâles issus des femelles témoins, 14 rats mâles issus des femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour, 15 rats mâles issus des femelles traitées par 300 mg/kg/jour.

Le protocole de cette expérimentation est :

- Réduction de l'apport alimentaire des rats, afin de faire tomber leur poids à 80% de sa valeur initiale. Création d'une forte motivation envers le renforcement alimentaire.
- Période d'habituation au dispositif : trois jours de suite pendant un quart d'heure, les rats d'une cage (quatre rats) sont placés ensemble dans le dispositif dont les branches ont été préalablement approvisionnées . Pendant ces trois jours, les rats s'habituent ainsi rapidement, à ce nouveau milieu qu'est le labyrinthe.
- Période de test : les trois jours suivants l'habituation, les rats sont placés individuellement au centre du labyrinthe. Le test s'achève lorsqu'ils ont visité toutes les branches.

Le tableau 83 donne les résultats obtenus par les rats lors du premier passage, seuls dans le labyrinthe.

		LOTS (Médiane ,QS,QI)			Kr .et WALLISI	
Paramètres étudiés	T	100	300	H	ddl	
Nombre total de branches visitées	12	10,5	11	0,39	2	
	12	15	16			N.S.
	10	8	9			
Temps * total pour l'épreuve	240	274	223	0,32	2	
	301	325	323			N.S.
	186	178	153			
latence* première entrée	6	6,5	6	0,2	2	
	17	24	7			N.S.
	0	0	2			
Heure de la première erreur *	86,5	112,5	103	1,9	2	
	101	140	123			N.S.
	59	74	62			
Branches visitées avant 1ère erreur	5	5	5	1,27	2	
	6	5	6			N.S.
	3	4	5			
Branches différentes dans 1ers essais	7	7	7	0,67	2	
	7	8	7			N.S.
	6	6	6			

**Tableau 83** : Analyse statistique des performances des rats, lors du premier passage. (\* : durée en secondes).

Quel que soit le paramètre envisagé, aucune différence n'est révélée par l'analyse statistique. Les trois lots forment une population homogène.

Le tableau 84 donne les performances des rats lors du second passage.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kr .et WALLISI	
	T	100	300	H	ddl
Nombre total de branches visitées	11	11,5	10	0,34	2
Temps * total pour l'épreuve	266	234	226	0,93	2
latence * première entrée	6	6	3	7,24	2
Heure de la première erreur*	75,5	124	90,5	4,49	2
Branches visitées avant 1 ère erreur	4	5	5	1,08	2
Branches différentes dans 1ers essais	6	6	6	0,13	2

Paramètres étudiés	TEST DE MANN ET WHITNEY		
	T / 100	T / 300	100/300
Latence 1 ère entrée	100	56,5	52,5
	N.S.	p<.025	p<.01

**Tableau 84** : Analyse statistique des performances des rats, lors du second passage. ( \* : durée en secondes).

On observe une différence significative pour la latence de la première entrée. Les rats du lot 300 mg d'aluminium/kg/jour pénètrent plus vite dans la première branche. On peut toutefois considérer ce résultat comme étant la conséquence d'un facteur d'émotivité qui les ferait se précipiter dans la première branche venue. On pourrait donc envisager une modification comportementale engendrée par le traitement par le chlorure d'aluminium qui, dans ces conditions expérimentales se traduirait par une plus forte émotivité des rats.

Le tableau 85 exprime les résultats de ces mêmes rats, lors du troisième passage.

		LOTS (Médiane ,QS,QI)			Kr .et WALLISI	
Paramètres étudiés	T	100	300	H	ddl	
Nombre total de branches visitées	10	9	12	2,62	2	
Temps * total pour l'épreuve	208	186	181	1,07	2	
latence * première entrée	8	4,5	4	1,75	2	
Heure de la première erreur*	100	124,5	93	4,84	2	
Branches visitées avant 1 ère erreur	5	5,5	5	0,92	2	
Branches différentes dans 8 iers essais	7	7	6	1,50	2	

**Tableau 85** : Analyse statistique des performances des rats, lors du troisième passage. ( \* : durée en secondes).

Toute différence significative disparaît dans ce troisième et dernier passage des rats en labyrinthe radial de Olton.

#### En conclusion,

A l'exception de la différence significative trouvée au second passage pour le paramètre "latence première entrée" entre les lots témoin et 100 mg d'aluminium/kg/jour d'une part et le lot 300 mg/kg/jour d'autre part, il n'y a aucune différence significative pour tous les autres paramètres, quel que soit le passage considéré. Toutefois, la latence de première entrée est susceptible de faire intervenir un trop grand facteur d'émotivité, c'est pourquoi, on étudiera également la latence de deuxième entrée.

**\*\* - Latence de deuxième entrée.**

Rappelons que le paramètre "latence deuxième entrée" correspond au temps de latence nécessaire au rat pour pénétrer dans la seconde branche qu'il aura choisie.

Les rats sont les mêmes que ceux dont on a étudié les performances aux paramètres généraux considérés lors de ce test. Les effectifs sont également identiques.

Deux types de comparaison statistique peuvent être envisagés :

**\*\*\* - Comparaison des latences d'entrée dans la seconde branche en fonction du traitement.**

Le tableau 86 rapporte l'étude statistique de ce paramètre en fonction du traitement et des jours de passation.

I	I	I LOTS (Médiane ,QS,QI) I			I Kr .et WALLIS I	I H I	I ddl I
		I T I	I 100 I	I 300 I			
I	JOURS	I	I	I	I	I	I
I		I	I	I	I	I	I
I		I	I	I	I	I	I
I	JOUR 1	I 21 I	I 24 I	I 17 I	I 1,18 I	I 2 I	I
I		I 12 I	I 12 I	I 11 I	I	I	I
I		I 34 I	I 47 I	I 25 I	I N.S. I	I	I
I		I	I	I	I	I	I
I	JOUR 2	I 22 I	I 20 I	I 14 I	I 3,93 I	I 2 I	I
I		I 16 I	I 14 I	I 9 I	I	I	I
I		I 36 I	I 29 I	I 22 I	I N.S. I	I	I
I		I	I	I	I	I	I
I	JOUR 3	I 24 I	I 15,5 I	I 14 I	I 2,16 I	I 2 I	I
I		I 16 I	I 12 I	I 10 I	I	I	I
I		I 28 I	I 23 I	I 19 I	I N.S. I	I	I

**Tableau 86** : Analyse statistique des scores obtenus par les rats des lots témoin, 100 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, pour le paramètre "latence deuxième entrée".

Aucune différence significative entre les lots n'a pu être mise en évidence. Pour chaque passage, ce paramètre n'est pas modifié par les différents traitements.

En conséquence, il devient hasardeux d'attribuer la différence significative observée lors du deuxième passage, pour le paramètre "latence première entrée", à une variation réelle du facteur d'"émotivité" dans le lot traité à 300 mg d'aluminium/kg/jour. Une fluctuation d'échantillonnage serait en revanche plus vraisemblable.

\*\*\* - Etude de l'évolution particulière de chaque lot.

Cette étude vient compléter la précédente. En effet, une absence de différence significative dans la comparaison entre deux lots peut masquer une évolution systématique du paramètre dans une direction donnée, pour l'un des lots. Si ce cas se présente, alors que la dispersion des résultats est assez importante, ce phénomène peut passer inaperçu. Pour l'étudier, on fera appel systématiquement au test de Wilcoxon.

Les tableaux 87, 88 et 89 expriment les résultats pour les lots, respectivement témoin, 100 et 300 mg d'aluminium/kg/jour.

		TEST DE WILCOXON		
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	47	15	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	53,5	15	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	47	15	N.S.	

**Tableau 87** : Etude statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot témoin, au cours du temps.

		TEST DE WILCOXON		
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	31,5	14	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	33,5	14	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	30,5	14	N.S.	

**Tableau 88** : Etude statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, au cours du temps.

		TEST DE WILCOXON		
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	41	15	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	55	15	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	42,5	15	N.S.	

**Tableau 89** : Etude de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 300 mg/kg/jour, au cours du temps.

Aucun lot ne présente de différence statistiquement significative: l'évolution des latences d'entrée dans la deuxième branche au cours du temps, n'est donc pas affectée par les traitements appliqués aux femelles en gestation.

### **\*\* - Stratégies d'élimination.**

Le rat ne choisit pas les branches qu'il visite au hasard, il opte une "stratégie d'élimination" des branches. Il en existe de plusieurs types (voir matériel et méthode, page 42 ).

Le tableau 90 indique pour chaque lot et chaque jour, les proportions d'animaux ayant choisi les différents types de stratégie possible. L'étude statistique de ce paramètre est résolue par X<sup>2</sup> : aucune différence significative n'est relevée.

		I TEMOINS I				I 100 I				I 300 I			
		I N I	I % I	I N I	I % I	I N I	I % I	I N I	I % I	I X2 I			
I STR 1 I	I 2 I	I 15,4 I	I 2 I	I 14,3 I	I 2 I	I 13,3 I	I 0,02 I						
I 1er pass. I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I						
I STR 234 I	I 11 I	I 84,6 I	I 12 I	I 85,7 I	I 13 I	I 86,7 I	I N.S. I						
I STR 1 I	I 1 I	I 7,7 I	I 1 I	I 8,3 I	I 2 I	I 15,4 I	I 0,49 I						
I 2em pass. I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I						
I STR 234 I	I 12 I	I 97,3 I	I 11 I	I 91,7 I	I 11 I	I 84,6 I	I N.S. I						
I STR 1 I	I 3 I	I 21,4 I	I 3 I	I 21,4 I	I 2 I	I 13,3 I	I 0,42 I						
I 3em pass. I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I	I I I						
I STR 234 I	I 11 I	I 78,6 I	I 11 I	I 78,6 I	I 13 I	I 87,7 I	I N.S. I						

**Tableau 90** : Analyse statistique des résultats des rats au paramètre "stratégie d'élimination".

N : nombre de rats ayant choisi une stratégie donnée.

% : N en % par rapport à l'effectif du lot.

Apparemment, le choix d'une stratégie d'élimination ne dépend pas du traitement appliqué aux femelles.

**En conclusion,**

Pour ce test, quel que soit le paramètre étudié ou la dose utilisée, le chlorure d'aluminium n'a plus d'effet sur les rats issus des femelles traitées pendant la gestation.

## \* - Traitement par lactate d'aluminium.

## \*\* - Paramètres généraux.

Le protocole expérimental est le même que celui utilisé dans la deuxième série expérimentale. Les effectifs des rats mâles testés sont de 17 rats issus des femelles témoins, 22 rats issus des femelles traitées par 100 mg d'aluminium/kg/jour, 24 rats issus des femelles traitées par 200 mg/kg/jour et 18 rats issus des femelles traitées par 400 mg/kg/jour. Le tableau 91 rapporte les scores obtenus par ces rats au cours du premier passage.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)				Kr .et WALLISI	
	T	100	200	400	H	ddl
Nombre total de branches visitées	11	12	12	10,5	2,23	3
Temps * total pour l'épreuve	248	261	263,5	256	0,22	3
latence * première entrée	9	8	7	2	5,29	3
Heure de la première erreur *	126	121,5	112,5	140,5	3,83	3
Branches visitées avant 1ère erreur	5	5	5	6	0,41	3
Branches différentes dans 1ers essais	6	6	6	7	3,65	3

**Tableau 91** : Analyse statistique des performances des rats, lors du premier passage. (\* : durée en secondes).

Quel que soit le paramètre envisagé, il n'y a pas de différence significative entre les lots, les scores obtenus sont statistiquement les mêmes, quel que soit le traitement appliqué aux femelles en gestation.

Le tableau 92 nous donne les résultats obtenus par ces mêmes rats lors du deuxième passage en labyrinthe de Olton.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane , QS, QI)						Kr .et WALLIS	
	T	100	200	400	H	ddl		
Nombre total de branches visitées	10	9,5	11	10	0,93	3		
Temps * total pour l'épreuve	203	261,5	253,5	218,5	5,88	3		
latence * première entrée	4	7,5	10	8,5	8,42	3		
Heure de la première erreur*	105	126,5	144	120,5	1,02	3		
Branches visitées avant 1ère erreur	5	5	5	5,5	1,62	3		
Branches différentes dans 1ers essais	7	7	7	7	2,22	3		

**Tableau 92** : Analyse statistique des performances des rats, lors du deuxième passage. (\* : durée en secondes).

Le tableau 93 nous donne le détail de l'analyse statistique des performances pour le paramètre "latence première entrée" pour lequel on met en évidence une différence significative.

Paramètres étudiés	TEST DE MANN ET WHITNEY					
	T/100	T/200	T/400	200/300	200/400	300/400
Latence 1ère entrée	1,54	2,9	103	1,30	0,05	1,21
	p<.01	N.S.	T.10	N.S.	N.S.	N.S.

**Tableau 93** : Détail de l'analyse statistique du paramètre "latence première entrée" concernant le second passage.

On retrouve pour les rats issus des femelles traitées au lactate d'aluminium, une différence significative pour les latences d'entrée dans la première branche. Toutefois, dans cette expérimentation, ce sont les rats témoins qui pénètrent le plus rapidement dans la première branche. Cependant, comme il n'y a pas de différence significative entre les trois lots traités, on peut se demander si l'on ne disposait pas au départ d'un lot de rats témoins, accidentellement plus émotifs que les rats des autres lots. Il s'agirait dès lors d'une fluctuation d'échantillonnage.

Le tableau 94 reporte les performances de ces mêmes rats (avec les mêmes effectifs) au troisième passage.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)						Kr	et	WALLISI
	T	100	200	400	H	ddl			
Nombre total de branches visitées	10	10	10	9	8	10	4,28	3	
Temps * total pour l'épreuve	175	203,5	223,5	202,5	174	253	4,23	3	N.S.
latence * première entrée	3	5	6	4,5	2	10	5,68	3	N.S.
Heure de la première erreur*	83	99	106	119,5	0	159	0,58	3	N.S.
Branches visitées avant 1ère erreur	5	5	4,5	4,5	0	6	0,48	3	N.S.
Branches différentes dans 8 1ers essais	7	7	7	7	7	8	1,73	3	N.S.

**Tableau 94** : Analyse statistique des performances des rats, lors du troisième passage. (\* : durée en secondes).

Les différences significatives disparaissent au cours de ce troisième passage.

En conclusion,

Mis à part le paramètre "latence première entrée" qui fait intervenir un facteur important d'émotivité, les autres paramètres ne présentent aucune différence significative, quel que soit le traitement envisagé. Pour compléter l'étude de la latence de première visite, est étudié le paramètre "latence deuxième entrée".

**\*\* - Latence deuxième entrée.**

**\*\*\* - Comparaison des latences d'entrée dans la deuxième branche, en fonction du traitement.**

Le tableau 95 rapporte l'étude statistique de ce paramètre, en fonction du traitement et des jours de passation.

	LOTS (Médiane , QS, QI)						Kr .et WALLISI	
	T	100	200	400	H	ddl		
1er pass	26	30,5	34,5	36,5	2,61	3		
	19	22	25	27				
	43	42	49,5	52			N.S.	
2em pass	21	25,5	33	32	5,31	3		
	15,5	20	27	17				
	40,5	40	48	44			N.S.	
3em pass	15	21	26,5	24,5	5,76	3		
	11	15	14,5	15				
	34,5	24	55,5	34			N.S.	

**Tableau 95** : Analyse statistique des scores obtenus par les rats des lots témoin, 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg /jour, pour le paramètre "latence deuxième entrée".

Aucune différence entre les lots n'a pu être mise en évidence.

\*\*\* - Etude de l'évolution particulière de chaque lot.

Les tableaux 96, 97, 98 et 99 expriment ces résultats pour les lots respectivement témoin, 100, 200 et 400 mg d'aluminium/kg/jour.

TEST DE WILCOXON				
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	64,5	17	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	23	17	p<.02	
JOUR 2/JOUR 3	31,5	17	p<.05	

**Tableau 96** : Etude statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats témoins, au cours du temps.

TEST DE WILCOXON				
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	79	22	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	19,5	22	p<.01	
JOUR 2/JOUR 3	64	22	N.S.	

**Tableau 97** : Etude statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 100 mg / kg/jour, au cours du temps.

TEST DE WILCOXON				
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	139,5	24	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	116,5	24	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	108	24	N.S.	

**Tableau 98** : Etude statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 200 mg/kg/ jour, au cours du temps.

TEST DE WILCOXON				
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	51,5	18	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	47	18	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	59	18	N.S.	

**Tableau 99** : Etude statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 400 mg/kg/jour, au cours du temps.

Pour le lot témoin, on observe une évolution décroissante de ce temps de latence lors des passations successives du test. Par rapport au jour 1, la différence devient significative entre les jours 2 et 3.

On observe une évolution du même type que chez les témoins, pour le lot 100 mg d'aluminium/kg/jour (décroissance des latences de jour en jour).

Pour les lots 200 et 400 mg/kg/jour, il n'y a pas d'évolution statistiquement démontrable dans les valeurs successives de ces latences.

### \*\* - Stratégies d'élimination.

Le tableau 100 indique pour chaque lot et chaque jour, les proportions d'animaux ayant choisi les différents types de stratégie possible. L'étude de ce paramètre est résolue par X<sup>2</sup>.

	TEMOINS			100		200		400		X <sup>2</sup>	I
	N	I	%	N	I	N	I	N	I		
1 <sup>er</sup> pass.	2	13,33	1	4,76	2	9,52	2	11,11	0,87		
STR 234	13	86,66	20	95,24	19	90,48	16	88,9	N.S.		
2 <sup>em</sup> pass.	5	29,41	6	30	5	22,73	5	27,77	0,35		
STR 234	12	70,59	14	70	17	77,27	13	72,22	N.S.		
3 <sup>em</sup> pass.	1	5,88	8	38,1	8	38,1	9	52,94	8,99		
STR 234	16	0,94	13	61,9	13	61,9	8	47,06	p<.05		

**Tableau 100** : Analyse statistique des résultats des rats au paramètre "stratégie d'élimination".

N : Nombre de rats ayant choisi une stratégie.

% : N en % par rapport à l'effectif du lot.

Le tableau 101 exprime le détail de l'analyse statistique des résultats du troisième passage.

X <sup>2</sup> PARTIELS												
I	T/100	I	T/200	I	T/400	I	100/200	I	100/400	I	200/400	I
I	3,76	I	3,76	I	9,01	I	0	I	0,84	I	0,84	I
I	T.10	I	T.10	I	p<.01	I	N.S.	I	N.S.	I	N.S.	I

**Tableau 101** : Détail de l'analyse statistique des choix de stratégie au troisième passage.

Les témoins choisissent préférentiellement des stratégies plus complexes par rapport à l'ensemble des lots traités. Les rats traités, par contre, ont un comportement inverse et tendent à utiliser des stratégies plus simples. Par exemple, dans le lot 400 mg d'aluminium/kg/jour, on passe de 2 à 9 rats ayant choisi la stratégie de type 1, du premier au troisième passage. Il aurait été intéressant d'observer les choix de ces mêmes rats lors de passages ultérieurs.

En conclusion, \*

En ce qui concerne le paramètre "latence première entrée", seuls les témoins montrent une évolution décroissante qui peut être attribuée à une habitude. Le lot 100 mg d'aluminium/kg/jour montre une évolution de même allure mais d'amplitude moindre. Les lots 100 et 200 mg/kg/jour montrent un sens différent du premier au deuxième passage par rapport à celui du deuxième au troisième passage. La seule différence constatée en passage deux peut donc être expliquée en prenant comme hypothèse qu'en premier passage, les rats réagissent tous en fonction d'une émotivité qui est le facteur dominant. Cette émotivité a pour effet de les faire entrer précipitamment dans la première impasse venue, mais à n'en sortir que difficilement (on constate que l'ordre des groupes pour le paramètre "latence deuxième entrée est l'inverse de celui du paramètre "latence première entrée). L'évolution des latences d'entrée dans la deuxième branche semble confirmer cette hypothèse : seuls les témoins et les rats du lot 100 mg/kg/jour diminuent significativement leur latence d'entrée dans la deuxième branche (donc sortent plus vite de la première). Les lots 200 et 400 mg/kg/jour, bien que montrant en ce qui concerne ce paramètre une évolution décroissante, ne le font pas de façon significative.

\* voir illustration ci-contre

### CONCLUSION :

Le traitement par chlorure d'aluminium, appliqué aux femelles en gestation, ne semble pas avoir d'effet sur les jeunes rats testés en labyrinthe radial de Olton. En ce qui concerne le lactate d'aluminium, la latence d'entrée dans la seconde branche diminue d'essai en essai chez les témoins et les rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour. On ne peut mettre en évidence une évolution de ce type chez les lots traités par 200 et 400 mg/kg/jour. Ceci serait éventuellement interprété en termes d'émotivité supérieure dans les deux lots traités par fortes doses d'aluminium.

Les rats des lots traités par lactate d'aluminium choisissent très rapidement une stratégie de type 1, alors que les témoins adoptent des stratégies plus complexes. On peut supposer que ces rats traités n'intègrent pas la carte du labyrinthe et usent d'une "règle" moins élaborée.

Il a été montré, par ailleurs, dans le cadre d'une théorie cognitive de l'apprentissage en labyrinthe de Olton, que les rats optaient tout d'abord pour des stratégies complexes et qu'après intégration de la carte du labyrinthe, ils optaient pour des stratégies plus simples. D'autre part, des rats lésés au niveau de l'hippocampe dorsal et ayant, par conséquent, un déficit de mémoire spatiale, optent uniquement pour des stratégies simples. Or ces rats, traités au lactate d'aluminium, ont un comportement identique à ces rats lésés. Cependant, ces différences prises séparément, ne sont peut-être pas très importantes, prises ensemble, elles forment néanmoins un faisceau qui tend à montrer que le lactate a des effets à plus long terme que le chlorure d'aluminium.

## B - INTOXICATION POST-NATALE.

### 1 - Mortalité des jeunes avant le sevrage.

La mortalité post-natale des jeunes rats traités au lactate d'aluminium, par gavage, du jour 5 au jour 14 après le jour de naissance (=jour 0), a été étudiée sur une population de départ de 25 rats témoins, 25 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 29 rats du lot 200 mg/kg/jour et 38 rats du lot 300 mg/kg/jour. Les résultats sont reportés aux tableaux 102a et 102b.

+-----+-----+-----+-----+-----+						
I Nb. de morts et pourcent. I					X2 global I	
+-----+-----+-----+-----+-----+						
I JOUR I	T	I 100 I	I 200 I	I 300 I	I X2 I	ddl. I
+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 5 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I I I	I I I
I 6 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I-----+-----I	I-----+-----I
I 7 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I N.S. I	I N.S. I
+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 8 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 3 I	I 6,04 I	I 3 I
I 9 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 7,89 I	I-----+-----I	I-----+-----I
I 10 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 13,64 I	I N.S. I	I N.S. I
+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 11 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 3 I	I 6,04 I	I 3 I
I 12 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 7,89 I	I-----+-----I	I-----+-----I
I 13 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 13,64 I	I N.S. I	I N.S. I
+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 14 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 8 I	I 17,85 I	I 3 I
I 15 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 21,05 I	I-----+-----I	I-----+-----I
I 16 I	I 0 I	I 0 I	I 0 I	I 36,36 I	I S.001 I	I S.001 I
+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 17 I	I 1 I	I 0 I	I 0 I	I 10 I	I 19,21 I	I 3 I
I 18 I	I 4 I	I 0 I	I 0 I	I 26,32 I	I-----+-----I	I-----+-----I
I 19 I	I 100 I	I 0 I	I 0 I	I 45,45 I	I S.001 I	I S.001 I
+-----+-----+-----+-----+-----+						

**Tableau 102a** : Mortalité des jeunes rats gavés, du jour 4 au jour 9.

+-----+-----+						
I Nb. de morts et pourcent. I						X2 global I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I JOUR I	T	I 100	I 200	I 300	I H	I ddl. I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 10	I 4	I 4	I 13,79	I 36,84	I 16,73	I 3 I
I	I 100	I 16,67	I 50	I 63,64	I	I 5.001 I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 11	I 4	I 4	I 17,24	I 39,47	I 17,86	I 3 I
I	I 100	I 16,67	I 62,50	I 68,18	I	I 5.001 I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 12	I 4	I 12	I 24,13	I 47,37	I 18,38	I 3 I
I	I 100	I 50	I 87,50	I 81,82	I	I 5.001 I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 13	I 4	I 16	I 24,13	I 57,89	I 25,33	I 3 I
I	I 100	I 66,67	I 87,50	I 100	I	I 5.001 I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						
I 14	I 4	I 24	I 27,58	I 57,89	I 21,84	I 3 I
I	I 100	I 100	I 100	I 100	I	I 5.001 I
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+						

**Tableau 102b** : Mortalité des jeunes rats gavés, du jour 10 au jour 14.

**Tableau 102** : Nombres de jeunes rats morts pendant la période d'allaitement, dans les lots témoin, 100 mg d'aluminium/kg/jour, 200 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour. Pour chaque lot et pour chaque jour, sont indiqués sur la ligne correspondante :

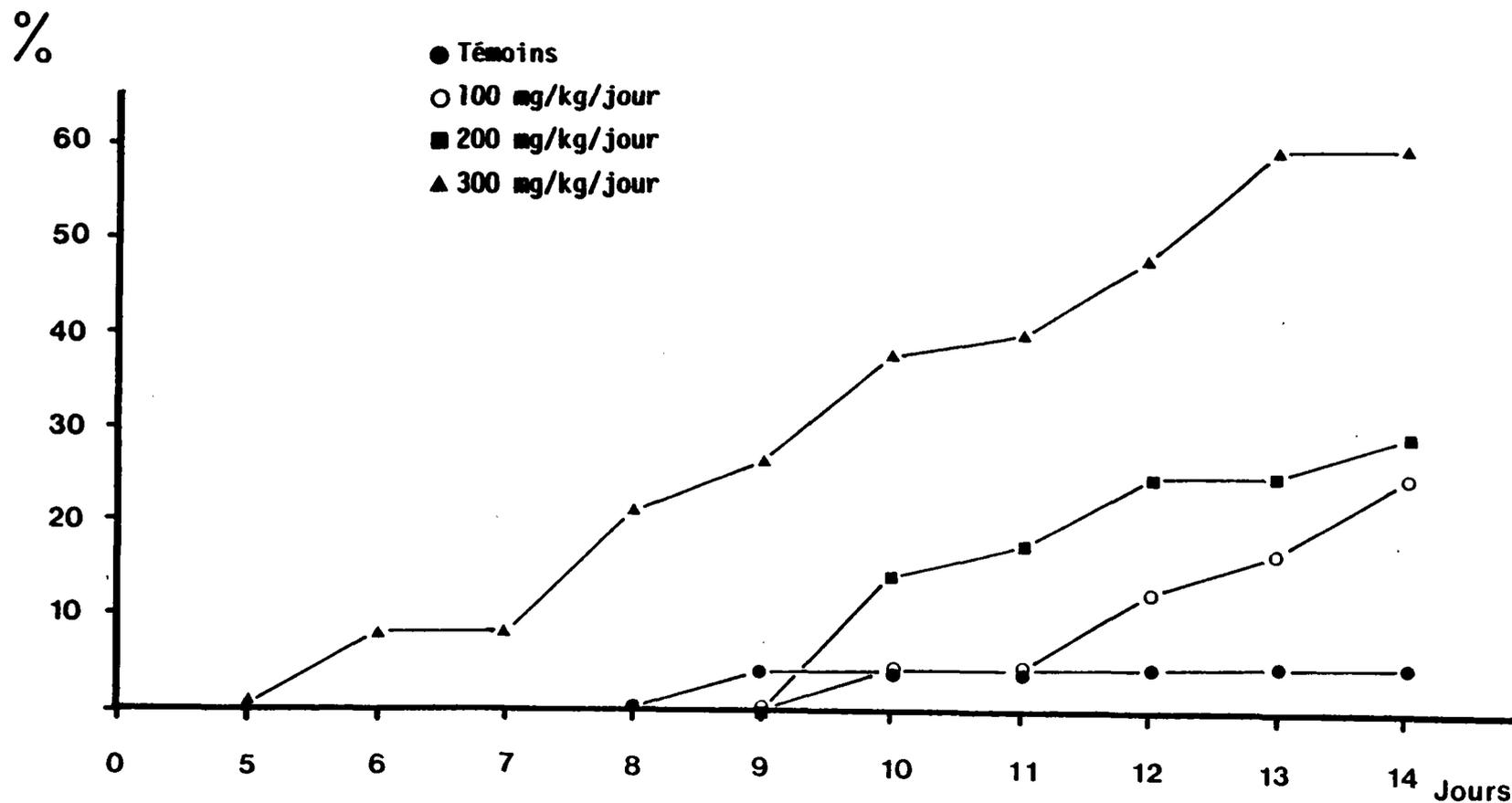
- n : nombre de morts cumulés depuis la naissance.
- m : % de morts par rapport à l'effectif de départ.
- p : % de morts par rapport au nombre total de morts.

Le tableau 103 rapporte le détail de l'analyse statistique concernant ce paramètre.

		X2 PARTIELS					
JOUR	T /100	T /200	T /300	100/200	100/300	200/300	
8	p=1 N.S. F	p=1 N.S. F	4,279 S.05	p=1 N.S. F	4,279 S.05	5,075 S.05	
9	p=.499 N.S.F	p=.462 N.S.F	3,777 N.S.	p=1 N.S.F	5,973 S.02	7,017 S.01	
10	p=1 N.S.F	0,588 N.S.	8,965 S.01	0,588 N.S.	8,965 S.01	4,447 S.05	
11	p=1 N.S.F	1,231 N.S.	10,015 S.01	1,231 N.S.	10,015 S.01	3,882 S.05	
12	0,271 N.S.	2,866 N.S.	13,464 S.001	0,629 N.S.	8,488 S.01	3,794 N.S.	
13	0,888 N.S.	2,866 N.S.	18,895 S.001	0,548 N.S.	10,919 S.001	7,634 S.01	
14	2,657 N.S.	3,813 S.05	18,895 S.001	0,089 N.S.	7,016 S.01	6,11 S.02	

**Tableau 103** : Détail de l'analyse statistique portant sur la mortalité des jeunes rats avant le sevrage.

On décèle un effet négatif de la dose 300 mg d'aluminium/kg/jour, dès le jour 6, le lendemain du premier jour de gavage (significatif au jour 8). La dose 100 mg/kg/jour n'induit jamais de mortalité significativement supérieure à celle des témoins. La dose 200 mg/kg/jour induit une mortalité supérieure à celle des témoins, au bout de dix jours de traitement (jour post-natal 14). La figure 29 représente l'évolution de cette mortalité en pourcentages par rapport aux effectifs de départ.



**Figure 29** : Evolution de la mortalité post-natale ( en % par rapport à l'effectif de départ) des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, du jour 5 au jour 14.

## 2 - Evolution pondérale des jeunes rats.

Du premier au dernier jour de gavage, les jeunes rats ont été pesés et les résultats obtenus sont exprimés par les tableaux 104a et 104b.

		LOTS ( médiane , QS , QI )				K. et W.	
JOUR	T	100	200	300	H	ddl.	
5	N=25	N=25	N=29	N=38	1,12	3	
	11,33	11,08	11,16	10,56			
	11,83	12,25	11,66	11,63			
	10,16	10,83	10,33	10,13		N.S.	
6	N=25	N=25	N=29	N=35	7,14	3	
	13,25	12,75	11,83	11,41			
	13,83	14	12,5	11,88			
	11,83	12,16	11	10,63		N.S.	
7	N=25	N=25	N=29	N=35	17,75	3	
	15	14,08	12,21	11,38			
	16,33	14,75	13,33	12,63			
	13,88	12,5	11,33	10,38		p < .001	
8	N=25	N=25	N=29	N=30	24,22	3	
	17,75	16,08	12,42	12,17			
	19	17	13,66	12,38			
	16,66	13,66	12	10,25		p < .001	
9	N=24	N=25	N=29	N=28	23,32	3	
	19,96	18,63	13,83	12,75			
	22,5	19,5	14,83	13,08			
	17,83	14,16	12,75	10,94		p < .001	

**Tableau 104a** : Jour 5 au jour 9.

JOUR	LOTS ( médiane , QS , QI )				K. et W.	
	T	100	200	300	H	ddl.
10	N=24	N=24	N=25	N=24	26,96	3
	22,33	20,33	15,50	12,75		
	24,67	21,25	17,17	14,08		
	22,17	15,33	14,25	11,31		p < .001
11	N=24	N=24	N=24	N=23	27,72	3
	25	22,88	17,13	13,75		
	25,67	23,33	18,33	15,25		
	24,17	20,33	16,67	11		p < .001
12	N=24	N=22	N=22	N=20	27,19	3
	27,88	25	19,21	15,75		
	29	25,83	20	17		
	25,33	21,67	18,5	13,83		p < .001
13	N=24	N=21	N=22	N=16	26,98	3
	31,38	28,75	21,29	16,42		
	33	29,67	23,5	18,88		
	28,83	24,25	20,5	14,58		p < .001
14	N=24	N=19	N=21	N=16	27,72	3
	34,33	31,04	23,13	18,75		
	36,5	34,5	26,75	19,88		
	32,17	26,5	23	15,42		p < .001

**Tableau 104b** : Jour 10 au jour 14.

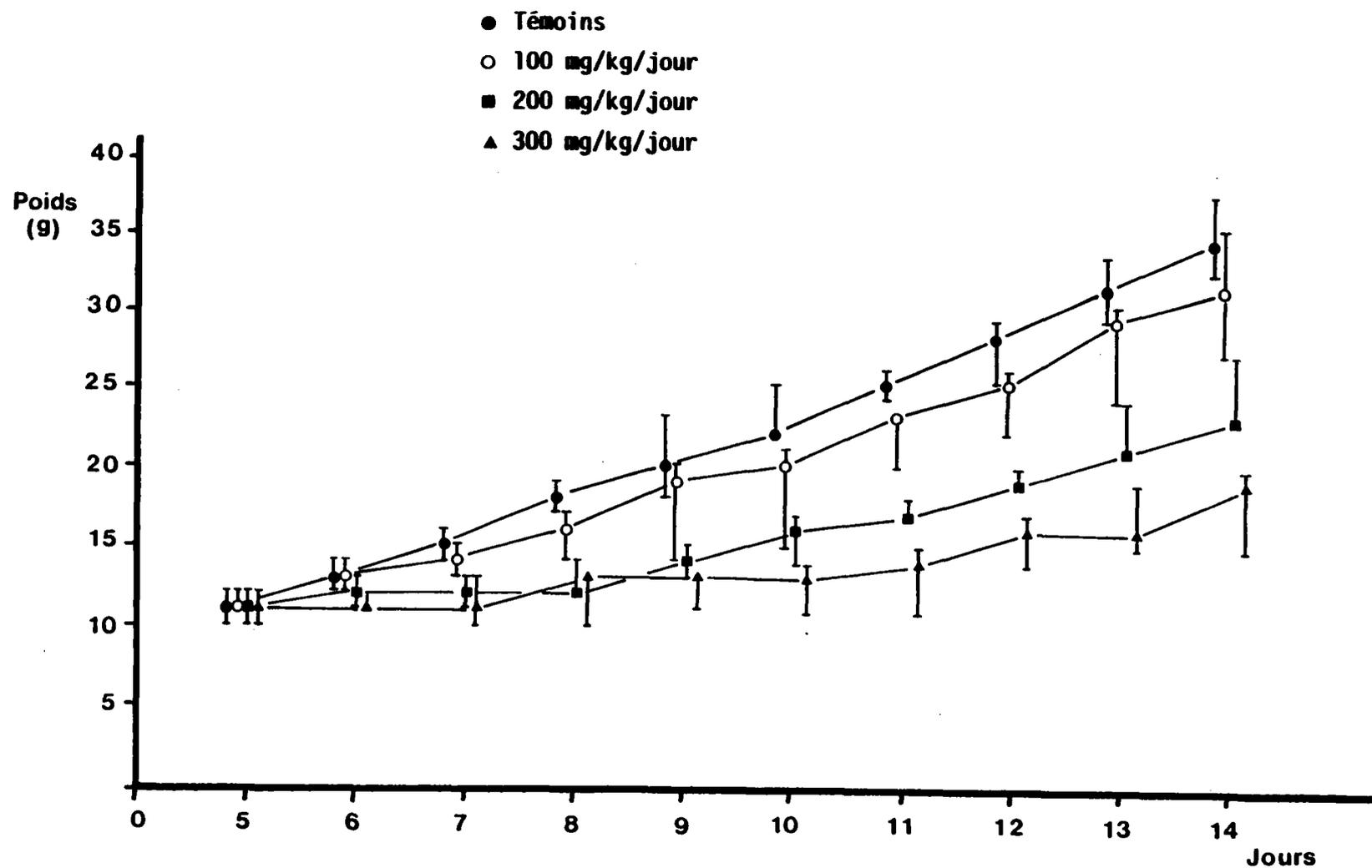
**Tableau 104** : Poids des jeunes (en grammes) des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, du jour 5 au jour 14.

Le tableau 105 donne le détail de l'analyse statistique de l'analyse des poids des jeunes.

		TEST DE MANN ET WHITNEY						
JOUR	T /100	T /200	T /300	100/200	100/300	200/300		
7	32 N.S.	12 S.01	2,5 S.001	25 S.025	10,5 S.01	30,5 N.S.		
8	26,5 S.05	5,5 S.001	0 S.001	16 S.01	3 S.001	26,5 N.S.		
9	28,5 N.S.	6 S.001	0 S.001	20 S.025	5,5 S.001	19,5 S.025		
10	19 S.01	0 S.001	0 S.001	24,5 S.05	4 S.001	0 S.01		
11	21 S.025	9 S.001	0 S.001	15,5 S.01	0 S.001	4 S.001		
12	26 S.05	6,5 S.001	0 S.001	13 S.01	0 S.001	2 S.001		
13	29 N.S.	5 S.001	0 S.001	12 S.01	0 S.001	5 S.001		
14	29 N.S.	4 S.001	0 S.001	11 S.01	0 S.001	3 S.001		

**Tableau 105** : Détail de l'analyse statistique des poids des jeunes rats gavés.

Dès le jour 7, les effets négatifs des doses 200 et 300 mg d'aluminium /kg/jour se font ressentir. Au jour 8, apparaissent ceux de la dose 100 mg/kg/jour, mais ils sont irréguliers. Comme en ce qui concerne la mortalité, les effets du lactate d'aluminium administré par gavage, sur l'évolution pondérale des rats, sont liés à la dose. La figure 30 représente l'ensemble des résultats.



**Figure 30** : Evolution pondérale des rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, du jour 5 au jour 14.

### 3 - Tests de développement neuro-moteur.

Les tests de développement neuro-moteur ont été appliqués sur les jeunes rats ayant pour les lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, des effectifs respectifs de 25, 25, 29 et 35 rats pour le test d'agrippement; 24, 25, 29 et 27 rats pour le test de réaction antigravitaire; 24, 22, 22 et 20 rats pour le test de suspension; 24, 22, 20 et 14 rats pour le test de coordination locomotrice. Le tableau 106 présente les scores obtenus par les rats de chaque lot, pour chaque test.

+-----+							
I LOTS ( MEDIANE, QS et QI ) I							
+-----+							
TEST	T	100	200	300	H	ddl	
+-----+							
AGR	72,92	75	65,83	72,08	0,93	3	
(°)	86,66	82,5	88,33	81,66			
	58,33	73,33	51,66	60			N.S.
+-----+							
RAG	13,17	12,5	38,33	53,5	16,36	3	
(s)	28,5	33,66	51,33	92,75			
	10,66	11	21	28,29			S.001
+-----+							
SUSP	25,08	25,50	20,75	15,16	7,45	3	
(s)	28	27	23	21,33			
	16,67	21,33	15,50	10,5			S.10
+-----+							
PISC	113,5	98,33	87	180	16,42	3	
(s)	119	121,5	141	180			
	69,33	64,5	78,25	161			S.001
+-----+							

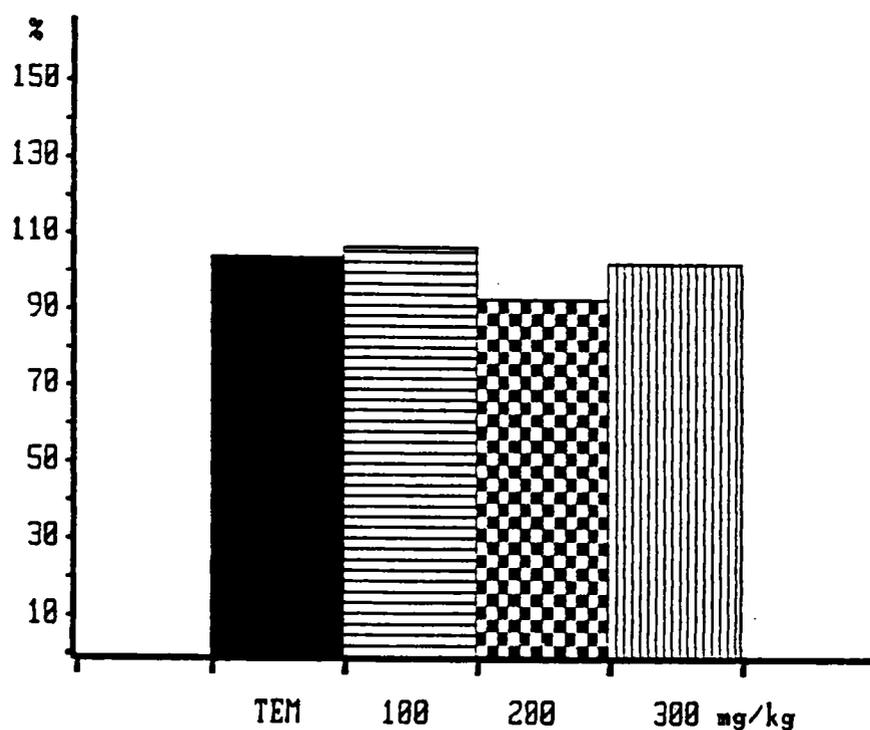
**Tableau 106** : Scores obtenus par les rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, aux tests de développement neuro-moteur.

Le tableau 107 donne le détail de l'analyse statistique des résultats portés au tableau 106.

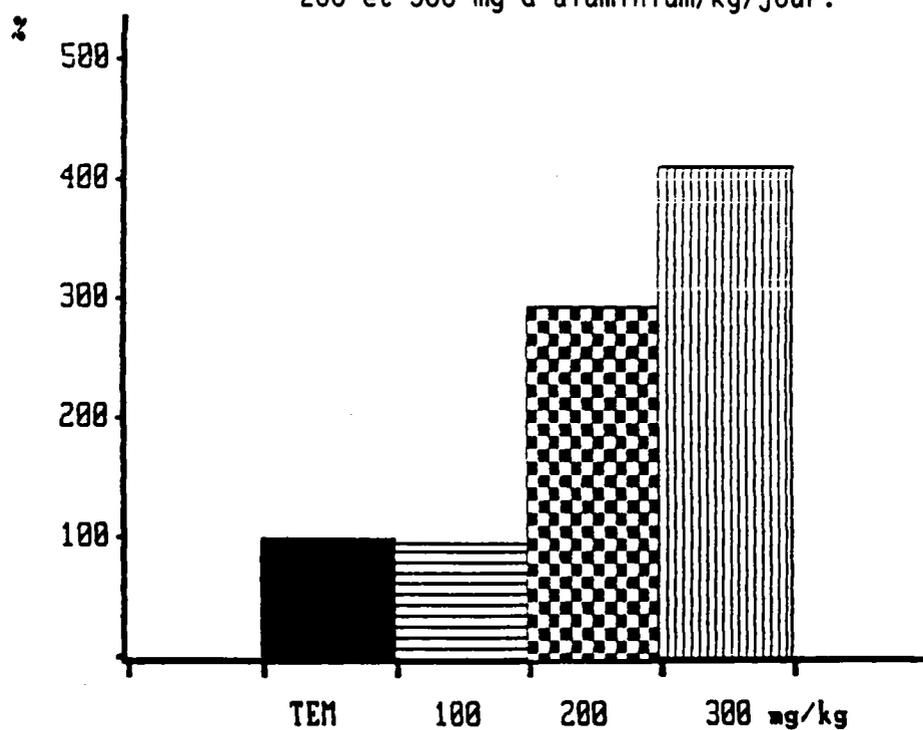
TEST DE MANN ET WHITNEY							
TEST	T /100	T /200	T /300	100/200	100/300	1200/300	
RAG	45,5 N.S.	12,0 S.01	7,5 S.001	19,5 S.025	11,0 S.01	29,0 N.S.	
SUSP	44,0 N.S.	39,5 N.S.	17,0 S.025	28,0 N.S.	12,5 S.01	27,5 N.S.	
PISC	35,0 N.S.	37,0 N.S.	2,0 S.001	34,0 N.S.	0 S.001	4,0 S.001	

**Tableau 107** : Détail de l'analyse statistique des performances des jeunes rats aux tests de développement neuro-moteur.

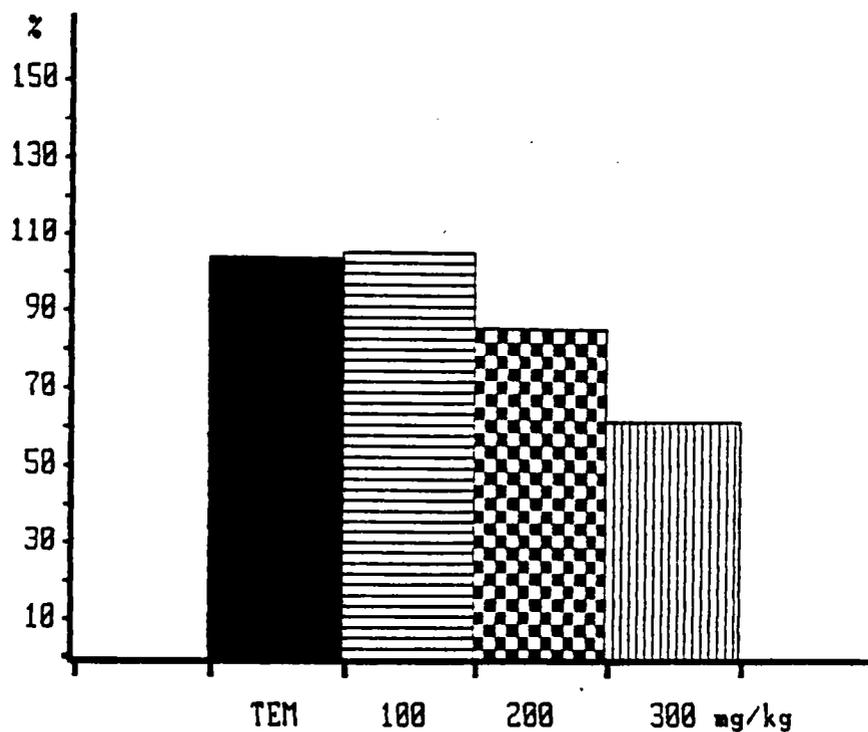
Les effets négatifs du lactate d'aluminium administré oralement se font ressentir au jour 9, à travers les performances des jeunes au test de réaction antigravitaire. Seule la dose 300 mg d'aluminium/kg/jour induit une différence constante dans les performances aux tests. Les figures 31, 32, 33 et 34 illustrent les scores obtenus par les rats de chaque lot, transformés en pourcentages par rapport aux scores des rats témoins.



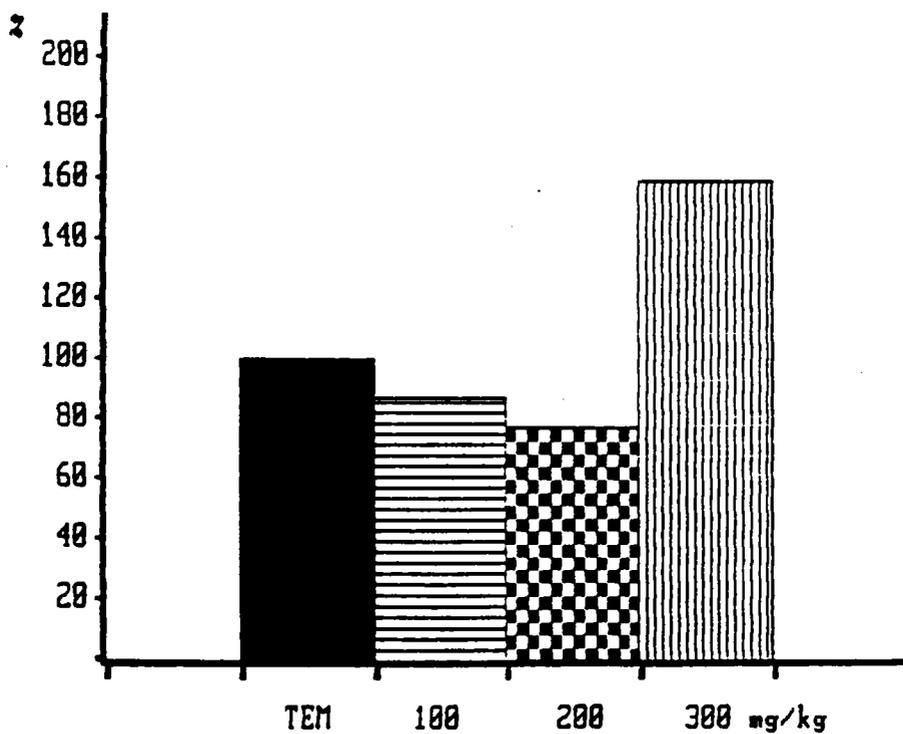
**Figure 31** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test d'agrippement, des jeunes rats des lots témoin, 100 , 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour.



**Figure 32** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de réaction antigravitaire, des jeunes rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg/kg/jour.



**Figure 33** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de suspension, des jeunes rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg/kg/jour.



**Figure 34** : Résultats, en % par rapport aux témoins, au test de coordination locomotrice, des jeunes rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg/kg/jour.

### CONCLUSION :

L'intoxication par le lactate d'aluminium (méthode de gavage) du jour 5 au jour 14, entraîne des effets prononcés sur les différents paramètres mesurés.

Le premier paramètre qui réagit au traitement est le poids des animaux : une hétérogénéité d'ensemble est détectée dès le jour 7 (troisième jour de traitement). Les lots traités aux plus fortes doses (200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour) deviennent significativement plus légers que les autres. Ce résultat statistique ne fait que confirmer l'évolution des courbes pondérales qui s'infléchissaient déjà la veille. Aux jours 7 et 8, les lots 200 et 300 mg/kg/jour restent homogènes. Ils divergent par la suite car les pertes pondérales des rats du lot 300 mg/kg/jour s'accroissent. Le lot 400 mg/kg/jour est dans une situation particulière : ils oscillent entre 90 et 95 % du poids des témoins et leur perte pondérale n'est pas toujours significative.

La mortalité suit l'évolution pondérale avec un décalage dans le temps : les quatre lots sont encore statistiquement homogènes au jour 7. Par la suite, le lot 300 mg/kg/jour se détache et le nombre de survivants chute à 42% aux jours 13 et 14 puis il se stabilise. Les lots 100 et 200 mg/kg/jour quant à eux, restent homogènes avec le lot témoin. La perte pondérale du lot 200 mg/kg/jour qui est significative par rapport aux témoins, n'est donc pas suffisante pour entraîner une mortalité significative.

L'examen des résultats aux tests de développement neuro-moteur, confirme cette conclusion : Le deuxième jour de traitement, les quatre lots sont homogènes (test d'agrippement). Par la suite, au test de réaction antigravitaire, (cinquième jour de traitement) les lots 200 et 300 mg/kg/jour ont des résultats inférieurs à ceux des lots témoin et 100 mg/kg/jour. A partir du test de suspension, les rats du lot 200 mg/kg/jour, rejoignent les témoins et les 100 mg/kg/jour dans un ensemble homogène et significativement supérieur au lot 300 mg/kg/jour.

#### 4 - Performances des jeunes rats en conditionnement opérant.

##### \* - Répartition en catégories de conditionnement.

Les rats de cette expérimentation n'ont été testés qu'une seule fois, à l'âge de 50 jours. Le tableau 108 indique pour les jeunes des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, les nombres de rats appartenant aux différentes catégories comportementales, en situation de conditionnement.

	I Non D.	IDisc.non	CI	Cumulards	I
I Témoins	I 7	I 4	I 11	I	I
I 100 mg	I 8	I 3	I 4	I	I
I 200 mg	I 8	I 8	I 2	I	I
I 300 mg	I 5	I 3	I 1	I	I

**Tableau 108** : Nombres de rats appartenant aux trois catégories de conditionnement.

La répartition des rats des lots témoin et traités dans les différents groupes de conditionnement, montre une tendance à l'hétérogénéité. A titre indicatif, les comparaisons de détail seront donc envisagées. (X2 = 10,77; 3dd1 : T.10).

Afin de préciser où se trouvent les plus grandes différences, on réalisera l'analyse statistique des effectifs obtenus dans le groupe non discriminant par rapport aux effectifs des groupes discriminant et cumulard confondus d'une part, et d'autre part, à l'intérieur des groupes au moins discriminant, on comparera les effectifs du groupe discriminant non cumulard par rapport aux effectifs du groupe cumulard. Les tableaux 109 et 110 expriment ces résultats.

LOTS COMPARES	x <sup>2</sup>	CONCLUSION
T / 100	1,71	N.S.
T / 200	0,67	N.S.
T / 300	1,52	N.S.
100 / 200	0,26	N.S.
100 / 300	0,01	N.S.
200 / 300	0,30	N.S.

**Tableau 109** : Comparaison lot par lot des effectifs du groupe non discriminant par rapport à ceux des groupes discriminant et cumulard confondus.

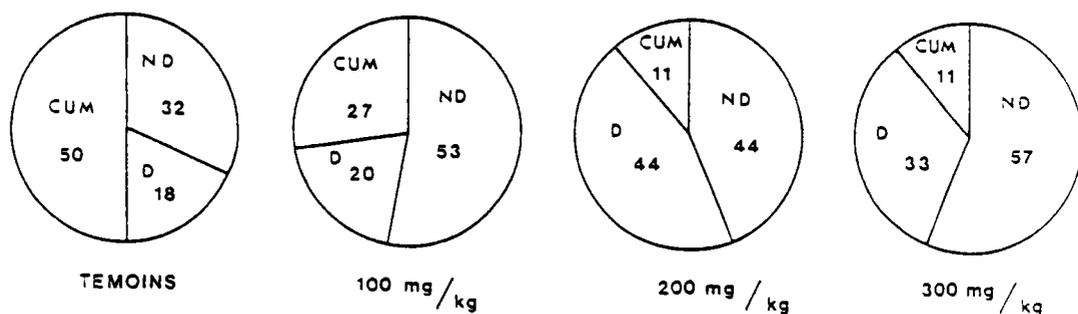
Les proportions des rats non dicriminants, par rapport aux rats ayant au moins atteint le niveau de la discrimination ne sont pas différentes significativement dans les populations témoin et traitées.

LOTS COMPARES *	x <sup>2</sup>	CONCLUSION
T / 100	0,58	N.S.
T / 200	6,80	p=.012
T / 300	0,12	p=.117
100 / 200	0,14	N.S.
100 / 300	0,35	N.S.
200 / 300	0,82	N.S.

**Tableau 110** : Comparaison lot par lot des effectifs du groupe discriminant par rapport à ceux du groupe cumulard.

On note une différence entre les lots témoin et 200 mg d'aluminium/kg /jour, en ce qui concerne les proportions de rats discriminants et cumulards : les témoins comptent plus de rats de type cumulard (73,3%) que les rats du lot 200 mg/kg/jour (20%). Seuls les rats discriminants et cumulards seront étudiés. On retrouve cette conclusion au niveau "tendance" également entre témoins et rats du lot 300 mg/kg/jour (25%).

Les résultats exprimés par le tableau 108, transformés en pourcentages de rats par catégories, par rapport au nombre total de rats dans chaque lot, sont représentés figure 35.



**Figure 35** : Proportions de rats de chaque catégorie, par rapport au nombre total de rats de chaque lot (en pourcentages).

En conclusion,

Le traitement post-natal par aluminium, sous forme de lactate, a un effet à tendance significative (T.10) sur la répartition des rats en catégories de conditionnement. Un effet significativement négatif sur le nombre de rats cumulards des lots, se fait ressentir à partir de la dose 200 mg d'aluminium/kg/jour. Le lactate d'aluminium administré par gavage a donc un effet à long terme sur le comportement des rats traités à fortes doses, en condition d'apprentissage dans le cadre de ce protocole. Cependant, le nombre de rats encore capables d'adopter une stratégie de cumul n'est pas nul dans les lots atteints (200 et 300 mg/kg/jour) ce qui laisse supposer que le traitement par gavage au sein d'une même portée n'atteint pas les rats traités aux mêmes doses de façon homogène. Nous tenterons de préciser cette hypothèse en examinant le détail des comportements des rats des différentes catégories.

\* - Comportement des rats discriminants à stratégie non cumulative.

a - Activité locomotrice.

**Note** : Pour ces tableaux et les suivants, "périodes 1, 2 et 3" désignent respectivement la première demi-heure, les deux premières demi-heures cumulées, les trois demi-heures cumulées, alors que DH2 désigne la seconde demi-heure seule et DH3, la troisième demi-heure seule.

Les effectifs de cette série expérimentale, testés lors de cette manipulation, sont de 4 rats témoins, 3 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg /jour, 8 rats du lot 200 mg/kg/jour, 3 rats du lot 300 mg/kg/jour. Le tableau III présente les performances des rats pour le paramètre "activité locomotrice".

PER.	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kr. et Wallis		
	T	100	200	H	ddl	
	495	424	372,5	277	5,83	3
Pér.1	374,5	269	305	162	N.S.	
	585	481	422,5	346		
	717	557	531,5	280	5,08	3
Pér.2	515	342	387,5	231	N.S.	
	821	694	752,5	393		
	821,5	569	552	299	4,81	3
Pér.3	575,5	352	389	250	N.S.	
	899	1207	799	466		

**Tableau III** : Nombres de coupures des faisceaux infra-rouges des rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour.

Bien que les lots traités présentent systématiquement des scores inférieurs à ceux des témoins, on ne note pas de différence significative entre les lots, ce qui signifie que dans cette situation expérimentale les jeunes rats présentent une intensité d'exploration équivalente de la cage de conditionnement opérant.

**b - Nombre d'appuis sur la pédale active.**

Les effectifs sont les mêmes que pour le paramètre précédent. Les résultats obtenus par ces rats à ce paramètre sont exprimés par le tableau 112.

I PER.	LOTS (Médiane , QS, QI )			I Kr. et Wallis I		
	I T I	I 100 I	I 200 I	I 300 I	I H I	I ddl I
I	I 88 I	I 62 I	I 61,5 I	I 92 I	I 2,26 I	I 3 I
I Pér.1 I	I 52,5 I	I 8 I	I 32 I	I 21 I	I N.S. I	
I	I 108,5 I	I 70 I	I 67 I	I 132 I	I N.S. I	
I	I 109 I	I 78 I	I 97 I	I 106 I	I 0,24 I	I 3 I
I Pér.2 I	I 80,5 I	I 23 I	I 59 I	I 38 I	I N.S. I	
I	I 132 I	I 170 I	I 167,5 I	I 133 I	I N.S. I	
I	I 110,5 I	I 79 I	I 97 I	I 113 I	I 0,37 I	I 3 I
I Pér.3 I	I 91,5 I	I 23 I	I 59 I	I 38 I	I N.S. I	
I	I 135 I	I 190 I	I 170 I	I 133 I	I N.S. I	

**Tableau 112** : Nombres d'appuis actifs des rats des lots témoin (4 rats), 100 (3 rats), 200 (8 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (3 rats).

L'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative entre les lots qui forment donc une population homogène. Quelle que soit la dose utilisée (0, 100, 200 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour), l'aluminium sous forme de lactate et administré par gavage, ne semble pas avoir d'influence sur ce paramètre.

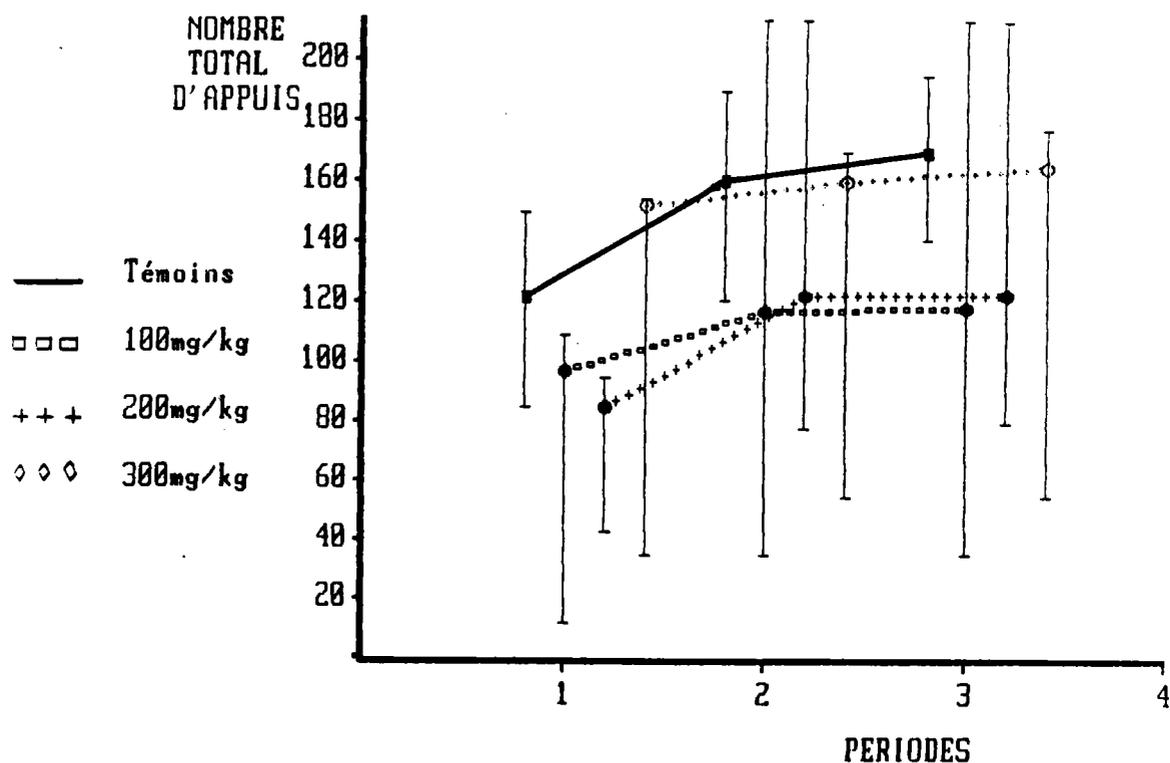
c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.

Ce paramètre a été étudié sur les mêmes rats (avec les mêmes effectifs) que précédemment. Le tableau 113 donne les scores obtenus par les jeunes rats.

I PER.	I LOTS			I (Médiane , QS, QI )			I Kr. et Wallis	
	I T	I 100	I 200	I 300	I H	I ddl		
I	I 34,5	I 35	I 22	I 22	I 2,68	I 3		
I Pér.1	I 29	I 4	I 10,5	I 14				
I	I 45	I 39	I 31	I 60			I N.S.	
I	I 48,5	I 39	I 30	I 27	I 2,17	I 3		
I Pér.2	I 41	I 12	I 15,5	I 16				
I	I 58	I 62	I 52	I 64			I N.S.	
I	I 56,5	I 39	I 30	I 32	I 3,33	I 3		
I Pér.3	I 49,5	I 12	I 15,5	I 16				
I	I 61	I 87	I 52	I 65			I N.S.	

**Tableau 113** : Nombres d'appuis inactifs des rats des lots témoin (4 rats), 100 (3 rats), 200 (8 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (3 rats).

Quelle que soit la dose utilisée (0, 100, 200 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour), aucune différence significative n'est mise en évidence par l'analyse statistique. Les lots forment une population homogène. L'activité manipulatoire (somme des appuis actifs et des appuis inactifs) ne présente en conséquence, aucune différence dans les lots (figure 36). Ce résultat signifie que l'intérêt des rats pour les pédales (seuls objets mobiles de la cage de conditionnement) est le même, quel que soit le traitement qui leur a été appliqué.



**Figure 36** : Activité manipulative totale des rats discriminants à stratégie non cumulative.

#### d - Taux de discrimination.

Les taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive par les rats gavés aux solutions d'aluminium (0, 100, 200 et 300 mg/kg /jour) sont représentés tableau 114. Ce paramètre a été étudié sur les mêmes rats (et mêmes effectifs) que les paramètres précédents.

PER.	LOTS (Médiane, QS, QI)			Kr. et Wallis	
	T	100	200	H	ddl
Pér.1	65,5 72	64 66	72 83,5	60 85	4,95 N.S.
Pér.2	67,5 65 69,5	66 65 73	77,5 73 84,5	70 62 83	7 T.10
Pér.3	67 63,5 69,5	66 65 68	79,5 73 84,5	70 63 80	8,73 S.05

**Tableau 114** : Taux de discrimination des rats des lots témoin (4 rats), 100 (3 rats), 200 (8 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (3 rats).

Le détail de l'analyse statistique est donné par le tableau 115.

		TEST DE MANN ET WHITNEY						
IPériodeI	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300		
I P2 I	6	2,5	5	2	4	6,5	I	
I Concl.I	N.S.	p<.01	N.S.	p=.024	N.S.	N.S.	I	
I P3 I	5	2	4	1	3	5	I	
I Concl.I	N.S.	p=.008	N.S.	p=.012	N.S.	p=.097	I	

**Tableau 115** : Détail de l'analyse statistique des taux de discrimination des rats des lots témoin (4 rats), 100 (3 rats), 200 (8 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (3 rats).

Le lot 200 mg d'aluminium/kg/jour se différencie des autres lots par un taux de discrimination significativement plus élevé. Ce résultat est probablement lié au fait que les rats de ce lot ont l'activité manipulatoire la plus basse des 4 lots.

#### e - Nombre de renforcements obtenus.

Les rats étudiés ici sont les mêmes que précédemment, avec les mêmes effectifs. Leurs scores sont présentés au tableau 116.

PER.	LOTS (Médiane , QS, QI )			Kr. et Wallis	
	T	100	200	300	H ddf
Pér.1	23	14	16	22	2,69 3
	17,5	4	10,5	7	N.S.
	27	19	21	27	
Pér.2	34	19	26,5	22	1,48 3
	26,5	9	15	10	N.S.
	35,5	47	40	31	
Pér.3	36	20	26,5	22	1,63 3
	32,5	9	15,5	10	N.S.
	37	60	41,5	26	

**Tableau 116** :Nombres de renforcements obtenus durant les périodes 1, 2 et 3, des rats des lots témoin (4 rats) 100 (3 rats), 200 (8 rats) et 300 mg d'aluminium/kg /jour (3 rats).

On ne constate pas de différence significative entre les lots. Cette homogénéité entre les lots est une conséquence directe de l'absence de différence significative pour les paramètres précédents.

En conclusion,

En ce qui concerne la catégorie des rats discriminants à stratégie non cumulative, l'analyse statistique ne fait ressortir aucune différence entre les lots, en ce qui concerne les paramètres principaux liés au conditionnement proprement dit (appuis actifs, appuis inactifs, nombre de renforcements). Ceci ôte une grande part de significativité au fait que les rats du lot 200 mg d'aluminium/kg/jour ont un taux de discrimination plus élevé que les autres. Ceci semble être un résultat lié à la faible activité manipulative de ces animaux. Enfin, on constate, bien que ce résultat ne soit pas significatif au sens statistique du terme, une baisse progressive de l'activité exploratoire, liée à l'intensité du traitement.

\* - Comportement des rats à stratégie cumulative.

a - Activité locomotrice.

Les effectifs de cette expérimentation sont de 11 rats témoins, 4 rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 2 rats du lot 200 mg/kg/jour et 1 rat du lot 300 mg/kg/jour. Pour ce paramètre et les suivants, on étudiera uniquement les lots témoin, 100 et 200 mg/kg/jour car le groupe cumulard du lot 300 mg/kg/jour a un effectif de 1, ce qui rend tout calcul statistique impossible. Le tableau 117 donne les performances des rats testés pour ce paramètre.

I PER.	I LOTS (Médiane , QI, QS)				I Kr. et Wallis	
	I T	I 100	I 200	I H	I ddl	
I	I 408	I 337,5	I 516	I 4,04	I 3	
I Pér.1	I 318	I 319	I 498	I N.S.		
I	I 484	I 398,5	I 534	I		
I	I 573	I 419	I 751	I 4,38	I 3	
I Pér.2	I 477	I 354	I 572	I N.S.		
I	I 804	I 497	I 930	I		
I	I 662	I 433,5	I 843,5	I 5,23	I 3	
I Pér.3	I 486	I 377	I 619	I N.S.		
I	I 920	I 507,5	I 1068	I		

**Tableau 117** : Nombres de coupures des faisceaux infrarouges, des rats des lots témoin, 100 et 200 mg d'aluminium/kg/jour.

L'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative dans le degré d'exploration et de déplacement du rat dans la cage de conditionnement.

### b - Nombre d'appuis sur la pédale active.

Ce paramètre a été étudié sur les mêmes rats avec les mêmes effectifs que précédemment. Les résultats obtenus par les rats testés sont représentés tableau 118.

I PER.	I LOTS (Médiane , QI, QS)			I Kr. et Wallis	
	I T	I 100	I 200	I H	I ddl
I Pér.1	I 52	I 104	I 126	I 5,37	I 3
I	I 48	I 72	I 114	I -----	
I	I 99	I 120,5	I 138	I N.S.	
I Pér.2	I 89	I 105,5	I 193,5	I 3,21	I 3
I	I 67	I 76	I 144	I -----	
I	I 141	I 147	I 143	I N.S.	
I Pér.3	I 117	I 111	I 230	I 3,31	I 3
I	I 68	I 81,5	I 170	I -----	
I	I 164	I 151	I 290	I N.S.	

**Tableau 118** : Analyse statistique des nombres d'appuis sur la pédale active, durant les périodes 1, 2 et 3, des rats des lots témoin (11 rats), 100 (4 rats) et 200 mg d'aluminium/kg/jour (2 rats).

On ne met en évidence aucune différence significative entre les lots qui forment donc une population homogène, quel que soit le traitement appliqué aux jeunes rats (0, 100 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour).

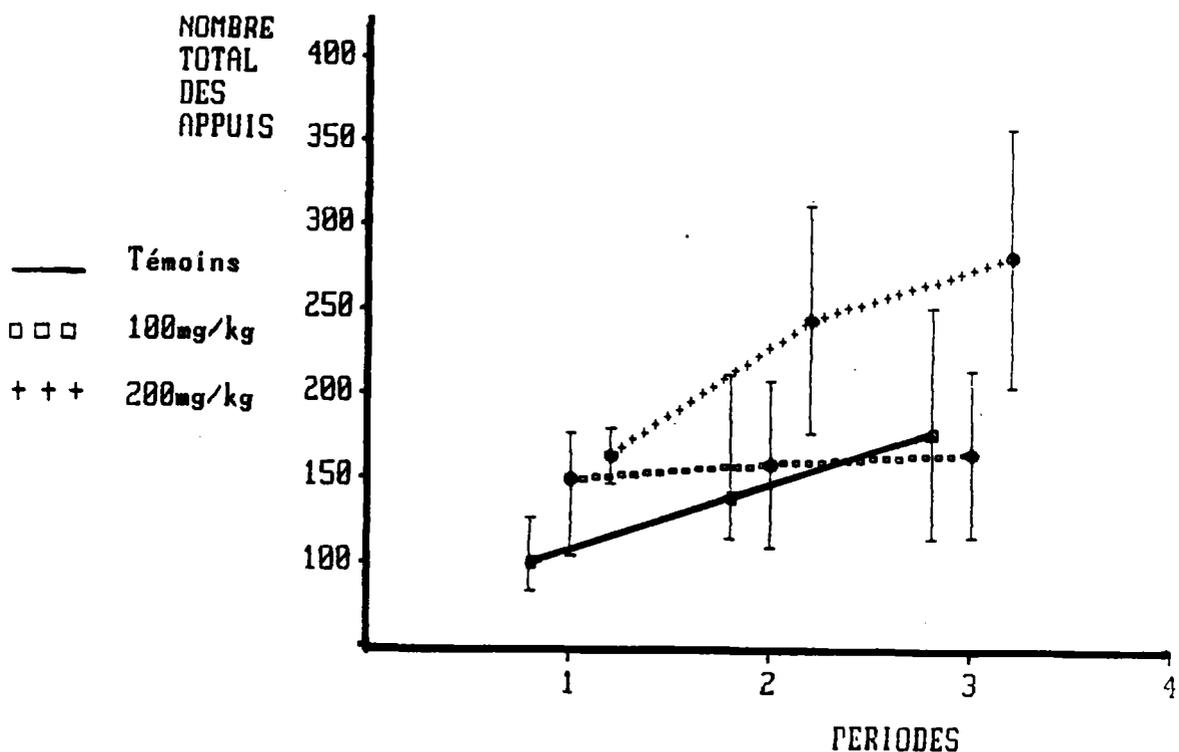
### c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.

L'analyse statistique correspondant à ce paramètre, est effectuée sur les mêmes rats avec les mêmes effectifs que pour les paramètres précédents. Le tableau 119 nous donne ces résultats.

PER.	LOTS (Médiane , Q1,Q3)				Kr. et Wallis	
	T	100	200	H	ddl	
Pér. 1	33	46	38	0,94	3	
	26 53	33,5 57	34 42			N.S.
Pér. 2	39	51,5	51,5	1,75	3	
	29 63	34 62,5	34 69			N.S.
Pér. 3	41	54	52	0,013	3	
	29 82	34,5 64,5	35 69			N.S.

**Tableau 119** : Analyse statistique des nombres d'appuis sur la pédale inactive, durant les périodes 1, 2 et 3, pour les rats des lots témoin (11 rats), 100 (4 rats) et 200 mg d'aluminium/kg/jour (2 rats).

Quelle que soit la dose utilisée, il n'y a pas de différence significative dans les performances des rats qui forment une population homogène. L'absence de différence significative pour les deux derniers paramètres a pour conséquence directe, une absence de significativité pour le paramètre "activité manipulative totale", ce qui permet de conclure à un intérêt égal des rats de ces trois lots, pour les pédales de la cage de conditionnement. Les résultats concernant ce paramètre sont représentés figure 37.



**Figure 37** : Activité manipulative totale des rats des lots témoin, 100 et 200 mg d'aluminium kg/jour.

#### d - Taux de discrimination.

Les taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive par les rats du groupe "stratégie de cumul", sont représentés tableau 120. Les rats étudiés et leurs effectifs sont identiques pour ce paramètre que pour les précédents.

PER.	LOTS (Médiane , Q1,Q3)			Kr. et Halli	
	T	100	200	H	ddl
Pér.1	61	68	76,5	3,53	3
	58	66	76		
Pér.2	73	69,5	77	N.S.	
	68	69	78,5	2,80	3
Pér.3	62	66	77	N.S.	
	73	72,5	80		
Pér.3	72	70	81	2,69	3
	62	67	80	N.S.	
	75	72	82		

**Tableau 120** : Analyse statistique des taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive, durant les périodes 1, 2 et 3, des rats des lots témoin (11 rats), 100 (4 rats) et 200 mg d'aluminium/kg /jour (2 rats).

Dans les conditions expérimentales présentes (éclairage de 400 lux et 30 secondes de renforcement sous forme de période d'obscurité par appui actif), les rats des différents groupes discriminent à un niveau identique entre pédale active et pédale inactive, quel que soit le traitement subi par les jeunes rats.

e - Nombre de renforcements obtenus.

Les résultats obtenus à ce paramètre et représentés tableau 121, sont ceux des mêmes rats avec les mêmes effectifs que pour les paramètres précédents.

I PER.	I LOTS (Médiane , Q1, QS)			I Kr. et Wallis	
	I T	I 100	I 200	I H	I ddl
I Pér.1	I 19	I 29,5	I 33	I 2,47	I 3
I	I 15	I 18,5	I 33		
I	I 34	I 40,5	I 33		I N.S.
I Pér.2	I 40	I 40	I 63	I 1,83	I 3
I	I 23	I 20	I 63		
I	I 62	I 86,5	I 63		I N.S.
I Pér.3	I 55	I 42,5	I 90,5	I 1,22	I 3
I	I 24	I 20,5	I 86		
I	I 97	I 123,5	I 95		I N.S.

**Tableau 121** : Analyse statistique des nombres de renforcements obtenus durant les périodes 1, 2 et 3, des rats des lots témoin (11 rats), 100 (4 rats) et 200 mg d'aluminium/kg/jour (2 rats).

Les lots forment une population homogène. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour ce paramètre.

**En conclusion,**

On ne met en évidence aucune différence significative entre les lots témoin, 100 et 200 mg d'aluminium/kg/jour, pour les rats à stratégie de cumul, mais il y a perte d'information car il été impossible de faire une analyse statistique comprenant le lot 300 mg/kg/jour dont l'effectif se réduit à un seul rat.

Afin de réintroduire le lot 300 mg/kg/jour dans les calculs statistiques, les paramètres ont à nouveau été étudiés, les groupes discriminant, et à stratégie de cumul, confondus.

\* Comportement de l'ensemble des rats discriminants plus cumulards.

a - Activité locomotrice.

Les effectifs de cette série expérimentale sont de 15 rats constituant le lot témoin, 7 rats constituant le lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, 10 rats constituant le lot 200 mg/kg/jour et 4 rats constituant le lot 300 mg/kg/jour. Le tableau 122 présente les scores obtenus par les rats de chaque lot pour ce paramètre.

		LOTS (Médiane , QS, QI)				Kr. et Wallis	
PER.	T	100	200	300	H	ddl	
	412	338	397	311,5	2,84	3	
Pér.1	318	301	325	219,5			
	527	459	454	498,5	N.S.		
	686	371	582	339	6,69	3	
Pér.2	477	337	417	255,5			
	804	527	799	760,5	T.10		
	782	467	618	382,5	3,83	3	
Pér.3	486	354	417	274,5			
	937	569	824	921	N.S.		
	221	68	159	60,5	7,72	3	
D-H 2	98	34	74	27,5			
	301	92	355	270,5	T.10		
	81	29	33,5	43,5	1,51	3	
D-H 3	25	17	3	19			
	125	227	128	160,5	N.S.		

**Tableau 122** : Nombres de coupures des faisceaux infrarouges des rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour.

Bien que non significatives, les différences apparaissent à tendance .10 à la deuxième demi-heure et disparaissent à la troisième. On avait déjà noté pour le groupe discriminant à stratégie non cumulative, une diminution systématique des scores des lots traités, en fonction de la dose utilisée. Le tableau 123 indique le détail de l'analyse statistique des données présentées au tableau 122.

TEST DE MANN ET WHITNEY							
Période	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300	
P2	18	67	18	15	13	13	
Concl.	p < .01	N.S.	N.S.	p < .05	N.S.	N.S.	
DH2	15	71	20	12,5	14	11	
Concl.	p < .01	N.S.	N.S.	p < .025	N.S.	N.S.	

**Tableau 123** : Détail de l'analyse statistique de l'actographie des rats des deux groupes (discriminants + cumulards confondus).

Les différences significatives n'apparaissent qu'entre les lots témoin et 100 mg d'aluminium/kg/jour et 100 et 200 mg/kg/jour. Cependant, ces résultats statistiques sont difficilement interprétables, le niveau de significativité d'ensemble n'étant qu'une tendance à point 10.

#### b - Nombre d'appuis sur la pédale active.

Les effectifs sont les mêmes que pour les paramètres précédents. Les résultats obtenus par ces rats à ce paramètre sont exprimés par le tableau 124.

		LOTS (Médiane , QS, QI)				Kr. et Wallis	
PER.	T	100	200	300	H	ddl	
	69	70	64	112	1,53	3	
Pér.1	48	55	42	56,5			
	101	119	114	161,5		N.S.	
	90	89	131	119,5	0,58	3	
Pér.2	71	63	66	72			
	138	170	175	227,5		N.S.	
	117	100	139	123	0,45	3	
Pér.3	91	63	66	75,5			
	149	180	180	262,5		N.S.	

**Tableau 124** : Nombres d'appuis actifs des rats des lots témoin (15 rats), 100 (7 rats), 200 (10 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (4 rats).

L'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative entre les lots qui forment donc une population homogène. Quelle que soit la dose utilisée (0, 100, 200 ou 300 mg d'aluminium/kg/jour), l'aluminium sous forme de lactate et administré aux rats par gavage, ne semble pas avoir d'influence sur ce paramètre.

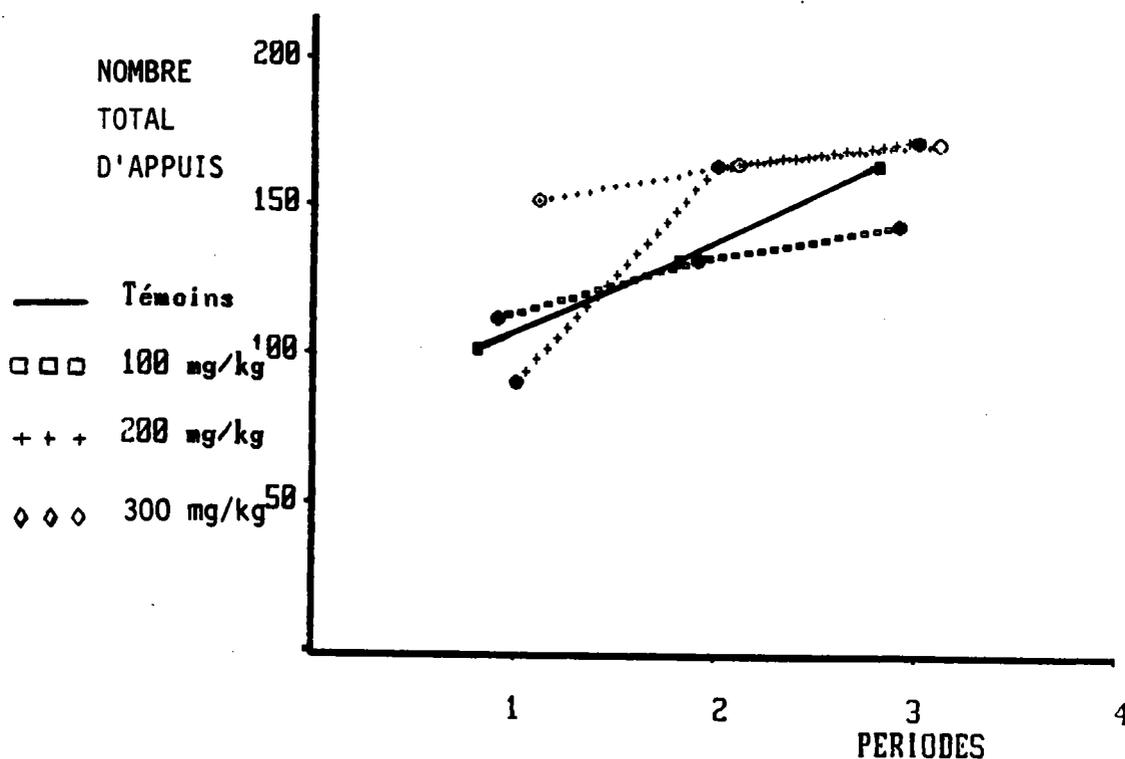
### c - Nombre d'appuis sur la pédale inactive.

Les résultats présentés par le tableau 125, sont ceux obtenus par les mêmes rats (avec les mêmes effectifs) que ceux du paramètre précédent.

PER.	LOTS (Médiane , QS, QI)				Kr. et Wallis	
	T	100	200	300	H	ddl
Pér.1	33 27 52	39 24 49	26,5 19 34	40 18 59	3,39	3 N.S.
Pér.2	42 36 62	43 25 62	33 23 55	45,5 21,5 70	1,55	3 N.S.
Pér.3	48 36 81	44 25 65	33,5 23 55	48,5 24 73	2,58	3 N.S.

**Tableau 125** : Nombres d'appuis inactifs des rats des lots témoin (15 rats), 100 (7 rats), 200 (10 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (4 rats).

Quel que soit le traitement appliqué par gavage aux jeunes rats, aucune différence significative n'est mise en évidence par l'analyse statistique. L'activité manipulative (somme des appuis actifs et des appuis inactifs) ne présente, en conséquence, aucune différence entre les lots (figure 38). L'intérêt des rats pour les pédales, est le même quel que soit le lot envisagé.



**Figure 38** : Activité manipulative totale des rats discriminants + cumulards.

**d - Taux de discrimination.**

Les taux de discrimination entre pédale active et pédale inactive par les rats testés (mêmes rats et mêmes effectifs que précédemment) sont représentés tableau 126.

I PER.	I T	I LOTS (Médiane , QS, QI)				I Kr. et Wallis I	
		I 100	I 200	I 300	I H	I ddl	I
I Pér.1	I 61	I 66	I 74,5	I 68,5	I 8,01	I 3	I
I	I 58	I 64	I 70	I 60	I-----I	I	I
I	I 73	I 69	I 77	I 81	I	I S.05	I
I Pér.2	I 68	I 67	I 78	I 75,5	I 10,19	I 3	I
I	I 63	I 65	I 73	I 66	I-----I	I	I
I	I 72	I 73	I 83	I 82	I	I S.02	I
I Pér.3	I 67	I 68	I 81	I 75	I 11,10	I 3	I
I	I 62	I 65	I 73	I 66,5	I-----I	I	I
I	I 72	I 71	I 83	I 81,5	I	I S.02	I
I D-H 2	I 84	I 80,5	I 83	I 81	I 0,40	I 3	I
I	I 72	I 65	I 81	I 47	I-----I	I	I
I	I 88	I 89	I 87	I 88,5	I	I N.S.	I
I D-H 3	I 80	I 73,5	I 100	I 58	I 6,34	I 3	I
I	I 55	I 27,5	I 98	I 0	I-----I	I	I
I	I 93	I 96	I 100	I 93	I	I T.10	I

**Tableau 126** : Taux de discrimination des rats des lots témoin (15 rats), 100 (7 rats), 200 (10 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (4 rats).

Le détail de l'analyse statistique est donné par le tableau 127.

TEST DE MANN ET WHITNEY							
Période	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300	
P1	37,5	31	21,5	8,5	14	15,5	
Concl.	N.S.	p < .01	N.S.	p < .01	N.S.	N.S.	
P2	44,5	23,5	21	6,5	10	15,5	
Concl.	N.S.	p < .01	N.S.	p < .01	N.S.	N.S.	
P3	50	23,5	20,5	5	9	12,5	
Concl.	N.S.	p < .01	N.S.	p < .001	N.S.	N.S.	
DH3	28	7,5	16	2,5	5,5	0	
Concl.	N.S.	p < .025	N.S.	T.10	N.S.	p = .028	

**Tableau 127** : Détail de l'analyse statistique des taux de discrimination des rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour.

Le lot 300 mg d'aluminium/kg/jour présentent des valeurs voisines de celles du lot 200 mg/kg/jour. Les lots témoin et 100 mg/kg/jour se caractérisent par des valeurs toujours voisines, plus basses que celles des deux autres lots.

On retrouve ici le même type de résultat que pour le groupe discriminant à stratégie non cumulative, envisagé seul. Ces différences sont probablement liées aux différences d'activité manipulatoire constatées dans les différents lots.

e - Nombre de renforcements obtenus.

Les résultats obtenus à ce paramètre et représentés tableau 128, sont ceux des mêmes rats (avec les mêmes effectifs) que pour les paramètres précédents.

I PER.	LOTS (Médiane , QS, QI)				I Kr. et Wallis I	
	I T	I 100	I 200	I 300	I H	I ddl
I Për.1	I 20	I 19	I 18	I 24,5	I 0,87	I 3
I	I 15	I 14	I 14	I 14,5	I-----I	
I	I 30	I 38	I 27	I 35	I N.S. I	
I Për.2	I 36	I 21	I 33	I 26,5	I 0,84	I 3
I	I 23	I 19	I 19	I 16	I-----I	
I	I 57	I 59	I 52	I 58	I N.S. I	
I Për.3	I 40	I 21	I 33	I 29	I 1,87	I 3
I	I 30	I 20	I 19	I 16	I-----I	
I	I 84	I 64	I 86	I 65,5	I N.S. I	

**Tableau 128** : Analyse statistique des nombres de renforcements obtenus durant les périodes 1, 2 et 3, des rats des lots témoin (15 rats), 100 (7 rats), 200 (10 rats) et 300 mg d'aluminium/kg/jour (4 rats).

Les lots forment une population homogène, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour ce paramètre.

**En conclusion,**

Les résultats en épreuve de conditionnement des rats de cette série expérimentale, semblent entraînés par les résultats propres des rats du groupe discriminant à stratégie non cumulative. Cependant, l'ensemble des scores obtenus sont difficilement interprétables, et ceci est dû probablement aux faibles effectifs de certains groupes qui rendent possible une fluctuation d'échantillonnage.

## 5 - Performances des jeunes rats en apprentissage spatial. (labyrinthe radial de OLTON)

Les effectifs des rats testés lors de cette expérimentation sont de 10 rats mâles témoins, 10 rats mâles traités par 100 mg d'aluminium/kg /jour, 9 rats mâles traités par 200 mg/kg/jour et 6 rats mâles traités par 300 mg/kg/jour. La phase d'habituation a été abandonnée, les rats sont directement testés individuellement trois jours de suite au stade subadultes (environ 100 jours), cinq jours de suite au stade adulte (un an).

### \* - Paramètres généraux.

#### \*\* - Rats subadultes.

Le tableau 129 donne les résultats obtenus par les rats lors du premier passage dans le labyrinthe.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)				Kr .et WALLISI	
	T	100	200	300	H	ddl
Nombre total de branches visitées	10,5	11,0	10,0	12,5	3,77	3
	9	10	9,5	11	N.S.	
	14	12	13	14	N.S.	
Temps * total pour l'épreuve	191	271	391,5	215	7,03	3
	129	153	168,5	170	T.10	
	332	324	557,5	315	T.10	
latence * première entrée	5,5	10,5	12,0	9,0	1,42	3
	4	3	7,5	2	N.S.	
	14	15	31,5	22	N.S.	
Heure de la première erreur*	32	85	179,5	93,5	4,18	3
	92,5	49	111,5	75	N.S.	
	148	192	252,5	121	N.S.	
Branches visitées avant 1ère erreur	6,5	5	5	5	6,33	3
	5,5	3	4	5	N.S.	
	7	6	5	5	N.S.	
Branches différentes dans 1ers essais	7	6,5	7	7	1,86	3
	6	6	5,5	6	N.S.	
	7	7	7	7	N.S.	

**Tableau 129** : Analyse statistique des performances des rats, lors du premier passage. (\* : durée en secondes).

Le tableau 130 présente le détail de l'analyse statistique pour le paramètre "temps total pour l'épreuve". Les rats du lot 200 mg d'aluminium/kg/jour montrent un temps total, pour réaliser complètement l'épreuve, supérieur à celui des témoins.

TEST DE MANN ET WHITNEY							
Paramètre	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300	
Temps total pour l'épreuve	41	14	28,5	19	25	8	
	N.S.	$p < .025$	N.S.	$p < .05$	N.S.	$p < .021$	

**Tableau 130** : Détail de l'analyse statistique des scores du paramètre "temps total pour l'épreuve" des rats de cette expérimentation.

Le tableau 131 donne les performances des rats lors du second passage.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)				Kr. et WALLIS	
	T	100	200	300	H	ddl
Nombre total de branches visitées	9	10	9,5	8,5	1,24	3
Temps total pour l'épreuve	205	259	274,5	113,5	5,76	3
latence première entrée	6	10,5	11	10,5	4,61	3
Heure de la première erreur	117,5	156	173	72	3,97	3
Branches visitées avant première erreur	5	5	5,5	5	0,37	3
Branches différentes dans les essais	7	6,5	7	7,5	1,78	3

**Tableau 131** : Analyse statistique des performances des rats lors du second passage. (\* : durée en secondes).

Bien que les différences entre les lots ne soient pas significatives, on observe le même type de résultat pour le paramètre "temps total pour l'épreuve" par rapport au premier passage. Le lot 200 mg d'aluminium/kg/jour présente le temps nécessaire à la réalisation de l'épreuve, le plus élevé.

Au troisième passage (tableau 132), on retrouve des résultats analogues à ceux du jour 1, en ce qui concerne le lot 200 mg/kg/jour.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)						Kr .et WALLISI	
	T	100	200	300	H	ddl		
Nombre total de branches visitées	10	11	11,5	10	2,07	3		
Temps * total pour l'épreuve	196	191	289,5	137	10,12	3		
latence * première entrée	8,5	8	9	7,5	0,3	3		
Heure de la première erreur *	93,5	101,5	155	101,5	1,45	3		
Branches visitées avant 1ère erreur	5	5	4	6	2,62	3		
Branches différentes dans 1ers essais	7	6	7	6,5	0,79	3		

**Tableau 132** : Analyse statistique des performances des rats, lors du troisième passage. (\* : durée en secondes).

Paramètre	TEST DE MANN ET WHITNEY					
	T/100	T/200	T/300	I100/200	I100/300	I200/300
Temps total pour l'épreuve	48,5	15	14	16	15,5	5
	N.S.	p < .05	T.10	p < .05	N.S.	p = .006

**Tableau 133** : Détail de l'analyse statistique des scores pour le paramètre "temps total pour l'épreuve", lors du troisième passage.

Les rats du lot 300 mg d'aluminium/kg/jour, par contre, vont plus vite que les témoins, pour effectuer le parcours total. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'il s'agit ici des rats survivants du lot 300 mg/kg/jour (mortalité de 58% en fin de traitement, par rapport à 4%, 24% et 28% pour les lots respectivement témoin, 100 et 200 mg/kg/jour). Du fait de la diminution très importante de l'effectif des portées, les rats survivants ont probablement "récupéré", et peuvent obtenir des scores parfois supérieurs à ceux des témoins. D'autre part, les rats survivants de chaque portée, ont été maintenus dans la même cage avec leur mère jusqu'au sevrage, puis placés à raison de 5 rats du même lot dans chaque cage. Cependant, pour le lot 300 mg/kg/jour, il ne restait en tout que 6 rats, 3 rats dans une cage et 3 rats dans une autre. Au stade subadulte, lors de la passation du test de OLTON, ces rats ont donc disposé depuis le sevrage, de plus d'espace que les rats des autres lots, ce qui a probablement contribué à amplifier leurs capacités d'exploration et leur vélocité.

**En conclusion,**

A l'exception du paramètre "temps total pour l'épreuve", dont l'étude est peut-être perturbée par un problème d'effectif dans chaque cage, il n'y a aucune différence significative pour tous les autres paramètres, quel que soit le passage considéré. En tout état de cause, il est difficile de donner une interprétation satisfaisante des quelques différences constatées, et surtout, de les rapporter à une éventuelle action du traitement par le lactate d'aluminium.

**\*\* - Rats adultes.**

Nous avons eu l'opportunité de conserver les rats de cette série jusqu'à l'âge de un an, ce qui nous a permis d'étudier une éventuelle action à long terme du traitement précoce appliqué à ces animaux.

Le tableau 134 donne les scores obtenus aux différents paramètres par les rats précédents, maintenant âgés de un an.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)				Kr .et WALLIS	
	T	100	200	300	H	ddl
Nombre total de branches visitées	14,5	10	10	11,5	1,56	3
Temps * total pour l'épreuve	743	412	656	613	1,58	3
latence * première entrée	41,5	10	4	115	1,92	3
Heure de la première erreur *	388	158,5	282	211	3,75	3
Branches visitées avant 1ère erreur	4,5	4	4	5	1,73	3
Branches différentes dans 1ers essais	6	6	6	6,5	0,92	3

**Tableau 134** : Analyse statistique des performances des rats, lors du premier passage. ( \* : durée en secondes).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence par l'analyse statistique, les rats des quatre lots forment une population statistiquement homogène.

Les scores du deuxième passage sont présentés tableau 135.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane , QS, QI)				Kr .et WALLIS	
	T	100	200	300	H	ddl
Nombre total de branches visitées	12	10,5	12	16,5	2,74	3
Temps * total pour l'épreuve	1553	1345	1826	1669	5,02	3
latence * première entrée	10	12	17	15,5	3,10	3
Heure de la première erreur*	244	230	253	159	2,59	3
Branches visitées avant 1 ère erreur	5	6	4	4,5	4,65	3
Branches différentes dans 1ers essais	6	6,5	6	6	1,48	3
	7	7	7	6	N.S.	

**Tableau 135** : Analyse statistique des performances des rats lors du deuxième passage. ( \* : durée en secondes).

Quel que soit le paramètre envisagé, il n'y a aucune différence significative entre les lots.

Les scores du troisième passage sont donnés par le tableau 136.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane , QS, QI)				Kr .et WALLIS	
	T	100	200	300	H	ddl
Nombre total de branches visitées	9,5	11,5	14	13,5	8,04	3
Temps * total pour l'épreuve	1750,5	1450	1128	1461	6,01	3
latence * première entrée	14,5	10	30	30	3,02	3
Heure de la première erreur*	233	202	231	107	2,01	3
Branches visitées avant 1 ère erreur	3	5	3,5	3,5	2,81	3
Branches différentes dans 1ers essais	7	6	6	6	4,29	3
	7	7	7	6	N.S.	

**Tableau 136** : Analyse statistique des performances des rats lors du troisième passage. ( \* : durée en secondes).

Le tableau 137 donne le détail de l'analyse statistique des résultats obtenus pour le paramètre "nombre total de branches visitées".

Paramètres étudiés	TEST DE MANN ET WHITNEY					
	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300
Nombre total de branches visitées	27	17,5	9	32,5	20,5	26,5
	T.10.	p<.05	p<.05	N.S.	N.S.	N.S.

**Tableau 137** : Détail de l'analyse statistique des scores du paramètre "nombre total de branches visitées" lors du troisième passage.

Une différence se manifeste en ce qui concerne le nombre total de branches visitées; alors que les témoins montrent une réduction de ce nombre, les trois lots traités conservent des scores élevés, ce qui montre qu'ils réalisent un certain nombre d'erreurs (entrées dans des branches précédemment visitées).

Le tableau 138 exprime les résultats du quatrième passage.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane , QS, QI)					Kr .et WALLIS	ddl
	T	100	200	300	H		
Nombre total de branches visitées	10	10,5	14	15,5	9,21	3	
	9	9	12,5	9			S.05
Temps * total pour l'épreuve	1451	1250	685	1462	7,61	3	
	308	196	449	352			T.10
latence * première entrée	22	10,5	70	15,5	2,28	3	
	2	5	2,5	10			N.S.
Heure de la première erreur*	124	156	222	104	2,95	3	
	129	106	20,5	39,5			N.S.
Branches visitées avant 1 ère erreur	4	4	2	3	3,35	3	
	3	3	1	1,5			N.S.
Branches différentes dans 1 èrs essais	7	6	5	6	10,55	3	
	6	6	4	6			T.02
	7	7	5,5	7			

**Tableau 138** : Analyse statistique des performances des rats lors du quatrième passage. (\* : durée en secondes).

Le tableau 138' indique le détail de l'analyse statistique pour le quatrième passage.

Paramètres étudiés	TEST DE MANN ET WHITNEY							
	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300		
Nombre total de branches visitées	41,5	12,5	16	16,5	16,5	24,5		
	N.S.	p<.02	N.S.	p<.02	N.S.	N.S.		
Temps total pour l'épreuve	37	20	24,5	15	19	17		
	N.S.	p<.05	N.S.	p<.02	N.S.	N.S.		
Branches différentes dans 8 1ers essais	41	12,5	21	10	25	12		T.10
	N.S.	p<.02	N.S.	p<.02	N.S.			

**Tableau 138'** : Détail de l'analyse statistique des paramètres du quatrième passage.

Les mêmes conclusions que celles du troisième passage s'imposent pour ce quatrième passage, en ce qui concerne le paramètre "nombre total de branches visitées", bien que la différence significative entre les lots témoin et 100 mg d'aluminium/kg/jour disparaisse ici (T.10 pour le troisième passage, non significatif pour le quatrième passage).

Ces résultats varient comme le nombre de branches visitées dans les huit premiers essais, plus faible chez les traités (apparition de plus d'erreurs).

Le tableau 139 donne les scores obtenus par ces mêmes rats lors du cinquième passage.

Paramètres étudiés	LOTS (Médiane, QS, QI)				Kruskal-Wallis	
	T	100	200	300	H	ddl
Nombre total de branches visitées	9,5	11	13	9,5	4,19	3
	9	10	9	8		
	11	13	21,5	10		N.S.
Temps * total pour l'épreuve	400	466	908	470	13,34	3
	314	178	622	392		
	505	630	2154	13420		S.001
Latence * première entrée	13	9,5	5	14,5	1,40	3
	4	2	2	12		
	15	18	96	16		N.S.
Heure de la première erreur *	172	178	118	169	0,49	3
	146	108	51	94		
	197	257	351	1410		N.S.
Branches visitées avant première erreur	5	5	3	6,5	1,88	3
	3	3,5	2	3,5		
	6	5	6	7		N.S.
Branches différentes dans 3 essais	7	6	6	7	4,42	3
	7	6	5	6		
	7	6	7	8		N.S.

**Tableau 139** : Analyse statistique des performances des rats lors du cinquième passage. (\* : durée en secondes).

Le détail de l'analyse statistique du paramètre "temps total pour l'épreuve" est donné par le tableau 140.

Paramètres étudiés	TEST DE MANN ET WHITNEY					
	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300
Temps total pour l'épreuve	44,5	0	20	10	22	18
	N.S.	p<.001	N.S.	p<.02	N.S.	N.S.

**Tableau 140** : Détail de l'analyse statistique des scores du paramètre "temps total pour l'épreuve" lors du cinquième passage.

Bien que les différences ne sont significatives qu'entre les lots témoin et 200 mg d'aluminium/kg/jour, le temps nécessaire pour effectuer la totalité de l'épreuve augmente en fonction de la dose. Toutefois, ceci n'est pas valable pour le lot 300 mg/kg/jour, pour lequel le temps d'exécution est statistiquement comparable à ceux des lots témoin et 100 mg/kg/jour. Outre l'explication déjà exposée précédemment (problème d'effectif dans les cages), on peut également imputer cette similitude des scores à la très grande variabilité des résultats obtenus par les rats du lot 300 mg/kg/jour (QS=3420, QI=392). Ceci laisserait en outre supposer que les rats d'une même portée et traités par la même dose, n'ont pas des comportements comparables. (On remarque également, pour ce paramètre, une augmentation de la variabilité en fonction de la dose).

**En conclusion,**

En ce qui concerne les rats âgés de un an, les rats témoins montrent à partir du troisième jour de test, une amélioration de leur apprentissage dans le sens où ils réduisent le nombre de branches visitées pendant l'épreuve (donc, le nombre d'erreurs). Les rats des lots traités ne montrent pas cette réduction avant le jour 5 où tous les rats ont des résultats homogènes.

**\* - Latence deuxième entrée.**

**\*\* - Comparaison des latences d'entrée dans la deuxième branche, en fonction du traitement.**

**\*\*\* - Rats subadultes.**

Le tableau 141 rapporte l'étude statistique de ce paramètre, en fonction du traitement et des jours de passation. Le tableau 142 rapporte le détail de l'analyse statistique des résultats du premier passage.

LOTS (médiane , Q1 , Q3 )		IKRUSKALL et WALL.			
T	100	200	300	H	ddl
20	31	65	37	7,89	3
1er pass	14	22	39		
	34	47	96	45	S.05
27	34	30	23	2,72	3
2em pass	17	22	22	15	
	34	47	54	45	N.S.
21	21	25	16	0,90	3
3em pass	17	14	16	10	
	37	25	29	30	N.S.

**Tableau 141** : Analyse statistique des scores obtenus par les rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg /jour, pour le paramètre "latence deuxième entrée".

TEST DE MANN ET WHITNEY						
IPassage	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300
1er pass.	31,5	10,5	20	25	29	9
	N.S.	p<.01	p<.05	N.S.	N.S.	p=.03

**Tableau 142** : Détail de l'analyse statistique des latences d'entrée dans la deuxième branche lors du premier passage.

Il semblerait que les rats du lot témoin, au premier passage, ont des scores statistiquement identiques à ceux des rats du lot 100 mg/kg/jour et qu'ils mettent moins de temps que les rats des lots traités aux fortes doses, à pénétrer dans la deuxième branche.

\*\*\* - Rats adultes.

Le tableau 143 donne les résultats obtenus par les rats, étudiés en fonction du traitement et des jours de passation. Le tableau 144 rapporte le détail de l'analyse statistique des résultats du quatrième passage.

I LOTS (médiane , QI , QI ) IKRUSKALL et WALL. I							
I T	I 100	I 200	I 300	I H	I ddl	I	
I 198	I 57	I 92	I 51	I 3,09	I 3	I	
I 1er pass	I 49	I 18	I 59	I 29	I ----- I		
I	I 396	I 415	I 140	I 148	I N.S. I		
I 52	I 49	I 82	I 60	I 1,08	I 3	I	
I 2em pass	I 36	I 27	I 42	I 28	I ----- I		
I	I 97	I 244	I 161	I 101	I N.S. I		
I 66	I 49	I 110	I 53	I 6,02	I 3	I	
I 3em pass	I 31	I 23	I 70	I 30	I ----- I		
I	I 220	I 76	I 258	I 63	I N.S. I		
I 65	I 55	I 123	I 18	I 6,87	I 3	I	
I 4em pass	I 32	I 11	I 34	I 15	I ----- I		
I	I 149	I 101	I 148	I 42	I T.10 I		
I 52	I 39	I 42	I 39	I 0,78	I 3	I	
I 5em pass	I 33	I 16	I 18	I 24	I ----- I		
I	I 80	I 58	I 146	I 118	I N.S. I		

**Tableau 143** : Analyse statistique des scores obtenus par les rats des lots témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, pour le paramètre "latence deuxième entrée".

I TEST DE MANN ET WHITNEY I							
I Passage	I T/100	I T/200	I T/300	I 100/200	I 100/300	I 200/300	I
I 4em	I 30,5	I 30,5	I 8	I 17	I 14,5	I 4	I
I pass.	I N.S.	I N.S.	I p<.025	I N.S.	I N.S.	I p=.015	I

**Tableau 144** : Détail de l'analyse statistique des latences d'entrée dans la deuxième branche lors du quatrième passage.

Au quatrième passage, les rats du lot traité à 300 mg d'aluminium/kg/jour semblent mettre moins de temps que l'ensemble des autres rats, pour pénétrer dans la deuxième branche.

**\*\* - Etude de l'évolution particulière de chaque lot.**

**\*\*\* - Rats subadultes.**

Les tableaux 145, 146, 147 et 148 expriment ces résultats pour les lots respectivement témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, au stade subadulte.

		TEST DE WILCOXON		
		T	NB DE PAIRES	CONCL.
COMPARAISON J/J				
JOUR 1/JOUR 2	19	10	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	22	10	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	17	10	N.S.	

**Tableau 145** : Etude statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats témoins, au cours du temps.

		TEST DE WILCOXON		
		T	NB DE PAIRES	CONCL.
COMPARAISON J/J				
JOUR 1/JOUR 2	5	10	S .01	
JOUR 1/JOUR 3	15	10	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	13,5	10	N.S.	

**Tableau 146** : Analyse statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, au cours du temps.

		TEST DE WILCOXON		
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	4	8	S .025	
JOUR 1/JOUR 3	2	8	S .01	
JOUR 2/JOUR 3	8	8	N.S.	

**Tableau 147** : Analyse statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 200 mg/kg /jour, au cours du temps.

		TEST DE WILCOXON		
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.	
JOUR 1/JOUR 2	9	6	N.S.	
JOUR 1/JOUR 3	3	6	N.S.	
JOUR 2/JOUR 3	0	6	S .025	

**Tableau 148** : Analyse statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 300 mg/kg /jour, au cours du temps.

Pour le lot témoin, il n'y a pas de différence significative dans la comparaison jour/jour des latences de deuxième entrée qui restent à des niveaux relativement bas. Pour le lot 100 mg/kg/jour, on observe du jour 1 au jour 2, une évolution croissante de ce temps de latence, suivi d'une diminution au jour 3 (non significative). Pour le lot 200 mg/kg /jour, l'évolution décroissante s'observe régulièrement du premier au troisième passage. Enfin, pour le lot 300 mg/kg/jour, on observe également une diminution progressive de ce temps de latence, bien que les différences ne sont pas toujours significatives. On passe ainsi de valeurs dispersées au jour 1, qui se concentrent progressivement aux jours suivants.

\*\*\* - Rats adultes.

Les tableaux 149, 150, 151 et 152 expriment ces résultats pour les lots respectivement témoin, 100, 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour, au stade adulte.

TEST DE WILCOXON			
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.
JOUR 1/JOUR 2	5	10	p<.05
JOUR 1/JOUR 3	16	10	N.S.
JOUR 1/JOUR 4	14	10	N.S.
JOUR 1/JOUR 5	8	10	p<.05
JOUR 2/JOUR 3	17	10	N.S.
JOUR 2/JOUR 4	22	10	N.S.
JOUR 2/JOUR 5	25	10	N.S.
JOUR 3/JOUR 4	26	10	N.S.
JOUR 3/JOUR 5	12	10	N.S.
JOUR 4/JOUR 5	15,5	10	N.S.

**Tableau 149** : Analyse statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot témoin, au cours du temps.

TEST DE WILCOXON			
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.
JOUR 1/JOUR 2	21	9	N.S.
JOUR 1/JOUR 3	17,5	9	N.S.
JOUR 1/JOUR 4	14	9	N.S.
JOUR 1/JOUR 5	5	9	p<.05
JOUR 2/JOUR 3	14	9	N.S.
JOUR 2/JOUR 4	16	9	N.S.
JOUR 2/JOUR 5	12	9	N.S.
JOUR 3/JOUR 4	21	9	N.S.
JOUR 3/JOUR 5	6	9	p<.05
JOUR 4/JOUR 5	19	9	N.S.

**Tableau 150** : Analyse statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 100 mg d'aluminium/kg/jour, au cours du temps.

TEST DE WILCOXON			
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.
JOUR 1/JOUR 2	13	7	N.S.
JOUR 1/JOUR 3	13	7	N.S.
JOUR 1/JOUR 4	13	7	N.S.
JOUR 1/JOUR 5	9	7	N.S.
JOUR 2/JOUR 3	11	7	N.S.
JOUR 2/JOUR 4	7	7	N.S.
JOUR 2/JOUR 5	3	7	N.S.
JOUR 3/JOUR 4	12	7	N.S.
JOUR 3/JOUR 5	8	7	N.S.
JOUR 4/JOUR 5	6	7	N.S.

**Tableau 151** : Analyse statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 200 mg /kg/jour, au cours du temps.

TEST DE WILCOXON			
COMPARAISON J/J	T	NB DE PAIRES	CONCL.
JOUR 1/JOUR 2	7	5	N.S.
JOUR 1/JOUR 3	5	5	N.S.
JOUR 1/JOUR 4	2,5	5	N.S.
JOUR 1/JOUR 5	6	5	N.S.
JOUR 2/JOUR 3	3	5	N.S.
JOUR 2/JOUR 4	0	5	p=0,055
JOUR 2/JOUR 5	6	5	N.S.
JOUR 3/JOUR 4	1	5	N.S.
JOUR 3/JOUR 5	6	5	N.S.
JOUR 4/JOUR 5	2	5	N.S.

**Tableau 152** : Analyse statistique de l'évolution de la latence de deuxième entrée chez les rats du lot 300 mg /kg/jour, au cours du temps.

La tendance d'ensemble des lots témoin, 100 et 300 mg d'aluminium/kg /jour, est une évolution des latences de deuxième entrée dans le sens d'une diminution. Le lot 200 mg/kg/jour, quant à lui, ne montre pas une évolution caractéristique (accroissement puis diminution).

\* - Stratégie d'élimination.

\*\* - Rats subadultes.

Le tableau 153 indique pour chaque lot et chaque jour, les proportions d'animaux ayant choisi la stratégie de type 1, par opposition aux types 2, 3 et 4 considérés ensemble. L'étude statistique des différents inter-groupes est effectuée par X<sup>2</sup>.

	TEMOINS		100		200		300		X <sup>2</sup>
	N	%	N	%	N	%	N	%	
1 <sup>er</sup> pass.									
STR 1	0	0	1	11,1	4	50	1	20	0,31
SRT 234	10	100	8	88,9	4	50	4	80	N.S.
2 <sup>em</sup> pass.									
STR 1	0	0	1	11,1	1	12,5	1	20	0,16
STR 234	9	90	8	88,9	5	62,5	4	80	N.S.
3 <sup>em</sup> pass.									
STR 1	2	20	1	11,1	1	12,5	2	40	1,28
STR 234	8	80	8	88,9	6	75	3	60	N.S.

**Tableau 153** : Analyse statistique des résultats des rats au paramètre "stratégie d'élimination".

N : Nombre de rats ayant choisi une stratégie.

% : N en % par rapport à l'effectif du lot.

A aucun des trois passages on ne constate une différence significative entre les lots.

**\*\* - Rats adultes.**

Le tableau 154 indique pour chaque lot et chaque jour, les proportions de rats ayant choisi les différents types de stratégie possible.

	TEMOINS		100		200		300		X <sup>2</sup>	
	N	%	N	%	N	%	N	%		
1 <sup>er</sup> pass.	STR 1	2	20	2	22,2	2	28,6	1	20	0,68
	STR 234	5	50	7	77,8	4	57,1	1	20	N.S.
2 <sup>em</sup> pass.	STR 1	0	0	2	22,2	2	28,6	0	0	5,07
	STR 234	10	100	5	55,6	3	42,9	2	40	N.S.
3 <sup>em</sup> pass.	STR 1	3	30	1	11,1	0	0	0	0	4,88
	STR 234	5	50	7	77,8	6	85,7	4	80	N.S.
4 <sup>em</sup> pass.	STR 1	0	0	0	0	1	14,3	2	40	9,57
	STR 234	8	80	5	55,6	6	85,7	1	20	0,05
5 <sup>em</sup> pass.	STR 1	1	10	0	0	1	14,3	1	20	1,99
	STR 234	5	50	8	88,9	4	57,1	3	60	N.S.

**Tableau 154** : Analyse statistique des résultats au paramètre "stratégie d'élimination".

N : Nombre de rats ayant choisi une stratégie.

% : N en % par rapport à l'effectif du lot.

Le tableau 155 donne le détail de l'analyse statistique des résultats du quatrième passage.

Passage	TEST DE MANN ET WHITNEY					
	T/100	T/200	T/300	100/200	100/300	200/300
4 <sup>em</sup> pass.	30,5	30,5	8	17	14,5	4
	N.S.	N.S.	p<.025	N.S.	N.S.	p=.015

**Tableau 155** : Détail de l'analyse statistique des résultats du tableau 154.

Il n'y a pas de différence significative aux jours 1, 2, 3 et 5. Au jour 4, l'analyse statistique détaillée ne fait pas ressortir d'ordre particulier dans les lots.

**CONCLUSION :**

En dépit de quelques différences de détail, l'ensemble des analyses statistiques tend à conclure que dans l'épreuve de OLTON, aussi bien à 100 jours qu'à un an, les différents lots sont fortement homogènes, ce qui indique que les effets du traitement précoce se sont globalement effacés avec le temps.

C - E T U D E    C O M P L E M E N T A I R E .

Intoxication prénatale au chlorure ou au lactate d'aluminium et  
prélèvement des foetus au vingtième jour de gestation.

a - Etude des effectifs foetaux, un jour avant la naissance.

Le tableau 156 nous donne les valeurs caractéristiques de chaque groupe de femelles, le jour précédant théoriquement la naissance. Chaque moyenne correspond à la valeur moyenne du nombre de foetus d'une portée à l'intérieur d'un groupe de traitement. Ces calculs sont effectués sur un ensemble de 5 femelles témoins, 5 femelles traitées par 300 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure et 6 femelles traitées par 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate. Ceci représente 70 foetus témoins, 63 foetus du groupe "chlorure" et 77 foetus du groupe "lactate".

		+-----+			
		I	Moyenne	+ écart-type	I
+-----+					
I	TEM	I	14	+ 1,58	I
+-----+					
I	300mg CHL	I	12,6	+ 1,52	I
+-----+					
I	400mg LACT	I	12,8	+ 2,32	I
+-----+					

**Tableau 156** : Moyennes et écarts-types des effectifs foetaux, un jour avant la naissance.

Pour ce paramètre, comme pour tous les suivants, la comparaison statistique ne sera réalisée qu'entre les lots témoin et "chlorure", et témoin et "lactate", car les doses d'aluminium sous forme de chlorure et de lactate ne sont pas identiques. La comparaison des effectifs foetaux est donnée tableau 157.

		+-----+			
		I	MANN ET WHITNEY	( U )	I
+-----+					
I		I	U	I	Concl.
+-----+					
I	T / CHL	I	6	I	N.S.
+-----+					
I	T / LACT	I	11	I	N.S.
+-----+					

**Tableau 157** : Analyse statistique des effectifs foetaux, un jour avant la naissance.

En conclusion,

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre témoins et foetus traités au chlorure d'aluminium et entre témoins et foetus traités au lactate d'aluminium, en ce qui concerne leur nombre, le jour précédant la naissance. Ce résultat s'accorde avec l'étude des tailles de portées à la naissance, où aucune différence significative n'avait pu être mise en évidence.

De plus, il s'accorde avec les résultats précédents qui tendent à montrer qu'il n'y a pas de résorption foetale sous l'effet du traitement.

b - Poids de l'ensemble des foetus.

Le tableau 158 exprime les valeurs caractéristiques des poids des foetus pris dans leur ensemble, issus des 5 femelles témoins, des 5 femelles traitées au chlorure d'aluminium et des 6 femelles traitées au lactate d'aluminium. Les effectifs sont respectivement de 70 jeunes témoins, 63 jeunes du groupe "chlorure" et 77 jeunes du groupe "lactate".

		I	Moyenne	I	Variance	I
I	T	I	3,45	I	0,0162	I
Lactate d'aluminium :						
400 mg d'alu/kg/jour						
I	CHL	I	3,06	I	0,0487	I
Chlorure d'aluminium :						
300 mg d'alu/kg/jour						
I	LACT	I	3,14	I	0,4815	I

**Tableau 158** : Valeurs caractéristiques des poids des foetus des femelles des groupes témoin, "chlorure" et "lactate".

Le tableau 159 nous donne l'analyse statistique (test de Student) des poids des foetus au jour précédant la naissance.

	Int de Student	Concl.
T/CHL	3,42	$p \ll .01$
T/LACT	0,977	N.S.

**Tableau 159** : Analyse statistique des poids des foetus témoins, traités au chlorure d'aluminium et traités au lactate d'aluminium, au jour précédant la naissance.

En conclusion,

Les foetus des femelles témoins sont plus lourds que ceux des femelles traitées au chlorure d'aluminium ( $p \ll .01$ ). Cette conclusion rejoint celle trouvée antérieurement, pour les jeunes de un jour. Ces foetus sont également plus lourds que ceux des femelles traitées au lactate d'aluminium (bien que la différence ne soit pas significative). La différence significative trouvée antérieurement au jour 1 post-natal pour le lactate d'aluminium s'explique peut-être par un effet d'effectif ou par le fait qu'au jour 1 post-natal, les jeunes sont séparés de la circulation sanguine maternelle depuis plus de 24 heures.

### c - Calcul de la variabilité des poids.

Afin de voir si certains foetus sont, pour une raison non déterminée, plus traités que d'autres, nous avons étudié la variabilité des poids des foetus. On suppose, bien entendu, que les foetus les plus petits sont ceux qui sont les plus atteints. Si cette hypothèse est vraie, la dispersion des poids des foetus traités doit être supérieure à celle des foetus des femelles témoins, puisque dans ce dernier groupe, les écarts de poids ne sont dus qu'à une variabilité naturelle et normale. Deux méthodes de calcul ont été effectuées : - Calcul de l'écart pondéral

entre le plus gros et le plus petit foetus de chaque femelle.

- Calcul des rapports de variance des poids de l'ensemble des foetus de chaque lot.

**\* - Ecart pondéral entre le plus gros et le plus petit foetus.**

Ce calcul, contrairement à celui des rapports de variance, présente l'inconvénient de ne prendre en compte que deux foetus sur l'ensemble, et n'est qu'un médiocre indicateur statistique (ZAHR, 1974).

Le tableau 160 nous donne les moyennes des écarts de chaque portée pour chaque groupe (5 femelles témoins, 5 femelles traitées au chlorure d'aluminium et 6 femelles traitées au lactate d'aluminium), ainsi que les écarts-types et variances de ces populations d'écarts.

		Moyenne	écart-type	variance	
I T	I	0,7	I 0,32	I 0,10	I Chlorure d'aluminium :
					I 300 mg d'alu/kg/jour
I CHL	I	0,88	I 0,19	I 0,04	I Lactate d'aluminium :
					I 400 mg d'alu/kg/jour
I LACT	I	0,68	I 0,3	I 0,09	

**Tableau 160** : Moyennes, écarts-types et variances des écarts pondéraux entre le plus gros et le plus petit foetus de chaque groupe de femelles.

Le tableau 161 exprime l'analyse statistique des écarts de poids présentés au tableau 160.

		MANN et WHITNEY ( U )	Concl.
I T/CHL	I	6,5	I N.S.
I T/LACT	I	14	I N.S.

**Tableau 161** : Analyse statistique des moyennes des écarts de poids entre le plus gros et le plus petit foetus de chaque femelle pour chaque groupe.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Quel que soit le traitement, les écarts de poids entre le plus gros et le plus petit foetus de chaque femelle restent statistiquement les mêmes.

**\* - Rapports de variance des poids de l'ensemble des foetus de chaque groupe.**

Afin de déterminer si la variabilité des poids des foetus à l'intérieur d'un groupe, varie selon le traitement (ici la variabilité des groupes traités devrait être supérieure à celle du groupe témoin, en raison de l'impact négatif de l'aluminium sur le poids des jeunes atteints), nous avons calculé les rapports de variance entre les lots.

Le tableau 162 indique les moyennes des variances de poids de chaque portée, pour chaque groupe de traitement.

		+-----+		
		I	variance	I
		+-----+		
I	T	I	0,051	I
+-----+				
I	CHL	I	0,073	I
+-----+				
I	LACT	I	0,055	I
+-----+				

Chlorure d'aluminium :  
300 mg d'alu/kg/jour

Lactate d'aluminium :  
400 mg d'alu/kg/jour

**Tableau 162** : Moyennes des variances de poids des foetus de chaque groupe (5 femelles témoins, 5 femelles traitées au chlorure et 6 femelles traitées au lactate, d'aluminium).

Le tableau 163 nous donne les rapports des variances présentées tableau 162.

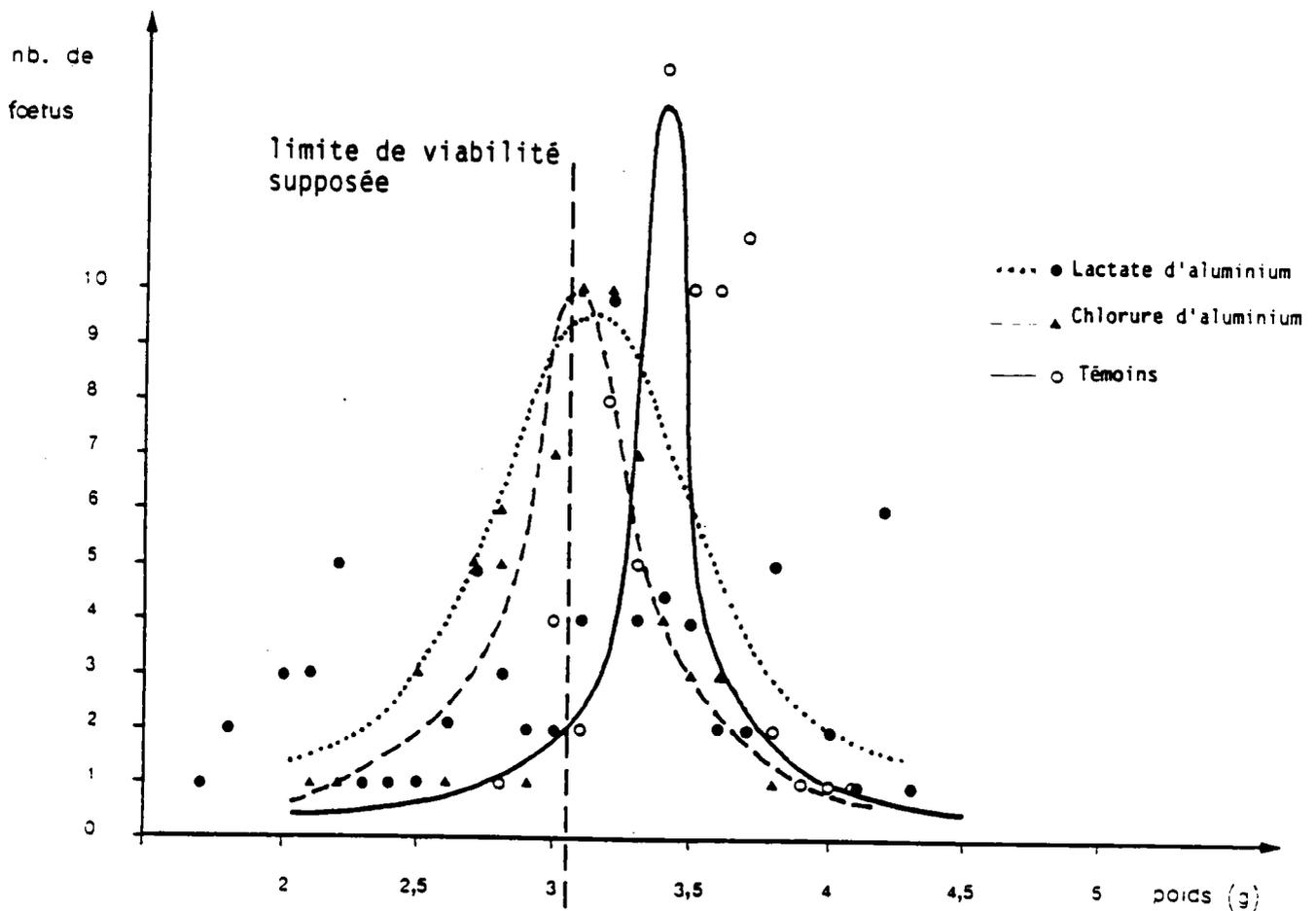
	Rapport de variances = F	Concl.
<u>LACT</u> TEM	$F_{4}^{5} = 1,078$	N.S.
<u>CHL</u> TEM	$F_{4}^{4} = 1,43$	N.S.

**Tableau 163** : Rapports de variances de poids des foetus des des groupes témoin, traité au chlorure d'aluminium et traité au lactate d'aluminium.

Les rapports de variances montrent que la dispersion des poids n'est pas différente, quelle que soit le traitement envisagé.

En conclusion,

Quel que soit le mode de calcul (écart de poids entre le plus gros et le plus petit foetus ou rapports des variances des poids de l'ensemble des foetus) les résultats obtenus conduisent à la conclusion que le traitement par aluminium n'a pas d'influence sur les dispersions des poids à l'intérieur d'un groupe de traitement. Cependant, en ce qui concerne le traitement par chlorure d'aluminium, on a montré, dans l'étude des poids au jour précédant la naissance, que les foetus avaient des poids significativement inférieurs à ceux du groupe témoin. Il faut donc en conclure, que les variabilités de poids restent les mêmes, mais que l'ensemble du groupe de foetus traités, se décale du groupe témoin vers la gauche, sur une échelle de poids. On peut schématiquement représenter ceci de la façon suivante :



Ainsi, l'interprétation des résultats précédents se complète de la façon suivante :

Lors du traitement prénatal, on ne peut pas dire que pour une raison quelconque, certains jeunes subissent plus que d'autres l'impact du traitement. Tout se passe plutôt comme si tous les jeunes étaient touchés de façon globalement identique, avec comme effet, une réduction du poids moyen. Néanmoins, la variabilité "normale" autour de cette moyenne est conservée, et ainsi, une fraction des foetus traités passe sous une limite pondérale qui sera une limite de viabilité dans les premiers jours de la vie post-natale. La position exacte d'un foetus donné par rapport à cette limite, déterminera son délai de survie. Cette limite représentée sur la figure, tient compte des mortalités post-natales constatées au cours des manipulations précédentes d'intoxications par le biais de la mère. Il s'agissait d'environ 3,5% pour les jeunes témoins, 50% pour le groupe "chlorure" et 30% pour le groupe "lactate", aux doses respectives de 0, 300 et 400 mg d'aluminium/kg/jour, au jour 18 post-natal. Ceci signifie que 50% des foetus du groupe "chlorure" et 30% des foetus du groupe "lactate" et 3,5% des témoins, formant les populations gaussiennes de la figure, sont destinés à mourir.

d - Etude d'une dissymétrie éventuelle du nombre de foetus sur les cornes utérines.

Afin de déterminer l'existence ou l'absence de dissymétrie des cornes par rapport au nombre de foetus, nous avons effectué une analyse statistique par  $\chi^2$  et pour chaque femelle, des nombres de foetus situés à gauche et à droite, par rapport à un effectif théorique égal à la moitié du nombre total de foetus.

Le tableau 164 présente l'ensemble des  $\chi^2$  pour les 5 femelles témoins, les 5 femelles traitées au chlorure d'aluminium et les 6 femelles traitées au lactate d'aluminium.

		Nb foetus I corne G	Nb foetus I corne D	$\chi^2$	Concl.
T	1	8	5	0,692	N.S.
	2	8	7	0,066	N.S.
	3	10	6	1	N.S.
	4	5	7	0,33	N.S.
	5	7	7	0	N.S.
CHL 300 mg	1	7	5	0,33	N.S.
	2	4	7	0,818	N.S.
	3	8	4	1,33	N.S.
	4	8	7	0,066	N.S.
	5	7	6	0,077	N.S.
LACT 400 mg	1	8	2	3,6	T.10
	2	5	10	1,66	N.S.
	3	8	2	3,6	T.10
	4	5	9	1,14	N.S.
	5	9	6	0,6	N.S.
	6	4	9	1,92	N.S.

**Tableau 164** : analyse statistique de la répartition des foetus sur la corne gauche et la corne droite.

**En conclusion,**

**En absolu, il n'a pu être mis en évidence, aucune différence significative liée au traitement, en ce qui concerne le nombre de foetus sur les cornes.**

**e - Variation pondérale des foetus, en fonction de leur implantation.**

Afin de déterminer si le poids des foetus est en relation avec sa position sur la corne utérine, nous avons pour chaque femelle, calculé la somme des poids des jeunes sur la partie supérieure et sur la partie inférieure (voir figure 38) de la corne où les foetus sont les plus nombreux. Toutefois, lorsque sur cette corne, le nombre de foetus est impair, nous avons choisi d'éliminer le foetus ayant la position centrale. En comparant pour chaque femelle les deux sommes de poids obtenues, nous lui attribuons la lettre B ou H, selon que la somme la plus forte correspond à la partie inférieure de la corne ou la partie supérieure.

Le tableau 165 donne l'ensemble des résultats obtenus pour les 5 femelles témoins, les 5 femelles traitées au chlorure d'aluminium et les 6 femelles traitées au lactate d'aluminium.



**Figure 38** : Exemple de distribution foetale dans les cornes utérines.

		Partie inférieure de la corne	Partie supérieure de la corne	Conclusion
T	1	14	13,9	B
	2	14,5	13,9	B
	3	17,6	16,7	B
	4	9,5	10,2	H
	5	10,6	10,6	B=H
CHL 300 mg	1	10,1	9,1	B
	2	9,5	9,2	B
	3	11,9	12,4	H
	4	14,1	12,7	B
	5	7,9	7,9	B=H
LACT 400 mg	1	16,8	16,6	B
	2	10,3	9,9	B
	3	12,9	12,9	B=H
	4	13,5	13,3	B
	5	11,1	11,1	B
	6	11,9	15,6	H

**Tableau 165** : Sommes des poids des jeunes sur les parties inférieure et supérieure de la corne, et attribution pour chaque femelle de la lettre B ou H.

Nous obtenons donc 3,5 B et 1,5 H pour le groupe témoin, 3,5 B et 1,5 H pour le groupe traité au chlorure d'aluminium et 4 B et 2 H pour le groupe traité au lactate d'aluminium.

Le tableau 166 nous donne l'analyse statistique de ce résultat dans chaque lot.

	X2	Concl.
T	0,8	N.S.
CHL	0,8	N.S.
LACT	0,66	N.S.

Chlorure d'aluminium :  
300 mg d'alu/kg/jour

Lactate d'aluminium :  
400 mg d'alu/kg/jour

**Tableau 166** : Analyse statistique par X2 des résultats du tableau 165.

En conclusion,

Aucune variation systématique de poids des foetus en fonction de leur lieu d'implantation, n'a pu être statistiquement mise en évidence. Les jeunes "lourds" et les jeunes "légers" peuvent aussi bien se trouver en haut ou en bas de la corne.

f - Etude du poids des foetus sur la corne où ils sont les plus ou les moins nombreux.

\* - Corne majoritaire.

Le tableau 167 indique les valeurs caractéristiques du poids des jeunes de la corne majoritaire. Il s'agit de la moyenne de l'ensemble des portées, pour chaque lot (40 foetus témoins, 30 foetus du groupe "chlorure d'aluminium" et 53 foetus du groupe "lactate d'aluminium", issus respectivement de 5, 5 et 6 femelles.

		+-----+		+-----+		
		I	Moyenne	I	Variance	I
I	T	I	3,49	I	0,208	I Chlorure d'aluminium :
						300 mg d'alu/kg/jour
I	CHL	I	3,06	I	0,068	I Lactate d'aluminium :
						400 mg d'alu/kg/jour
I	LACT	I	3,096	I	0,508	I

**Tableau 167** : Valeurs caractéristiques des poids des foetus de la corne majoritaire.

Le tableau 168 donne l'analyse statistique (test de Student) des valeurs exprimées par le tableau 167.

	It de Student	Conclusion
T/CHL	3,22	$p < .02$
T/LACT	1,21	N.S.

**Tableau 168** : Analyse de Student sur le poids des foetus de la corne majoritaire.

La seule différence significative ayant pu être mise en évidence se situe entre le lot témoin et le lot traité au chlorure d'aluminium. Le poids des foetus de ce dernier lot est inférieur à ceux du lot témoin. Ce résultat rejoint celui de l'ensemble des foetus.

**\* - Corne minoritaire.**

Le tableau 169 indique les valeurs caractéristiques des poids des foetus de la corne où ils sont les moins nombreux. Comme précédemment, il s'agit de la moyenne de l'ensemble des portées de chaque lot (5 femelles témoins, soient 30 foetus, 5 femelles traitées au chlorure d'aluminium, soient 26 foetus et 6 femelles traitées au lactate d'aluminium, soient 24 foetus).

	Moyenne	Variance	
T	3,404	0,0267	Chlorure d'aluminium 300 mg d'alu/kg/jour
CHL	3,04	0,05	Lactate d'aluminium 400 mg d'alu/kg/jour
LACT	3,245	0,446	

**Tableau 169** : Valeurs caractéristiques des poids des foetus de la corne minoritaire, des groupes témoin, et traité au chlorure et au lactate d'aluminium.

Le tableau 170 nous donne l'analyse statistique des valeurs caractéristiques présentées tableau 169.

		I t de Student		Conclusion	
I	T/CHL	I	2,91	I	P < .02
I	T/LACT	I	0,52	I	N.S.

**Tableau 170** : Analyse statistique (test de Student) des poids des foetus de la corne minoritaire.

**En conclusion,**

Que se soit sur la corne majoritaire ou sur la corne minoritaire, on obtient le même type de conclusion que lorsque l'on considère l'ensemble des foetus des deux cornes. Ce résultat confirme la conclusion concernant les effets du traitement : décalage global des poids de tous les foetus, plutôt qu'impact différentiel sur certains foetus.

#### **g - Pesée des organes.**

Les deux plus gros foetus et les deux plus petits ont été conservés après dissection de la femelle, afin de leur prélever le cerveau et les reins, en particulier, et de peser ces organes.

Le tableau 171 donne les moyennes des poids des cerveaux des deux gros foetus et des deux petits, pour chaque groupe, ainsi que leur variance.

	gros foetus		petits foetus	
	Moyenne	variance	moyenne	variance
T	0,157	0,0000672	0,1484	0,0000741
CHL	0,154	0,0000453	0,137	0,0000498
LACT	0,158	0,000280	0,1473	0,000359

**Tableau 171** : Moyennes des poids (en grammes) des cerveaux des deux plus gros et des deux plus petits foetus pour chaque groupe de traitement. (chlorure d'aluminium : 300 mg d'alu/kg/jour, lactate d'aluminium : 400 mg d'alu/kg/jour).

Le tableau 172 rapporte l'analyse statistique des résultats du tableau 171.

	gros foetus		petits foetus	
	t de Student	Concl.	t de Student	Concl.
T/CHL	0,57	N.S.	2,23	T.10
T/LACT	0,097	N.S.	0,11	N.S.

**Tableau 172** : Analyse statistique (test de Student) des moyennes des poids moyens des cerveaux des deux plus gros et des deux plus petits foetus.

**En conclusion,**

Le poids des cerveaux ne semble pas varier notablement sous l'effet du traitement. Une seule tendance est constatée (poids plus faible des cerveaux des petits foetus traités par chlorure d'aluminium).

Le tableau 173 donne les moyennes pour chaque lot (5 femelles témoins, 5 femelles traitées par chlorure d'aluminium et 6 femelles traitées par lactate d'aluminium) des moyennes pondérales des reins des deux plus gros et des deux plus petits foetus.

		gros foetus		petits foetus	
		Moyenne	Variance	Moyenne	Variance
T		0,0287	0,0000115	0,0257	0,0000039
CHL		0,0259	0,0000167	0,0197	0,0000096
LACT		0,0276	0,0000444	0,0211	0,0000081

**Tableau 173** : Moyennes pondérales (en grammes) des moyennes des poids des reins des deux plus gros et des deux plus petits foetus, pour chaque groupe de traitement. (chlorure d'aluminium : 300 mg d'alu/kg/jour, lactate d'aluminium : 400 mg/kg/jour).

Le tableau 174 présente l'analyse statistique des moyennes exprimées par le tableau 173.

		gros foetus		petit foetus	
		It de Student	Concl.	It de Student	Concl.
T/CHL		1,14	N.S.	3,58	P < .01
T/LACT		0,33	N.S.	2,96	P < .02

**Tableau 174** : Analyse statistique (test de Student) des moyennes pondérales des reins des deux plus gros et des deux plus petits foetus.

En conclusion,

Les poids des reins des gros foetus ne diffèrent pas statistiquement quel que soit le traitement. Par contre, un effet négatif se manifeste au niveau des reins des petits foetus traités par chlorure ou lactate d'aluminium.

Rapport poids cerveau sur poids corporel :

Le tableau 175 nous donne les moyennes de ces rapports pour chaque groupe, c'est-à-dire, des dix plus gros foetus et des dix plus petits foetus du groupe témoin et du groupe traité au chlorure d'aluminium, et des douze plus gros et des douze plus petits foetus du groupe traité au lactate d'aluminium.

		gros foetus		petits foetus	
		Moyenne	Variance	Moyenne	Variance
I	T	I 0,0427	I 0,0000118	I 0,048	I 0,0000225
I	CHL	I 0,0456	I 0,0000136	I 0,0523	I 0,0000296
I	LACT	I 0,0473	I 0,0000437	I 0,054	I 0,000114

Tableau 175 : Moyennes (en grammes) des rapports poids cerveaux/poids corporel, pour les gros et les petits foetus de chaque groupe. (chlorure d'aluminium : 300 mg/kg/jour, lactate d'aluminium : 400 mg/kg/jour).

Le tableau 176 rapporte l'analyse statistique des résultats donnés au tableau 175.

		gros foetus		petits foetus	
	It de Student	Concl.	It de Student	Concl.	
T/CHL	1,82	T.10	1,60	N.S.	
T/LACT	1,98	T.10	1,55	N.S.	

**Tableau 176** : Analyse statistique des moyennes des rapports de poids entre cerveau et corps du foetus.

En conclusion,

Deux tendances ont été trouvées pour les gros foetus : le rapport est plus élevé dans les lots traités. Cette constatation peut être expliquée par le fait qu'au point de vue pondéral, les foetus traités sont nettement inférieurs aux témoins (3,70g, 3,46g et 3,45g respectivement pour les gros foetus témoins, traités au chlorure d'aluminium et au lactate d'aluminium) alors que les cerveaux ont un poids très proche (0,157g, 0,154g et 0,158g respectivement pour les groupes témoin, "chlorure" et "lactate").

On ne retrouve pas de fait équivalent pour les petits foetus.

h - Dosage des protéines dans le cerveau des foetus (un jour avant la naissance).

Le tableau 177 donne les teneurs moyennes en protéines, exprimées en mg/g de cerveau, ainsi que leur variance, pour chaque groupe de traitement. Les dosages sont effectués sur les cerveaux des deux plus petits foetus de 4 femelles témoins, 4 femelles traitées par 300 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de chlorure et 4 femelles traitées par 400 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate; ainsi que sur les deux plus gros foetus de 3 de ces mêmes femelles témoins, 4 femelles traitées au chlorure d'aluminium et 4 femelles traitées au lactate d'aluminium.

		Petits foetus		Gros foetus	
TEM	Moyenne	62,59		63,87	
	Variance	4,41		11,10	
CHL 300 mg	Moyenne	64,54		63,03	
	Variance	60,10		8,64	
LACT 400 mg	Moyenne	63,49		64,79	
	Variance	7,47		4,71	

**Tableau 177** : Teneurs en protéines (mg/g de cerveau) des cerveaux des foetus de chaque lot.

Le tableau 178 nous donne l'analyse statistique des résultats présentés tableau 177 . ( Test de Student sur petits échantillons).

Cette analyse porte sur des comparaisons entre les lots, parmi les petits et parmi les gros foetus.

	Petits foetus		Gros foetus	
	T/CHL	T/LACT	T/CHL	T/LACT
t	0,49	0,52	0,35	0,45
Concl.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

**Tableau 178** : Analyse statistique des teneurs en protéines des cerveaux des deux plus gros et des deux plus petits foetus de chaque femelle pour chaque groupe de traitement.

Le tableau 179 nous donne l'analyse statistique des comparaisons entre gros et petits foetus pour chaque groupe de traitement.

	TEM	CHL	LACT
t	0,63	0,36	0,74
Concl.	N.S.	N.S.	N.S.

**Tableau 179** : Analyse statistique pour chaque lot, entre petits et gros foetus, concernant les teneurs en protéines des cerveaux.

### Conclusion :

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence, en ce qui concerne les teneurs en protéines des cerveaux des foetus prélevés un jour avant leur naissance. il semble donc que ni le traitement par aluminium (sous forme de chlorure ou de lactate), ni la taille des foetus pour le même type de traitement, ne soient en relation avec les taux de protéines du cerveau.

i - Dosage de l'aluminium dans le cerveau et le foie des foetus.

Le tableau 180 donne les teneurs en aluminium du cerveau des foetus, exprimées en  $\mu\text{g}$  d'aluminium/g de cerveau, d'après des dosages effectués sur les deux plus petits et les deux plus gros foetus de 4 femelles témoins, 4 femelles traitées par 400 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate et 4 femelles traitées par 300 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de chlorure.

		I Petits foetus		I Gros foetus	
I	TEM	Moyenne	0,4	0,25	
		Variance	0,07	0,01	
I	LACT 400 mg	Moyenne	0,21	0,26	
		Variance	0	0,02	
I	CHL 300 mg	Moyenne	0,54	0,26	
		Variance	0,07	0	

**Tableau 180** : Teneurs en aluminium ( $\mu\text{g/g}$  de cerveau) des foetus de chaque lot. Moyennes et variances de chaque lot.

Le tableau 181 nous donne l'analyse statistique des résultats présentés tableau 180. (Test de Student pour petits échantillons).

Cette analyse porte sur des comparaisons entre les lots, parmi les petits foetus et parmi les gros.

	Petits foetus		Gros foetus	
	T/LACT	T/CHL	T/LACT	T/CHL
t	1,44	0,75	0,12	0,2
Concl.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

**Tableau 181** : Analyse statistique des teneurs en aluminium des cerveaux de foetus (les plus gros et les plus petits) de chaque groupe de traitement.

Le tableau 182 nous donne l'analyse statistique des comparaisons entre gros et petits foetus pour chaque lot.

	TEM	LACT	CHL
t	1,06	0,71	2,12
Concl.	N.S.	N.S.	T.10

**Tableau 182** : Analyse statistique pour chaque lot entre petits et gros foetus, concernant les teneurs en aluminium des cerveaux.

**Conclusion :**

Cette analyse statistique ne met en évidence aucune différence dans les concentrations en aluminium des cerveaux des animaux : ni le traitement par aluminium (sous forme de chlorure ou de lactate), ni la taille des foetus pour le même type de traitement, ne semblent donc avoir de relation avec ce paramètre.

Le même type de dosage a été effectué sur le foie des mêmes foetus que précédemment. Le tableau 183 nous donne les valeurs moyennes des teneurs en aluminium des foies des foetus de chaque groupe de traitement. Ces valeurs sont exprimées en  $\mu\text{g}$  d'aluminium/g de foie.

		Petits foetus	Gros foetus
TEM	Moyenne	0,26	0,27
	Variance	0,03	0,02
LACT 400 mg	Moyenne	0,35	0,29
	Variance	0,02	0,02
CHL 300 mg	Moyenne	0,26	0,44
	Variance	0,01	0,01

**Tableau 183** : Valeurs moyennes des teneurs en aluminium des foies des foetus de chaque groupe de traitement.

Le tableau 184 nous donne l'analyse statistique des résultats présentés tableau 183 . Cette analyse porte sur des comparaisons entre les lots, parmi les petits foetus et parmi les gros.

		Petits foetus		Gros foetus	
		T/LACT	T/CHL	T/LACT	T/CHL
t		0,80	0	1,20	1,96
Concl.		N.S.	N.S.	N.S.	T.10

**Tableau 184** : Analyse statistique des teneurs en aluminium des foies des foetus (les plus gros et les plus petits) de chaque groupe de traitement.

Le tableau 185 nous donne l'analyse statistique des comparaisons entre gros et petits foetus de chaque lot.

	TEM	LACT	CHL
t	0,089	0,6	2,36
Concl.	N.S.	N.S.	T.10

**Tableau 185** : Analyse statistique pour chaque lot entre petits et gros foetus, concernant les teneurs en aluminium des cerveaux.

**Conclusion :**

Cette analyse conduit à la même conclusion que celle des teneurs en aluminium des cerveaux : ni le traitement par aluminium ni la taille des foetus pour le même type de traitement, ne semblent pas avoir de relation avec ce paramètre.

# ANNEXES

A N N E X E 1

Comportement maternel des rates de la première série expérimentale  
(traitement par 0, 160 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de  
chlorure, pendant la gestation, du 8ème jour jusqu'à parturition).

1 - Construction du nid.

a - Poids de coton utilisé.

Le nid a tout d'abord comme fonction, l'isolement des jeunes de l'environnement extérieur, en particulier au niveau des écarts de température. La masse de matériau utilisé est donc un facteur important de qualité du nid. Les poids de coton utilisé par les femelles des différents lots sont représentés tableau 186.

	I jour 2	I jour 5	I jour 9
I Témoins	I 15,84	I 13,75	I 13,37
I 160	I 14,50	I 13,75	I 11,91
I 200	I 13,81	I 12	I 12,75
I F	I $F_{34}^2 = 0,3$	I $F_{31}^2 = 0,167$	I $F_{34}^2 = 0,09$
I Concl.	I N.S.	I N.S.	I N.S.

**Tableau 186** : Analyse statistique (A.N.O.V.A.) sur les moyennes de poids de coton (en grammes) utilisé pour la construction du nid.

Il s'agit du coton utilisé par les femelles depuis la veille, pour confectionner leur nid, entre les jours 2 et 3, 5 et 6, 9 et 10. L'analyse statistique met en évidence l'homogénéité des trois lots de femelles.

b - Structure du nid.

Le rat (même d'élevage de laboratoire) est capable de construire un nid "sophistiqué" avec plancher, mur circulaire et toit. La structure du nid est donc, au même titre que la quantité brute de coton utilisé un paramètre important. Le tableau 187 donne les médianes des notes attribuées aux femelles des différents lots selon une échelle de 1 à 5.

	MÉDIANE DES NOTES DES NIDS					
	jour 2	jour 5	jour 9	jour 2	jour 5	jour 9
I Témoins	4	4	3,4			
I 160	4	4	3			
I 200	4	4	2			

**Tableau 187** : Médianes des notes attribuée aux femelles des trois groupes de traitement, pour la construction des nids.

L'analyse statistique de ces résultats nous donne un  $X^2$  global de 0,15 et montre l'homogénéité des trois lots. Cependant, ces résultats vont dans le même sens que l'évolution décrite antérieurement par DEVITERNE (1981), c'est-à-dire, une amélioration du sondage I au sondage II (entraînement) et une forte diminution vers le dixième jour (déclin de l'intérêt de la femelle envers ses jeunes).

2 - Ramassage des jeunes.

Le tableau 188 présente l'analyse statistique des résultats obtenus.

			LATENCE 1er CONTACT	INTERVALLE ENTRE 1er ET 5ème JEUNES
JOUR 2	H K.W.		1,31	1,28
	Concl.		N.S.	N.S.
JOUR 5	H K.W.		6,09	0,58
	Concl.		p < .05	N.S.
JOUR 9	H K.W.		3,94	0,84
	Concl.		N.S.	N.S.

**Tableau 188** : Analyse statistique (Kruskal et Wallis) sur les temps de ramassage des jeunes.

L'analyse statistique montre une homogénéité entre les femelles des trois lots, mise à part au jour 2, où il y a une hétérogénéité d'ensemble pour la latence de ramassage du premier jeune. Cependant, celle-ci informe plus sur les capacités d'exploration et sur la rapidité de réaction de déclenchement du ramassage, que sur le ramassage même des jeunes. Nous n'en tiendrons donc pas compte.

### 3 - Présence avec les jeunes .

Le tableau 189 donne les moyennes en secondes des temps de présence de la mère avec les jeunes. Un test de Kruskal et Wallis a été effectué sur ces résultats.

	J2		J5		J9				
	TEM	160	200	TEM	160	200	TEM	160	200
Moyenne	441,69	455,36	434,66	329,84	340,3	349,18	263,54	258,57	278,99
%	61,34	63,24	60,37	45,81	47,26	48,49	36,60	35,91	38,75
H K.W.	0,25		0,42		0,897				
Concl.	N.S.		N.S.		N.S.				

**Tableau 189** : Analyse statistique (test de Kruskal et Wallis) sur les moyennes de temps (en secondes) passé par les femelles au nid, sur 12 heures. Les % sont calculés sur les 12 heures.

L'analyse statistique montre une homogénéité d'ensemble entre les trois lots de femelles. Le temps passé auprès des jeunes est statistiquement le même quel que soit le groupe de traitement.

#### CONCLUSION :

La quantification des paramètres du comportement maternel montre une homogénéité entre le lot témoin et les lots traités, autant pour la quantité de coton utilisé pour confectionner un nid que pour la structure même de ce nid. Enfin, le temps passé avec les jeunes est statistiquement le même pour les trois lots.

Ces différents paramètres ne constituent pas, par conséquent, un handicap de base pour le développement des jeunes.

A N N E X E 2

Ouverture des yeux des jeunes rats issus des femelles traitées pendant la gestation (0, 160 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de chlorure, du huitième jour de gestation jusqu'à parturition).

Le tableau 190 nous donne l'âge moyen d'apparition de l'ouverture des yeux des jeunes rats de la première série expérimentale.

	Age moyen	Variance
I TEM	13,53	0,301
I 160	13,98	0,430
I 200	13,67	0,219
I F global	$F_{321}^2 = 1,67$	
I Concl.		N.S.

**Tableau 190** : Analyse statistique (A.N.O.V.A.) sur l'âge d'apparition de l'ouverture des yeux des jeunes rats.

A partir du jour 14, on observe chez les jeunes rats l'ouverture des yeux. L'âge moyen de l'apparition de l'ouverture des yeux ne diffère pas significativement entre les trois lots de jeunes. Par rapport aux témoins, il n'y a donc pas de retard constaté chez les jeunes issus des femelles traitées.

### ANNEXE 3

#### Dosage de l'aluminium dans le plasma sanguin de rats âgés de 15 jours, traités par gavage du jour 5 au jour 14 de la vie post-natale, par 0, 100 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate.

La technique utilisée est la même que celle utilisée et décrite précédemment pour les dosages d'aluminium dans les homogénats de foies et de cerveaux de rats, un jour avant leur naissance, issus de femelles également traitées pendant la gestation. Cependant, des différences de méthode s'imposent, lorsqu'il s'agit d'effectuer ces dosages sur des plasmas sanguins.

Il faut environ 30 ml de plasma sanguin pour constituer une gamme étalon standard. Cependant, nous ne pouvions fournir une telle quantité de plasma sanguin de Rat au Laboratoire de Chimie de Monsieur le Professeur BURNEL. Nous avons donc admis l'équivalence entre plasma humain et plasma de Rat, en ce qui concerne le dosage d'aluminium. Par conséquent, l'étalonnage a été effectué avec du plasma humain provenant du Centre Régional de Transfusion sanguine, comme le fait habituellement le Laboratoire de Chimie pour le dosage de l'aluminium chez les Hémodialysés.

#### Détermination de la concentration normale d'aluminium du plasma humain.

Le point bas est obtenu par mélange de liquide physiologique, de triton et de chlorure de césium, le point haut (500 µg d'aluminium/l), par mélange de liquide physiologique, de chlorure de césium, de triton et de chlorure d'aluminium.

Un ml de plasma humain est traité de la même façon que le liquide physiologique, et l'on trouve par rapport à l'étalonnage au liquide physiologique, une concentration a.

De même, un ml de plasma surchargé à 500  $\mu\text{g}$  d'aluminium/l donne par rapport au même étalonnage, une concentration  $b$ .

La différence  $b - a$  devrait être de 500  $\mu\text{g}$  d'aluminium/l. En fait, cette différence est généralement différente de 500  $\mu\text{g}$ /l, car il existe un "recovery" dû à la différence d'excitation de l'aluminium dans les deux matrices (liquide physiologique et plasma). Le "recovery" correspond à  $\frac{b - a}{500} = r$ .

La valeur du plasma normal sera donc égale à  $\frac{a}{r}$ .

Nous étalonnons ensuite définitivement avec du plasma traité dans les mêmes conditions que précédemment : pour le plasma normal, nous affichons  $\frac{a}{r}$  en tant que point bas et  $\frac{a}{r} + 500$  pour le point haut.

Par des plasmas contenant des concentrations connues d'aluminium, nous vérifions l'exactitude de la méthode.

### RESULTATS :

Le tableau 191 nous donne les moyennes des concentrations en aluminium sanguin de 4 rats témoins, 4 rats traités par gavage à 100 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate et 4 rats traités par gavage à 200 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate. Ces 12 rats sont âgés de 15 jours, si l'on considère que leur jour de naissance est le jour 0.

I	Groupe de	I	Concentration	I
I	Traitement	I	en Al sanguin	I
I	Témoins	I	4	I
I	100	I	16	I
I	200	I	60	I

**Tableau 191** : Concentrations en aluminium du plasma sanguin de rats de 15 jours, traités par 0, 100 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate. Ces concentrations sont exprimées en  $\mu\text{g}/\text{l}$ .

Ces résultats sont donnés uniquement à titre indicatif, car ces dosages ont été faits sur un nombre de rats insuffisant pour pouvoir conclure par un test statistique. Toutefois, on peut admettre une tendance à l'augmentation des concentrations, en fonction des doses d'aluminium administrées par gavage.

#### A N N E X E 4

Détection des éléments chimiques dans les cellules épithéliales d'intestin de foetus de rats, prélevés un jour avant la naissance, issus de femelles traitées pendant la gestation, du jour 1 à la parturition, par 0 mg d'aluminium, par 300 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure ou par 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate.\*

L'appareil utilisé pour détecter les éléments chimiques est un spectromètre de rayons X à sélection d'énergie : spectromètre P.G.T. , monté sur microscope électronique à balayage (MEB) Cambridge 250.

Les échantillons testés sont des fragments proximaux d'intestin, d'environ un centimètre, ouverts et desséchés sous vide, en présence de gel de silice. Ils sont ensuite montés sur portoirs de cuivre ou de laiton. Chaque pièce est transférée dans la colonne du microscope et la détection sur l'échantillon est de  $120 \mu\text{m}^2$  et la profondeur est de  $2 \mu\text{m}$ . Cette métallisation se fait au carbone, car son spectre n'interfère pas avec celui des autres éléments détectés dans les cellules épithéliales intestinales. Dans le cas d'une microanalyse sur échantillons biologiques, la métallisation à l'or ou à l'or palladium n'est pas souhaitable, parce que le spectre de ces éléments masque celui du P., du S. et du Cl. L'or et l'or palladium sont utilisés pour faire des observations morphologiques de surface, car les grains de ces deux métaux sont très fins et permettent une très bonne définition photographique. Dans cette expérimentation, on s'intéressera aux éléments suivants : K, Al, P, S, Cl, Ca, Fe, Cu et Zn).

\* - J.M. KELLER - Laboratoire de Biologie Cellulaire du Développement.  
Université de Nancy I.

L'appareillage fournit les pics graphiques correspondant à chaque élément et dont l'importance est fonction de la quantité présente dans l'échantillon (l'ensemble des pics constitue le spectre de l'échantillon sur lequel la localisation d'un pic est spécifique d'un élément chimique). L'ordinateur, couplé à l'appareillage, fournit les résultats sous forme de pourcentages correspondant à la quantité relative de chaque élément chimique par rapport à l'ensemble des éléments qui nous intéressent, la somme des pourcentages étant égale à 100%.

Si cette quantification est une approche qui permet de détecter la présence d'un élément, il faut cependant considérer que la sensibilité de la détection des éléments est non fiable au dessous de 5% et donc que le pourcentage correspondant à un élément présent en faible quantité, peut être biaisé.

Techniquement, on considère comme deux paramètres fixes, l'ampérage (600 pA) et le nombre de coups de comptage (1000 coups). En fonction de ces paramètres, on peut déterminer le temps de comptage pour 1000 coups. Ce temps donne l'amplitude de minéralisation des tissus. Plus le temps de comptage est long, moins les tissus sont minéralisés. On représente habituellement les nombres de coups par minute ( $\frac{\text{nb cps} \times 60}{\text{tps}}$ ) en fonction

du traitement (témoin, chlorure d'aluminium, lactate d'aluminium). Ceci permet d'obtenir des courbes évoluant dans le même sens que la minéralisation des échantillons.

### Résultats :

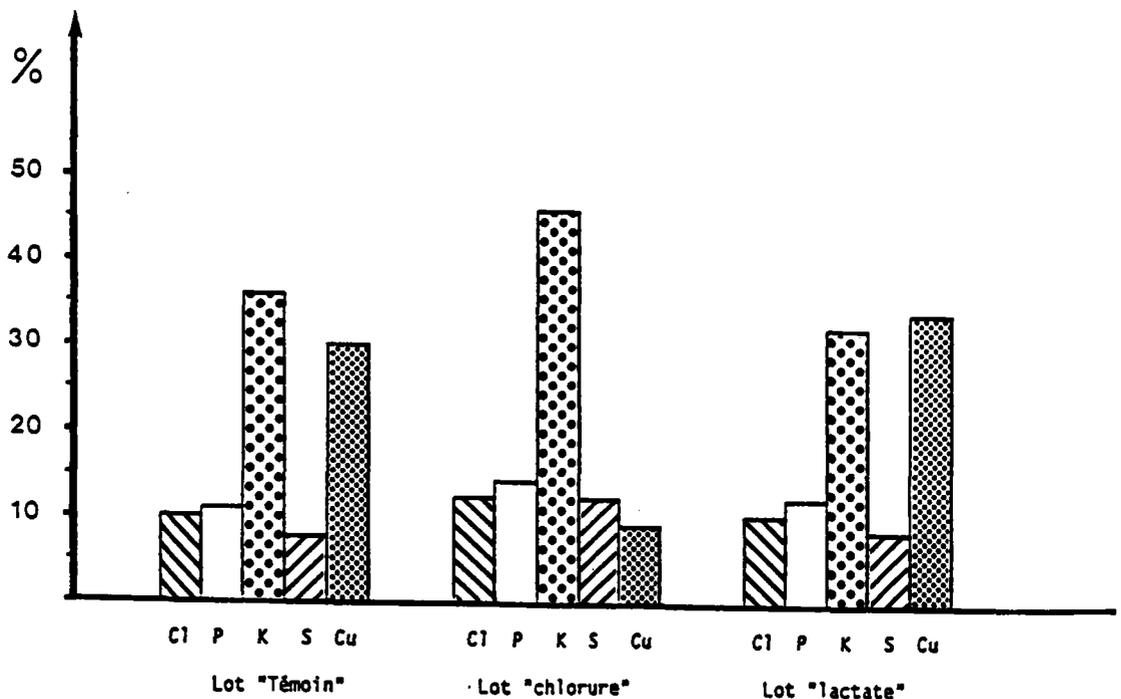
Le tableau 192 donne, en pourcentages (sur un total de 100%), la quantité relative de chaque élément choisi. Il s'agit pour chaque groupe de traitement (témoin, 300 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure; 400 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate), des moyennes de l'ensemble des échantillons (5 pour le lot témoin, 2 pour le lot "lactate" et 4 pour le lot "chlorure") pour chaque élément.

	I	Témoïn	I	"chlorure"	I	"lactate"	I
Zn	I	2,50	I	2,34	I	1,55	I
K	I	36,208	I	46,29	I	31,75	I
Al	I	0,02	I	0,09	I	0,01	I
P	I	10,75	I	13,88	I	11,50	I
S	I	7,34	I	12,20	I	7,89	I
Cl	I	9,86	I	11,86	I	9,96	I
Ca	I	2,34	I	2,74	I	2,15	I
Fe	I	0,85	I	1,34	I	0,41	I
Cu	I	30,10	I	9,22	I	34,76	I

**Tableau 192** : Quantité relative de chaque élément sur l'ensemble des éléments choisis (moyennes des échantillons, en %, pour chaque groupe de traitement).

La lecture du tableau 192 nous permet de constater d'un point de vue qualitatif, une disparité des quantités relatives de l'élément cuivre, allant dans le sens d'une réduction pour le groupe "chlorure".

La figure 39 représente sous forme d'histogrammes, les quantités relatives des éléments K, P, S, Cl et Cu.



**Figure 39** : Quantité relative moyenne des éléments Cl, P, K, S et Cu dans chaque lot d'origine des échantillons (témoïn, "chlorure" et "lactate").

Le tableau 193 donne les temps de minéralisation des tissus des différents groupes de traitement.

Groupe de traitement	Temps de minéralisation
Témoin	166
Chlorure	200,5
Lactate	205

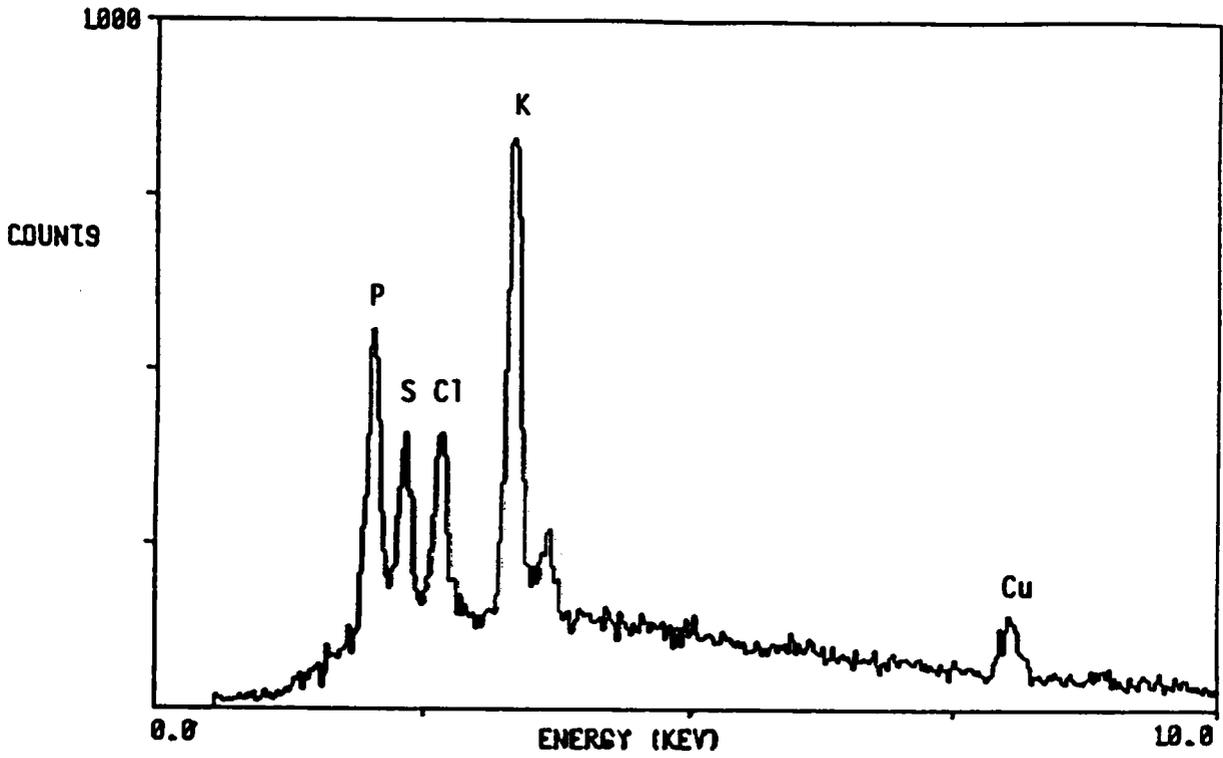
**Tableau 193** : Temps de minéralisation (en secondes) des échantillons des trois groupes de traitement.

Les effectifs étant faibles, il ne nous a pas semblé pertinent d'effectuer une analyse statistique de ces résultats, ni de représenter graphiquement le nombre de coups par minute. Toutefois, les minéralisations des tissus des différents lots semblent proches, avec peut-être une tendance à la supériorité pour le lot témoin.

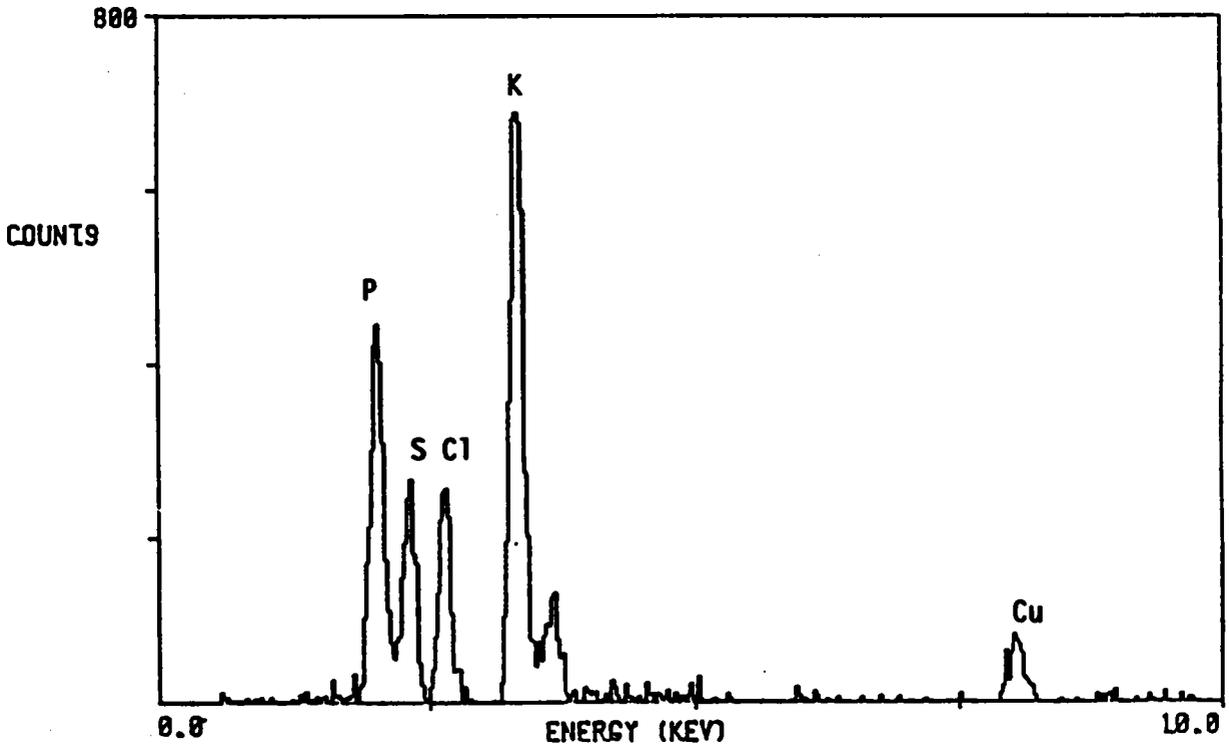
Il est évident que les quelques résultats déjà décrits dans cette annexe nous permettent d'affirmer l'intérêt que représenterait une expérimentation de même nature avec des effectifs plus conséquents, qui permettraient en outre, d'enrichir le protocole et de vérifier, par exemple, l'existence éventuelle de différence de minéralisation entre gros et petits foetus. Il faudrait en effet, vérifier si le taux de minéralisation des foetus à faible poids, n'est pas supérieur à celui des autres, ce qui, dans ce cas, pourrait traduire une compensation d'éventuels problèmes physiologiques ou métaboliques.

A titre d'exemple, le spectre d'un échantillon provenant d'un foetus du lot témoin, est représenté figure 40, sous deux aspects : le spectre du haut est sa véritable représentation, celui du bas est le même spectre, dont on a enlevé le bruit de fond, pour que l'ordinateur prenne uniquement en compte les pics significatifs du spectre.

S11-TP-15KV-185S-2.8K-600PA



S11-TP-15KV-185S-2.8K-600PA



**Figure 40** : Exemple de spectre d'un échantillon "témoin".  
Sur la figure du bas, le bruit de fond a été enlevé.

**DISCUSSION**  
**CONCLUSION**

#### IV - DISCUSSION - CONCLUSION .

Au début de ce travail, le problème des rapports entre l'Homme et l'aluminium se présentait de la façon suivante :

L'aluminium est extrêmement répandu dans l'environnement humain.

- . Il représente l'élément le plus abondant après l'oxygène et le silicium, ce qui lui confère la première place parmi les éléments métalliques.

- . On le retrouve dispersé dans l'atmosphère sous forme de microcristaux ou de poussières en suspension, provenant de l'alumine, conséquente à une pollution d'usine de traitement.

- . La solubilité des sels d'aluminium est pH dépendante et la concentration de l'aluminium dans les eaux croît en fonction de la diminution du pH. L'aluminium peut également s'y trouver sous forme de micropoussières d'argile en suspension. Par ailleurs, le traitement des eaux, par adjonction d'un sel d'aluminium ayant pour fonction, l'élimination des substances colloïdales, peut également induire un relargage d'aluminium dans l'eau.

- . Ses remarquables propriétés physiques en font un élément très utilisé par les industriels et remplace de plus en plus d'autres métaux, en particulier le fer. On le retrouve dans notre environnement direct, dans les emballages alimentaires, dans la fabrication de divers objets, en particulier les ustensiles de cuisine, dans l'environnement des usines de traitement ou dans les médicaments.

Les voies de pénétration dans l'organisme humain sont multiples.

- . Pénétration par voie cutanée : l'aluminium peut entrer dans la composition de certains produits de beauté, comme les déodorants et les cosmétiques, mais cette voie de pénétration reste encore très controversée, car il semble que la peau joue le rôle d'une barrière efficace.

- . Pénétration par voie pulmonaire : outre la présence naturelle d'aluminium dans l'atmosphère, sa concentration peut être anormalement augmentée par pollution.

- . Pénétration par voie digestive : c'est la plus importante. L'aluminium se retrouve dans les aliments, l'eau de boisson, mais la quantité absorbée reste faible. Toutefois, elle peut être largement accrue par absorption de médicaments contenant de l'aluminium sous différentes formes (antiacides, gels d'alumine servant à lutter contre l'hyperphosphatémie des Insuffisants Rénaux, ...). L'absorption intestinale se ferait par un transport actif, selon un mode de compétition entre l'aluminium et le calcium, ou par une diffusion passive. Chez les enfants en bas âge, il a été montré que l'absorption aluminique était supérieure à celle des adultes, en particulier, en raison

de l'immaturation de la barrière gastrointestinale.

. Autres voies de pénétration : l'eau des bains d'hémodialyse dans le cas de l'insuffisance rénale, à l'inconvénient de faire passer de l'aluminium dans le sang des malades. L'absorption de l'aluminium peut également se faire lors de séances de dialyse péritonéale.

Toutefois, jusqu'en 1972 (et malgré l'étude de McLAUGHLIN en 1962, d'un homme atteint d'une fibrose pulmonaire due à l'aluminium), l'aluminium a toujours été considéré comme inoffensif. Par la suite, un grand nombre de travaux, et notamment des descriptions cliniques de malades atteints d'encéphalopathie, ont remis en cause cette certitude. Ce sont ALFREY et ses collaborateurs, en 1972, qui ont décrit les premiers, les symptômes d'encéphalopathie rencontrée chez des patients dialysés atteints depuis au moins quarante-huit mois.

La publication de ces travaux a eu comme conséquence d'attirer l'attention des Toxicologues sur la genèse d'un certain nombre de troubles.

L'aluminium peut être à l'origine d'une toxicité en rapport avec sa localisation dans l'organisme :

. Normalement, les taux d'aluminium trouvés dans les organismes humains sont faibles. Il existe cependant, une affinité certaine pour les poumons, le foie, les os et le cerveau.

. En cas d'intoxication, les taux d'aluminium peuvent dépasser un seuil critique, entraînant des troubles divers, comme par exemple, une perturbation de la minéralisation osseuse, une anémie microcytaire, des fibroses pulmonaires, une dégénération fonctionnelle sévère des hépatocytes, des dépôts dans les cellules rénales et cardiaques, trop volumineux pour permettre la survie de ces cellules, et provoquant dans le dernier cas, une cardiomyoclonie mortelle.

Mais surtout, un grand nombre de travaux ont démontré que l'aluminium est un puissant toxique du système nerveux central.

. Il existe une compétition possible entre l'aluminium et le magnésium associé à l'ATP, induisant une inhibition de l'héxokinase du cerveau. De même, l'aluminium inhibe l'activité de la phosphodiesterase, en se fixant et en modifiant la configuration spatiale de la calmoduline. L'aluminium pourrait également avoir un effet sur les enképhalines.

. L'aluminium est susceptible d'intervenir dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Dans la description des troubles provoqués par l'apparition de cette maladie, il faut noter en particulier, l'apparition des dégénération neurofibrillaires et des plaques séniles, ainsi qu'une inhibition de l'activité de la ChAT et de l'AchE. Toutefois, certains

auteurs ont démontré l'absence de relation entre les teneurs élevées d'aluminium dans le cerveau et la maladie d'Alzheimer. Cependant, l'aluminium et les neurofibrilles sont localisés dans les mêmes neurones, l'aluminium est lié à la chromatine et forme des complexes avec l'ADN et donc, en modifie sa structure et sa fonction. L'aluminium agit sur le cytosquelette et peut provoquer l'apparition d'une dégénération neurofibrillaire, et enfin, l'aluminium se concentre dans la partie centrale des plaques séniles (qu'elles soient d'origine Alzheimer ou non).

. On peut induire expérimentalement chez l'animal, des figures pathologiques analogues à celle de la maladie d'Alzheimer (dégénérescence neurofibrillaire et plaques séniles). Il se pourrait donc, qu'une intoxication cumulative par aluminium soit à la base d'une évolution vers la maladie d'Alzheimer.

. Il faut néanmoins signaler que cette hypothèse d'une responsabilité possible de l'aluminium dans la genèse de la maladie d'Alzheimer, n'est pas exclusive; d'autres hypothèses ont été proposées par les auteurs, à savoir une hypothèse génétique encore controversée à l'heure actuelle, une hypothèse virale, une hypothèse basée sur une malnutrition et une hypothèse basée sur un mauvais fonctionnement de la barrière hémocéphalique, entraînant une accumulation de produits toxiques dans le système nerveux central.

L'étude de ces données bibliographiques nous a conduit à la mise en forme d'un protocole expérimental.

. L'analyse bibliographique relative à l'impact de l'aluminium sur l'organisme, nous permet de constater la quasi absence de travaux basés sur des conditions normales d'intoxication. La plupart d'entre eux sont des descriptions cliniques d'organismes humains exposés de façon anormale à cet élément.

. Deux aspects sont particulièrement négligés : l'aspect ontogénétique et le problème d'une intoxication prénatale par le biais d'une intoxication maternelle.

. Ces conditions nous ont conduit à envisager des intoxications précoces chez le Rat, soit prénatales (in utero), soit postnatales (avant le sevrage). Ceci nous permet d'étudier divers aspects de tératogenèse comportementale et de toxicité précoce.

En effet, la plupart des travaux disponibles dans la littérature, ne concernent que des intoxications d'animaux adultes. Ceux effectués sur les jeunes in utero, sont susceptibles d'être critiqués, dans la mesure où les doses utilisées sont drastiques (BENETT et Coll., 1975) et un grand nombre de mères intoxiquées meurent, ou les jeunes issus des mères survivantes, présentent des désordres d'ordre tératologique et perdent ainsi beaucoup d'intérêt, en particulier pour une étude comportementale.

## Etude d'une intoxication prénatale .

### 1 - Conditions expérimentales d'intoxication .

En ce qui concerne nos travaux, la taille des portées à la naissance ne varie pas, quelque soit le groupe de traitement. Nous ne sommes donc pas dans des conditions tératologiques. Les doses choisies l'ont été après consultations de travaux sur des rats mâles adultes ou sur des femelles en gestation. Citons en particulier, les travaux de ONDREICKA et Coll. (1966) qui ont intoxiqué des rats de 250 grammes par 2835 ppm d'aluminium (ce qui représente 250 mg d'aluminium/kg/jour) et DOMINGO et Coll. (1987) qui ont utilisé des doses de 180, 360 et 720 mg de nitrate d'aluminium/kg/jour.

De plus, nous avons voulu étudier les effets d'intoxications sur un éventail de doses, allant de 0 à 300 ou 400 mg d'aluminium/kg/jour, des doses de 328 mg étant parfois rencontrées chez des enfants insuffisants rénaux, recevant des gels d'aluminium (ANDREOLI et Coll., 1984).

Nous avons également tenté de limiter le plus possible les facteurs de stress, liés au mode d'administration du produit toxique. Ces facteurs sont en effet connus pour influencer le développement neuro-moteur et comportemental des jeunes rats issus des femelles stressées, et les retards éventuellement constatés ne seraient donc plus uniquement dus à l'aluminium, mais à l'interaction (toxique x stress). ROYER et Coll. (1979) montrent que les jeunes de femelles à qui on administre pendant la gestation, de l'eau par gavage biquotidien, présentent un retard de développement (pondéral et neuromoteur). Certaines études sur l'aluminium utilisent néanmoins cette technique. DOMINGO et Coll. (1987) ont traité des femelles du quatorzième jour de gestation au vingt et unième jour de lactation. Cependant, on peut se demander si les effets négatifs observés (pondéral et de croissance en particulier), sont uniquement dus à la toxicité de la substance utilisée.

Pour les mêmes raisons, nous avons rejeté l'intoxication par I.P., car si cette méthode peut être précise sur un rat dans des conditions normales, les risques sont augmentés lorsqu'il s'agit d'une femelle en gestation (stress, imprécision accrue de l'emplacement de l'injection).

L'administration du sel d'aluminium dans l'eau de boisson s'est révélée impossible, car, comme l'on montré nos expérimentations préliminaires, les rates attendent d'avoir le biberon d'eau normale, en remplacement du biberon contenant la dose d'aluminium à ingérer pour la journée, pour boire.

Certains auteurs, comme MARQUIS (1982) n'offrent en permanence à la femelle que le biberon contenant de l'aluminium en solution, mais ils constatent que la consommation d'eau diminue, ce qui peut entraîner des problèmes de déshydratation et éventuellement, de stress. D'autre part, le contrôle quantitatif des doses d'aluminium réellement ingérées quotidiennement par un tel procédé, n'est pas simple, car la quantité d'eau consommée quotidiennement varie et il n'est pas certain que l'aluminium reste en solution homogène dans l'eau de boisson (il y a un gradient de concentration dû à la gravité,

la solution consommée par l'animal est plus concentrée que sa valeur théorique).

La méthode retenue pour nos intoxications prénatales, semble être la moins stressante et néanmoins reste assez précise. Le défaut d'adéquation entre la dose nominale et la dose réellement ingérée a deux sources possibles :

- Une perte d'aliment dans la cage, difficilement quantifiable, mais que des observations de détail montrent être faible relativement à la quantité ingérée.

- La variation quotidienne de la nourriture ingérée par la femelle. Cette deuxième variable a été autant que possible maîtrisée par la technique décrite au chapitre "Matériel et méthode", et l'évaluation quotidienne des doses ingérées mènent à une quantification de la différence entre dose théorique et dose réelle.

Le seul biais qui aurait pu intervenir ici, est la coprophagie des jeunes, vis-à-vis des crottes de la mère. Ce facteur ne semble pas devoir être pris en compte, puisque ce phénomène ne débute que vers le quatorzième - quinzième jour. Le relargage de l'aluminium par les fèces, par simple transit, est sans doute achevé depuis longtemps à cette date, le traitement des femelles s'arrête à la parturition. D'autre part, les femelles ne présentent pas d'insuffisance rénale, par conséquent, l'élimination de l'aluminium s'est également effectué par voie urinaire. La quantité d'aluminium devant se trouver dans les fèces vers le quatorzième jour de lactation, doit être négligeable. Toutefois, il serait intéressant d'effectuer des dosages d'aluminium dans les fèces maternelles pour confirmer cette hypothèse.

En fait, les différences significatives observées au niveau de la mortalité postnatale, du poids et du développement neuro-moteur des jeunes, disparaissent après le neuvième jour de vie postnatale. Or, les jeunes rats ne sont coprophages que vers le quatorzième jour, donc, bien après la stabilisation des paramètres. Par conséquent, les différences constatées au niveau des paramètres envisagés, sont certainement dues au seul traitement de la femelle.

Un facteur supplémentaire influençant le développement des jeunes, est la qualité du comportement maternel (DEVITERNE et Coll., 1983) : bonne mère/mauvaise mère. Donc, on peut légitimement se demander si la femelle ayant à s'occuper d'une portée traitée, dont nous avons constaté le retard de développement, a un comportement maternel équivalent à celui d'une femelle ayant à s'occuper d'une portée témoin, à développement normal. En effet, le comportement maternel d'une femelle envers ses jeunes, est stimulé par le comportement même de ces jeunes, et si celui-ci est modifié par l'aluminium, il se pourrait qu'un certain nombre de facteurs intervenant dans le comportement maternel soit affecté.

Trois paramètres ont été étudiés aux doses 0, 160 et 200 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de chlorure : la construction du nid, la présence de la femelle avec ses jeunes, le retrieving. Ces trois facteurs ne semblent pas être modifiés par le traitement à l'aluminium.

## 2 - Taille des portées à la naissance.

L'aluminium, sous forme de chlorure ou de lactate, et aux doses testées, ne semble pas avoir d'impact significatif sur les tailles des portées à leur naissance. Ceci se vérifie tant dans les deux cas où on a laissé les portées naître à terme que dans les expérimentations complémentaires portant sur les foetus prélevés en fin de gestation, en vue de diverses analyses.

Ceci montre que les effets de l'intoxication prénatale par l'aluminium chez les Rats, sont différents de ceux constatés chez la Souris : CRANMER et Coll. (1986) constatent en effet, que dans cette espèce, l'intoxication induit des résorptions de foetus et une réduction significative de la taille des portées à la naissance. Par contre, les jeunes nés de souris intoxiquées, ont un poids équivalent à celui des témoins. Dans nos expérimentations, on constate une réduction du poids des jeunes au jour 1 (le lendemain de la naissance) à partir de certaines doses (160 mg d'aluminium/kg/jour pour le chlorure d'aluminium et 400 mg/kg/jour pour le lactate d'aluminium).

Il faut tout d'abord déterminer si ce retard pondéral a une origine post ou prénatale. La pesée des foetus avant leur naissance (études complémentaires) montre l'origine prénatale de ce retard. Il reste à savoir s'il est primaire (dû à une action directe de l'aluminium sur les jeunes in utero) et/ou secondaire (dû à une action initiale du toxique sur les femelles).

La première hypothèse à vérifier est celle d'une éventuelle réduction de la prise alimentaire des femelles traitées qui induirait une sous-alimentation prénatale des jeunes. Cette hypothèse semble devoir être exclue, car :

- on ne constate une réduction de la prise alimentaire des femelles qu'en fin de gestation, que pour certaines doses élevées (300 mg/kg/jour, d'aluminium sous forme de chlorure) et une réduction du poids des femelles en fin de gestation que pour la dose 400 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate. Or, les réductions pondérales des jeunes sont constatées dès la dose 160 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de chlorure.

- Pour le lot 400 mg/kg/jour d'aluminium sous forme de lactate, on constate une diminution de 16,3% du poids des jeunes au jour 1, alors que les femelles ne montrent pas de réduction de la prise alimentaire durant toute la gestation.

Il faut néanmoins signaler que ces résultats sont contradictoires avec ceux de ONDREICKA et Coll. (1966) qui observent une réduction de la prise alimentaire de rats mâles adultes intoxiqués par 250 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de chlorure, incorporés dans l'alimentation.

L'action prénatale de l'aluminium semble donc bien être due à une action directe du toxique sur le développement du foetus. A ce sujet, plusieurs hypothèses explicatives peuvent être posées :

- Impact de l'aluminium au niveau placentaire : l'aluminium pourrait avoir vis-à-vis du zinc, le même effet que le cadmium. On sait que le cadmium bloque le transfert du zinc, de la mère vers le jeune (SAMARAWICKRAMA et WEBB, 1979). Or, le déficit en zinc réduit l'incorporation de la thymidine dans l'ADN, donc, dans la synthèse protéique et par conséquent, dans le développement du jeune. La carence en zinc est un facteur de régression du développement (ECKERT

et HURLEY, 1977). Des taux inadéquats de zinc pendant le développement prénatal, peuvent avoir des conséquences tératologiques importantes, accompagnées par des malformations au niveau du cerveau de 47% des foetus observés par HURLEY et SHRADER (1972), cités par FORSMIRE et Coll. (1975). Cependant, si ce phénomène de déficience en zinc doit être évoqué, il n'a pu jouer qu'un rôle limité dans notre cas, puisque nous n'avons pas observé de tératologie.

D'autre part, WENK et STEMMER (1983) montrent que chez le Rat adulte, un régime alimentaire déficient en zinc, dans le cadre d'une intoxication par aluminium, augmente l'accumulation de l'aluminium dans le cerveau (cortex frontolatéral et hippocampe).

HALAS et SANDSTEAD (1975) ont montré qu'une déficience prénatale en zinc, a des conséquences à long terme dans le domaine comportemental. L'adaptation de l'animal à des situations d'évitement est moins bonne.

Signalons enfin, que notre étude de détection de métaux (annexe 4) a permis de montrer une chute du taux de zinc dans la paroi intestinale, chez les foetus prélevés au vingtième jour de gestation, issus de femelles traitées par 400 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de lactate. Or, c'est à cette dose que l'on constate la diminution de poids des jeunes par rapport aux témoins .

- le Zinc est susceptible d'intervenir en ce qui concerne le déficit pondéral des jeunes, d'une autre façon. ZUMKLEY et Coll. (1979) montrent que chez des patients atteints d'encéphalopathie et en dialyse, on constate une augmentation du taux d'aluminium dans leur sang et simultanément, une diminution du taux de zinc. Il serait donc nécessaire dans une étude ultérieure, de vérifier les taux plasmatiques de zinc des femelles en gestation, au cas où une augmentation de l'aluminium plasmatique due au traitement, serait corrélée à une diminution du taux plasmatique du zinc. En dehors de tout mauvais fonctionnement placentaire, ceci impliquerait une déficience en zinc pour les jeunes in utero, entraînant ainsi, des problèmes de synthèses protéiques envisagés précédemment. Cette hypothèse n'est naturellement pas exclusive de la précédente.

- l'aluminium se fixe sur la chromatine du cerveau : la localisation intracellulaire de l'aluminium est la chromatine nucléaire, et il a été montré que l'aluminium est associé avec le noyau cellulaire, à la fois dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (CRAPPER et De BONI, 1977 et PERL et BRODY, 1979; cités par De BONI et McLACHLAN, 1980) et dans les cas d'encéphalopathie induite expérimentalement par traitement par aluminium chez l'animal (De BONI et Coll., 1974 et De BONI et Coll., 1976; cités par De BONI et McLACHLAN, 1980). De plus, les expériences récentes utilisant des sondes génétiques, ont montré que l'aluminium fixé sur la chromatine, interagit fonctionnellement et endommage l'ADN (De BONI et Coll., 1980; cités par De BONI et McLACHLAN, 1980). Des travaux employant des dénaturations thermiques et des techniques voisines, ont également établi in vitro que l'aluminium interagit avec l'ADN, d'une manière complexe, dépendante en partie, d'interactions avec des molécules d'eau, et en partie également, du pH et de la concentration.

### 3 - Mortalité et poids des jeunes.

La mortalité des jeunes rats issus des femelles traitées, se fait sentir dans la première période de la vie postnatale. Elle se stabilise à environ neuf jours. Toutefois, en ce qui concerne ce paramètre, le chlorure d'aluminium paraît plus toxique que le lactate d'aluminium. En effet si l'aluminium sous forme de chlorure agit dès la dose 160 mg/kg/jour, il faut une dose plus élevée que 200 mg d'aluminium/kg/jour sous forme de lactate, pour obtenir un effet négatif statistiquement significatif. De plus, on dénombre 60% de morts dans le lot de jeunes rats issus des femelles traitées à 400 mg/kg/jour d'aluminium sous forme de chlorure et seulement 30% de morts pour ceux issus des femelles traitées à la même dose d'aluminium sous forme de lactate.

L'équivalence des tailles des portées à la naissance, opposée à l'évolution rapide de la mortalité au cours des premiers jours qui suivent cette naissance, montre que tout ce passe comme si le foetus était relativement "protégé" tant qu'il est in utero. Par la suite, cette mortalité est liée au poids des foetus, car ce sont les plus légers qui meurent d'abord.

En ce qui concerne l'évolution du poids des jeunes pendant la phase précoce de leur vie, on remarque qu'à partir des doses seuil, sensiblement équivalentes pour le chlorure et le lactate d'aluminium, les jeunes montrent un retard pondéral qui a les caractéristiques suivantes :

- il est lié à la dose de toxique reçue par la mère.
- il régresse rapidement et disparaît généralement vers le neuvième jour, lorsque les courbes de mortalité sont stabilisées.

Une hypothèse éventuelle concernant l'origine du retard pondéral, et qui prendrait en compte les caractéristiques des courbes de mortalité exclusivement postnatales, ferait appel à une sous-alimentation des jeunes et oriente notre intérêt vers des problèmes intestinaux.

Comme il a été régulièrement constaté par un examen visuel de l'abdomen des jeunes, les jeunes têtent de façon efficace. S'il y a néanmoins sous-alimentation, elle pourrait être due dans ce cas, à un mauvais fonctionnement du tractus gastrointestinal. L'examen du tissu intestinal en microanalyse a montré une forte réduction des taux de cuivre pour les foetus issus des femelles traitées par chlorure d'aluminium (taux équivalents pour les groupes "témoin" et "lactate". Or, ALFREY (1983) avait admis la possibilité d'une toxicité de l'aluminium par déplacement du cuivre de certains métalloenzymes, ce qui les inactive.

Par ailleurs, on sait que le cuivre est nécessaire à l'activité de la cytochrome-oxydase du cerveau et de la lysyloxydase des os.

L'absence de cuivre dans les spectres de microanalyse des intestins de foetus au vingtième jour de gestation, dans les lots traités par chlorure, permet de penser à un mauvais fonctionnement gastrointestinal chez les jeunes de ce groupe qui présentent par ailleurs, à doses équivalentes, une mortalité supérieure à celle des jeunes traités par lactate.

Dans la période qui suit le neuvième jour de vie postnatale,

on constate une disparition du retard pondéral des portées issues de femelles traitées. Il est difficile de conclure quant à la cause exacte de cette "amélioration" de l'état des jeunes. En effet, plus la dose reçue par les mères a été forte, plus la mortalité postnatale est élevée dans les portées, et il est tout à fait possible que cette réduction de taille des portées (qui peut atteindre plus de 50% dans certains cas) suffisent à compenser une éventuelle pathologie des jeunes survivants.

Une constatation qui conforte cette hypothèse, est que les portées traitées par fortes doses et dans lesquelles on constate la mortalité la plus forte, rejoignent plus vite le poids des animaux contrôles que les animaux traités par faibles doses. Néanmoins, une pathologie résiduelle n'est pas forcément à exclure, car dans le cas du traitement par fortes doses de lactate d'aluminium, on constate à la fin de la période d'allaitement, une nouvelle perte de poids par rapport aux témoins. L'histoire postnatale de ces animaux serait donc la suivante :

- une pathologie initiale fatale aux jeunes les plus légers, mais néanmoins présente chez les jeunes survivants.
- une compensation pondérale chez ces survivants, due à la réduction de la portée.
- une réapparition ultérieure d'un déficit pondéral lorsque la compensation due à la réduction numérique ne peut plus jouer. Cette hypothèse serait naturellement à vérifier par des études ultérieures.

#### 4 - Développement neuro-moteur.

Tous les tests de développement neuro-moteur que nous avons utilisé, sont basés sur la perception par le Rat, d'une situation anormale dans l'espace et une réponse motrice plus ou moins complexe destinée à corriger cet état de fait. Il est donc pratiquement impossible à la seule constatation d'une différence entre un lot témoin et un lot traité, de faire la part des choses entre une atteinte des facultés perceptibles (périphériques ou centrales) un déficit de la coordination des mouvements ou une réduction de la force musculaire de l'animal. Ce but ne pourra être atteint que par des analyses plus fines. On peut néanmoins tenter de passer en revue les différents facteurs mis en oeuvre dans les réactions aux tests.

- Test de retournement : la stimulation initiale a probablement sa source dans : \*

- \* - les structures labyrinthiques (détection du déséquilibre)

- \* - les récepteurs articulaires cervicaux

- \* - les récepteurs musculaires

- \* - les récepteurs cutanés dorsaux

BIGNAL (1974) admet que le réflexe de retournement est un bon indice du développement du système nerveux. Par des sections étagées, il montre que le "centre" d'organisation de ce réflexe se situe d'abord dans les régions bulbaire et pontique et qu'ensuite, il devient dépendant des structures mésencéphaliques.

- Test d'agrippement : il est déclenché par : \*

- \* - la stimulation des zones palmaires et plantaires

de l'animal vers l'arrière

\* - le glissement

\* - la stimulation des canaux semi-circulaires par des mouvements de rotation .

La force musculaire des bras joue un rôle critique dans la réussite de ce test.

- Test de réaction antigravitaire : comme le mouvement de rotation est toujours initié au niveau de la tête, il très probable que le point de départ se trouve au niveau des récepteurs labyrinthiques et/ou musculaires du cou. Comme le système labyrinthique est en relation avec des structures centrales qui sont matures très tôt, ALTMAN et SUDARSHAN (1975) pensent que la réactivité du Rat n'est entravée que par l'immaturité du système moteur, en particulier, la coordination des pattes antérieures.

- Test de suspension : le test de suspension provoque : \* - une stimulation de la face palmaire des pattes antérieures

\* - une traction sur les bras : récepteurs articulaires et musculaires

Avant l'ouverture des yeux, le facteur "force musculaire" semble être le facteur limitant de la durée de suspension.

- Test de coordination locomotrice (piscine) : le test est complexe, car il nécessite du point de vue moteur, une natation, une montée le long d'une tige verticale, un rétablissement pour se hisser sur la plateforme. Tous les rats savent nager à huit jours, et l'observation quotidienne de ce test, montre que c'est l'ascension le long de la tige qui est le facteur prédominant d'échec. On peut donc impliquer dans ce cas, un facteur d'équilibration (récepteurs labyrinthiques ou centre d'équilibration), un facteur de force musculaire et un facteur critique de coordination entre les mouvements des quatre membres.

En ce qui concerne nos résultats, un certain nombre de lots traités montre des déficits dans la maturation neuromotrice. Mais on constate immédiatement que ce retard de développement suit le même schéma que le retard pondéral. Il y a stabilisation dès le neuvième jour sauf pour la dose 400 mg d'aluminium/kg/jour, sous forme de chlorure, pour laquelle, l'aspect négatif persiste jusqu'au sevrage au moins. Pour les autres doses, il y a "récupération" probablement due à la diminution de taille des portées traitées, ce qui augmente les soins maternels et la quantité de lait disponible pour les "survivants", et a pour conséquence directe, d'augmenter leurs performances aux tests, par accroissement de la force musculaire.

Mais le caractère global des tests (perception, décision, motricité) permet probablement qu'une "récupération" due à un accroissement de la force musculaire puisse masquer un déficit résiduel au niveau du système nerveux central. La constatation pour certains lots, de baisse de performances au niveau des tests d'apprentissage, pourrait aller dans le sens de cette hypothèse. Mais à notre niveau d'analyse des facteurs mis en oeuvre dans la réactivité aux tests, il est impossible de trancher entre ces possibilités.

## 5 - Apprentissage .

La situation de conditionnement opérant que nous avons utilisée, basée sur l'aversion du Rat albinos pour la lumière, a deux caractéristiques importantes :

- elle ne nécessite aucune manipulation préalable du poids de l'animal en vue de la création d'une motivation alimentaire (cas des boîtes de SKINNER classiques); ceci permettra la réutilisation de l'animal dans d'autres situations d'apprentissage.

- elle est extrêmement orientée vers la perception de la dimension temporelle par le Rat (apparition de la stratégie de cumul par appuis prolongés sur la pédale active).

Nous avons également utilisé une technique d'apprentissage basée sur la mémoire spatiale du Rat, il s'agit du labyrinthe radial à huit bras de OLTON (OLTON et SAMUELSON, 1976).

Il a été démontré que dans cette situation, le Rat met en oeuvre deux types de mémoire ("mémoire de référence" qui stocke des informations qui restent valables d'une séance à l'autre (en particulier, en début de session, il y a une boulette de nourriture à l'extrémité de chaque branche, et une boulette consommée n'est jamais remplacée), et une "mémoire de travail", dans laquelle le Rat stocke des informations qui ne sont pertinentes que pour la session en cours (en particulier, les allées déjà visitées)).

L'ensemble des tests de conditionnement, quel que soit le paramètre envisagé, que ce soit pour le chlorure d'aluminium ou le lactate d'aluminium, pour les rats juvéniles ou subadultes, n'a mis en évidence que très peu de différences entre rats témoins et rats traités. Ceci tend à montrer que les lots traités ne présentent pas de déficits significatifs par rapport aux témoins. La seule différence constatée, concerne les rats subadultes, intoxiqués au lactate d'aluminium, de la catégorie utilisant la stratégie de cumul. Les jeunes issus des femelles traitées par 100 ou 200 mg d'aluminium/kg/jour, ont un taux de discrimination entre la pédale active et la pédale inactive, significativement plus bas que les témoins et les jeunes des femelles traitées par 400 mg/kg/jour. On ne saurait conclure sur les capacités d'apprentissage des rats au vu de ces résultats. Cependant, on peut remarquer que les seuls résultats significatifs mis en évidence, concernent les rats traités au lactate d'aluminium. Or, parmi ces rats, la mortalité précoce était plus faible que dans les lots traités par chlorure, et nous avons émis l'hypothèse qu'un certain nombre de jeunes pouvaient survivre avec d'éventuels déficits.

Nos résultats sont difficilement comparables à ceux disponibles dans la littérature, parce que la plupart des auteurs ont actuellement travaillé sur d'autres espèces que le Rat (le Chat et le Lapin, en particulier). Citons CRAPPER (1973), CRAPPER et DALTON (1973) qui ont travaillé sur le Chat; RABE et Coll (1981), KLATZO et Coll. (1965), YOKEL (1985 ; 1987), PETIT et Coll. (1985) qui ont travaillé sur le Lapin. Peu de travaux effectués sur le Rat concerne l'aspect ontogénétique et ne traitent que des animaux adultes (COMMISSARIS et Coll., 1982), et enfin, les modalités de traitement sont généralement très différentes de la nôtre (en particulier, les

auteurs pratiquent des injections intracrâniennes : KING et Coll. (1975)).

En fin de compte, les travaux qui ont le plus de points communs avec les nôtres, semblent être ceux de RABE et Coll. (1982), YOKEL (1985) et PETIT et Coll. (1985). Dans tous les cas, l'administration d'aluminium à des lapins très jeunes (immatures ou in utero), a des effets négatifs sur les capacités d'apprentissage. Toutefois, la plupart de ces travaux concernent des animaux immatures ou adultes; ils entreront donc dans la discussion des résultats de traitement des rats pendant la phase d'allaitement.

TSUJII et HSHISHIMA (1978) (cités par YOKEL, 1985) administrent onze injections I.P. de  $4 \times 10^{-17}$  kg d'aluminium (chlorure d'aluminium) à des souris pendant la gestation. Les jeunes souris à l'âge de 5 à 7 semaines, présentent des déficits dans l'apprentissage d'un labyrinthe, si elles sont élevées en cage standard d'apprentissage. Par contre, si elles sont élevées en environnement enrichi, le déficit disparaît.

YOKEL (1985) administre à des lapines en gestation (du jour 2 au jour 27), des injections sous-cutanées d'aluminium (0, 25, 100 ou 400  $\mu\text{M}$  d'aluminium/kg/injection). On constate chez les jeunes de 7 à 11 semaines, l'acquisition et la rétention d'un réflexe conditionné classique : extension de la membrane nictitante, sous l'effet d'un choc électrique (stimulus inconditionnel), un stimulus lumineux étant utilisé comme stimulus conditionnel. Les résultats montrent que le traitement par aluminium a un effet biphasique en fonction de la dose. Les jeunes traités par faible dose, ont une acquisition du réflexe facilitée, alors que les fortes doses inhibent cette même acquisition. La rétention de la réponse apprise est inhibée par les fortes doses d'aluminium. Il est à noter que cet effet biphasique se manifeste également au niveau du poids des jeunes, les jeunes de mères traitées par 25  $\mu\text{M}$  grossissent plus vite que ceux des mères traitées par fortes doses.

Ces travaux sont difficilement comparables aux nôtres, car les espèces sont différentes ainsi que les doses et les voies d'administration.

Nous n'avons pas effectué d'étude histologique des cerveaux des jeunes rats issus des femelles traitées pendant la gestation, à l'âge de passation des tests d'apprentissage. Mais comme le Rat est une espèce réputée pour ne pas présenter de dégénérescence neurofibrillaire après traitement par aluminium (KING et Coll., 1975), exceptés les travaux de LIPMAN et Coll. (1987) par injections intraventriculocérébrales, nous n'avons pas jugé utile d'effectuer cette recherche.

Une première hypothèse alternative serait une réduction de poids du cerveau, due soit à un défaut de croissance, soit à une perte cellulaire (voir hypothèse basée sur les rôles antimitotique de l'aluminium et antagoniste de la synthèse protéique, envisagée précédemment). Cette hypothèse n'a pas été vérifiée par la pesée des cerveaux des jeunes après la passation des tests, mais on peut remarquer qu'à la fin de la gestation (jour -1 avant la naissance), seuls les petits foetus du lot "chlorure" présentent une légère diminution pondérale (T.10) du cerveau par rapport aux témoins. Or, ce sont généralement les plus légers qui meurent pendant les premiers jours de la vie postnatale, et nous n'avons par conséquent, pas travaillé en apprentissage sur ces animaux.

Un grand nombre d'autres hypothèses pourraient naturellement être évoquées :

- modification de l'activité de la  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  des membranes neuronales, par l'aluminium (LAI et Coll., 1980).
- diminution de la capture du GABA, de l'acide glutamique et de la glycine (WONG et Coll., 1981) (STRUTMAN et Coll., 1983).
- diminution des taux corticaux de catécholamine (LAI et Coll., 1978) (WENK et STEMMER, 1981).
- interaction avec la calmoduline et l'adénylate-cyclase (MANSOUR et Coll., 1983) (SIEGEL et HAUG, 1983).
- action sur les neurones cholinergiques : diminution de l'incorporation de la choline dans le tissu nerveux du Rat, traité par l'aluminium (LAI et Coll., 1978).
- diminution des activités de la ChAT et de l'AchE (YATES et Coll., 1980) (KOSIK et Coll., 1978).

Nous savons, par ailleurs, que les systèmes cholinergiques sont étroitement impliqués dans les processus d'apprentissage.

Cependant, tous ces travaux ont été réalisés, soit sur des animaux adultes, soit sur des cultures in vitro, soit sur des fractions subcellulaires (synaptosomes).

Pour que ces mécanismes puissent être évoqués à propos des déficits que nous constatons chez l'animal adulte exposé à l'aluminium in utero, il faudrait admettre, ce qui est loin d'être vérifié, que cette exposition précoce à l'aluminium, ait induit des changements à long terme d'un ou plusieurs mécanismes.

### Effets d'une intoxication postnatale.

Nous n'avons utilisé que le lactate d'aluminium dans le cadre de cette expérimentation, cette décision ayant été prise à la suite de la constatation de la très forte mortalité induite par le chlorure d'aluminium. Comme nous désirions mener une étude à long terme, et pour des raisons d'effectif, nous avons préféré utiliser la substance qui semblait induire une mortalité plus faible que le chlorure d'aluminium et qui cependant, semble induire des séquelles à long terme lors d'intoxications in utero.

Deux problèmes se posaient : le choix des doses et la voie d'administration. En ce qui concerne les doses, nous nous sommes fondés sur les chiffres disponibles dans la littérature. En ce qui concerne les études sur l'animal, ONDREICKA et Coll. (1966) traitent à raison de 2835 ppm d'aluminium, ce qui correspond pour un rat de 250 grammes, à une dose d'environ 250 mg /kg/jour. Dans notre étude, des effets de l'intoxication in utero (BERNUZZI et Coll., 1986), nous avons utilisé des doses de 100 à 400 mg d'aluminium/kg/jour. La littérature relative aux cas cliniques nous donne également quelques indications. ANDREOLI et Coll. (1984) relèvent que des enfants urémiques non dialysés, reçoivent par voie orale des doses quotidiennes d'aluminium, allant de 106 à 325 mg d'aluminium/kg/jour. GRISWOLD et Coll. (1983) relevaient pour des cas identiques des doses de 31 à 108 mg d'aluminium/kg/jour.

Les équivalences de doses lors du traitement de sujets humains ou d'animaux de laboratoire, sont toujours un problème délicat, mais nous avons tenu pour nos études à utiliser des doses proches de celles que l'on rencontre couramment dans les cas cliniques, et en évitant des traitements drastiques dont les effets sont souvent catastrophiques.

Comme voie d'administration, nous avons été conduits à choisir la voie orale par intubation gastrique. Il est hors de doute que cette méthode induit chez l'animal un certain état de stress, néanmoins, la seule alternative était l'injection (sous-cutanée ou intrapéritonéale), qui nous semblait devoir induire également un stress au moins égal à celui provoqué par notre traitement, et d'autre part, la voie orale est la voie communément utilisée chez les enfants insuffisants rénaux dont on veut contrôler les taux de phosphate sérique.

Pour tenter de neutraliser cette variable, nous avons été conduits à constituer parmi nos jeunes, un lot contrôle, recevant dans la même condition que les jeunes traités, de l'eau.

Nous avons choisi de traiter les jeunes du cinquième jour au quatorzième jour de vie postnatale, de façon à avoir une période d'intoxication relativement longue, et incluant la phase critique du développement du cerveau (en particulier, neurochimique : GAITONDE et RICHTER, 1966).

Le problème du choix de la période de traitement est également lié à un autre problème. On sait que le jeune Rat présente le comportement de coprophagie pendant la période d'allaitement. Comme les jeunes de nos portées sont répartis en groupe recevant des doses d'aluminium différentes par voie orale, il pourrait y avoir un risque de traitement indirect si les jeunes absorbent les fèces des autres membres de la portée. Nous pensons que dans notre cas, ce problème est négligeable, car la coprophagie qui existe avant le sevrage, ne concerne que les fèces maternelles, et n'a lieu que du quatorzième au vingt-septième jour postnatal. En effet, les femelles allaitantes émettent une phéromone maternelle très attractive pour les jeunes âgés de 14 à 27 jours. Cette phéromone est synthétisée par des bactéries du coecum et ne se trouve dans les excréments maternels que pendant les troisième et quatrième semaines suivant la parturition (LEON, 1974; LEON et MOLTZ, 1972). Il a été montré que les jeunes préfèrent consommer les fèces contenant cette phéromone (KILPATRICK et Coll., 1983). La sélectivité de ce phénomène laisse à penser que les fèces maternelles véhiculent un facteur important pour le développement des jeunes. MOLTZ et LEE (1981) suggèrent qu'il s'agirait de l'acide désoxycholique, substance qui facilite l'absorption d'acide gras à longue chaîne par une action détergente au niveau intestinal. Ces acides gras sont indispensables pour un développement normal du cerveau, en particulier, la myélinisation des fibres nerveuses (LEE et MOLTZ, 1984; DOBBING et WIDDOWSON, 1965). Il est à remarquer que dans certaines études, ce facteur a dû être pris en compte : MYLROIE et Coll. (1987) ont démontré que la coprophagie menait à une intoxication des jeunes par le plomb administré aux femelles allaitantes.

Bien plus que l'intoxication prénatale in utero, l'intoxication postnatale par méthode de gavage du jour 5 au jour 14, entraîne des effets négatifs prononcés sur les différents paramètres

envisagés.

Le premier paramètre concerné est le poids des jeunes. Des sondages quotidiens ont été effectués sur des jeunes témoins et traités de chaque portée. Dès le jour 7, on décèle une hétérogénéité d'ensemble. Ce jour correspond au troisième jour de traitement. Les rats traités perdent par la suite, de plus en plus de poids par rapport aux témoins. Cet effet est lié à la dose.

Certains jeunes sont ainsi menés au dessous d'un seuil pondéral de viabilité, et la mortalité de ces rats suit ainsi l'évolution pondérale avec un décalage dans le temps : les quatre lots sont encore statistiquement homogènes au jour 7. Seule la perte de poids du lot 200 mg/kg/jour, pourtant significative par rapport aux témoins, n'est pas suffisante pour entraîner une mortalité significative.

Il existe également un seuil pondéral permettant la survie des rats, insuffisant pour permettre un développement neuro-moteur satisfaisant. C'est à partir du cinquième jour de traitement que les lots traités à 200 et 300 mg d'aluminium/kg/jour ont des résultats inférieurs à ceux des témoins et du lot 100 mg/kg/jour. A partir du test du suspension, les rats du lot 200 mg/kg/jour rejoignent les témoins et les rats du lot 100 mg/kg/jour dans un ensemble homogène et significativement supérieur au lot 300 mg/kg/jour.

Contrairement à la méthode d'intoxication in utero, le traitement par gavage des rats aux mêmes doses, permet de provoquer chez les jeunes rats, une mortalité parfaitement inexistante chez les mères traitées. Ceci est peut-être dû au fait que la dose prise par la femelle est ingérée avec la nourriture sur une période d'environ douze heures, alors que cette même dose est ingérée en quelques secondes par les rats gavés.

Le fait qui semble le plus frappant lorsqu'on considère l'ensemble des résultats (évolution pondérale, mortalité et développement neuro-moteur) des jeunes, à la suite du début du traitement, est l'arrêt brutal de croissance qui se manifeste particulièrement dans le lot traité par la plus forte dose. Entre le premier et le deuxième jour de traitement, les jeunes du lot 300 mg d'aluminium/kg/jour, ne grossissent que de 0,85 gramme (contre 1,92 chez les témoins) et du deuxième au troisième jour de traitement, leur poids tend à légèrement diminuer. Par la suite, la croissance reprend mais de manière extrêmement ralentie. Comme ils absorbent néanmoins du lait maternel (vérification visuelle de l'abdomen), cette absence de croissance fait immédiatement penser à un problème lié au tractus gastro-intestinal. Or, l'aluminium est connu pour induire des différences d'absorption chez le jeune Rat, en agissant en particulier, au niveau de la mobilité du tractus.

L'aluminium inhibe in vitro, les contractions évoquées par l'Ach des muscles lisses de l'estomac du Rat et de l'Homme (HAVA et HURWITZ, 1973). De même, les gels d'hydroxyde d'aluminium retardent la vidange gastrique de l'Homme et du Rat (HURWITZ et Coll., 1976). Il se pourrait donc, qu'une part du retard de croissance des jeunes traités dans notre expérimentation soit attribuable à une sous-alimentation transitoire par défaut d'absorption du lait ingéré. Par ailleurs, l'absorption de l'aluminium par les groupes traités, peut-être facilitée par plusieurs facteurs. L'effet inhibiteur précédemment envisagé, de l'aluminium sur la contraction des muscles lisses du

tractus gastrointestinal, provoque la rétention du cation, et par conséquent, la concentration de l'aluminium dans la lumière intestinale, ce qui augmente partiellement son absorption. Par conséquent, il est probable que le taux d'absorption intestinal aluminique combiné avec une fonction rénale encore immature (HEWITT et Coll., 1987), prédispose les jeunes traités à être exposés à des niveaux élevés d'aluminium, pouvant mener à des accumulations importantes dans l'organisme.

Toutes les hypothèses concernant les effets négatifs d'aluminium sur les divers aspects de la croissance et envisagées précédemment (intoxication prénatale) peuvent ainsi à nouveau être évoquées.

Ainsi, pourrait être expliquée la réduction de croissance des jeunes, la mortalité qui suit de façon décalée cette diminution de croissance, et le délai transitoire dans le développement neuro-moteur. Néanmoins, une atteinte du système nerveux par l'aluminium n'est pas totalement à exclure, bien que nous n'ayons pas effectué de vérification spécifique de cette hypothèse. Un certain nombre de déficits constatés au niveau des tests d'apprentissage la rende plausible.

A long terme, le gavage par lactate d'aluminium, du cinquième au quatorzième jour postnatal, est encore responsable d'effets négatifs sur le comportement des rats, bien qu'on ne décèle plus aucune mortalité. Les rats, après arrêt du traitement semblent "récupérer" sur le plan physique, mais conservent encore un certain nombre de séquelles à conséquences négatives sur leurs performances aux tests de conditionnement opérant et de labyrinthe radial de OLTON. La première constatation concerne la répartition des rats en catégories de conditionnement. Un effet significativement négatif sur le nombre de rats cumulards des lots se fait sentir à partir de la dose 200 mg d'aluminium/kg/jour, on passe de 73% chez les témoins à 20 et 25% respectivement pour les lots 200 et 300 mg/kg/jour, sur l'ensemble des rats discriminants. Cependant, le nombre de rats encore capables d'adopter une stratégie de cumul n'est pas nul dans les lots atteints (200 et 300 mg/kg/jour). Ceci laisse supposer que le traitement par gavage au sein d'une même portée n'atteint pas les rats traités aux mêmes doses de façon homogène.

Les résultats obtenus aux différents paramètres considérés au test de conditionnement opérant, semblent entraînés par les résultats propres des rats du groupe discriminant à stratégie non cumulative, en particulier en ce qui concerne l'activité locomotrice qui est très réduite dans le lot 100 mg/kg/jour. Mais l'ensemble manque de cohérence, et ceci est probablement dû à la très forte mortalité des jeunes traités aux fortes doses, qui entraîne une insuffisance d'effectif rendant les résultats extrêmement sensibles aux fluctuations d'échantillonnage.

Enfin, au test de OLTON, à l'âge de un an, les rats des lots traités ne montrent que tardivement la réduction du nombre d'erreurs qui se manifeste chez les témoins de jour en jour. A part cette différence, les autres résultats sont équivalents dans le lot témoin et les lots traités.

De même que pour l'intoxication prénatale, il n'existe dans la littérature que peu de travaux concernant les effets comportementaux de l'aluminium, et ceci se rapporte le plus souvent à

des espèces chez lesquelles l'aluminium induit des dégénérescences neurofibrillaires. De plus, les procédures dans ce cas sont extrêmement différentes des nôtres, il s'agit le plus souvent d'injections intracrâniennes.

Parmi les travaux portant sur les animaux immatures, on peut citer RABE et Coll. (1982) qui traitent par injection intracrânienne de chlorure d'aluminium, des lapins immatures. Ces animaux montrent ultérieurement un déficit d'apprentissage dans un labyrinthe aquatique. PETIT et Coll.(1985) traitent par tartrate d'aluminium (1, 2 ou 3  $\mu\text{M}$ ) injecté dans le ventricule latéral droit de lapins âgés de deux jours. A l'âge de douze jours, ils subissent une séance de conditionnement d'évitement actif (descendre d'une plateforme pour éviter un choc électrique). La rétention de l'apprentissage est testée au jour 13. Les animaux traités par 2  $\mu\text{M}$  ne montrent pas de différence dans l'acquisition ou la rétention par rapport aux témoins. Les animaux traités par 3  $\mu\text{M}$  présentent un déficit de rétention. Tous les animaux traités présentent des dégénérescences neurofibrillaires de la zone CA1 de l'hippocampe et à la dose de 2  $\mu\text{M}$ , les dendrites de ces mêmes cellules offrent les caractéristiques d'un retard de différenciation.

YOKEL (1987) traite par injection S.C. de lactate d'aluminium, de jeunes lapins pendant le premier mois (période néonatale) ou le second mois (lapins immatures). Ces lapins ne présentent ultérieurement (à l'âge de 10 à 14 semaines) aucune différence dans l'acquisition ou la rétention d'un réflexe conditionné classique (extension de la membrane nictitante par un choc électrique). Il est donc évident que ces travaux sont difficilement comparables aux nôtres.

En ce qui concerne nos rats traités précocement, ceci semble présenter à long terme, quelques déficits d'apprentissage. Il est évident qu'une réplique de cette expérimentation serait nécessaire pour prouver définitivement l'existence de ces déficits, à cause des problèmes d'effectif que nous avons rencontrés aux doses élevées. Néanmoins, les différences que nous constatons portent surtout sur l'activité manipulatoire en conditionnement opérant et la persistance d'erreurs au test de OLTON.

Nous avons vu précédemment que la diminution du transit intestinal, l'immaturité de la barrière gastrointestinale et de la fonction rénale, prédisposait les jeunes à une accumulation de l'aluminium dans leur organisme.

L'immaturité de la barrière hémocéphalique pourrait exposer le cerveau (connu pour être un organe qui accumule l'aluminium) à des doses élevées d'aluminium. Dans ce cas, une atteinte de certaines cellules pourrait se produire, ayant comme résultat une réduction de la croissance cellulaire dendritique (liaison de l'aluminium avec la chromatine (CRAPPER et Coll., 1980, cités par ALFREY, 1983), d'où altération de la synthèse protéique (CRAPPER, 1976), dislocation des microtubules entraînant une altération du flux dendroplasmique (BIZZI et Coll., 1983) (TROMCOSO et Coll., 1983)).

Ce type d'atteinte est retrouvé par PETIT et Coll.(1985) dans les cellules hippocampales de jeunes lapins traités par aluminium. L'observation de déficits de mémoire spatiale constatés au niveau du test de OLTON, pourrait suggérer, en ce qui nous concerne, une atteinte des cellules hippocampales de nos animaux. Mais d'autres

effets pourraient également être évoqués. L'aluminium est connu pour interférer avec l'Ach (réduction de synthèse). Or, l'Ach est liée aux fonctions d'apprentissage, en particulier, à celles mettant en oeuvre l'hippocampe. PALLAGE et Coll. (1986), après lésion du septum chez le Rat adulte, constatent une baisse des taux d'AchE de l'hippocampe associée à un déficit d'acquisition dans l'épreuve de OLTON.

Les hypothèses concernant les effets négatifs de l'aluminium sur l'apprentissage sont donc multiples et souvent convergentes. Il ne nous a pas été possible de les contrôler dans le cadre de ce travail, mais cette vérification sera fondamentale pour la compréhension des effets à long terme des intoxications par aluminium.

Ainsi, les traitements postnataux et prénataux précoces, induisent des pattern de troubles très comparables : mortalité, perte pondérale et déficits neuro-moteurs transitoires, et quelques déficits à long terme des capacités d'apprentissage.

Pourtant, les mécanismes particuliers à chacun de ces types d'intoxication peuvent être différents (effet de l'aluminium sur le tractus gastrointestinal du jeune traité après la naissance, tandis que le toxique agit par voie placentaire in utero). Chlorure et lactate d'aluminium, en intoxication prénatale, n'ont pas les mêmes effets sur la mortalité et les déficits à long terme. Alors que le chlorure d'aluminium induit une forte mortalité précoce, les jeunes survivants ne présentent que très peu de séquelles à long terme. Le lactate d'aluminium, quant à lui, induit une plus faible mortalité, mais les jeunes présentent des séquelles à long terme. Ces résultats sont à rapprocher d'un travail récent de MULLER (1987) qui intoxique par les mêmes procédés oraux, de jeunes rats, par l'intermédiaire des femelles en gestation. Cependant, après parturition, les jeunes sont élevés dans un environnement beaucoup plus protégé que le nôtre (cages en plastique plus étroites et fermées, au lieu de cages métalliques grillagées). Dans ce cas, pour des doses équivalentes d'aluminium sous forme de lactate, la mortalité est moindre, mais des déficits comportementaux à long terme sont beaucoup plus prononcés. L'aluminium induirait, par conséquent, pour toutes les raisons évoquées plus haut, une certaine fragilité des jeunes, susceptible d'être compensée par un environnement judicieux. Ce modèle serait peut-être plus adapté que le nôtre à l'étude des effets à long terme d'intoxication précoce par aluminium.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

VI -Références Bibliographiques

- Abalan F. (1984).  
Alzheimer's disease and malnutrition : a new etiological hypothesis. *Med. Hypotheses*, 15, 385-393.
- Ackrill P., Day J.P., Garstang F.M., Hodge K.C., Metcalfe P.J., Benzo Z., Hill K., Ralston A.J., Ball J. & Denton J. (1982).  
Treatment fracturing renal osteodystrophy by desferrioxamine. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass.*, 19, 203-207.
- Ackrill P., Ralston A.J. & Day J.P. (1986).  
Role of desferrioxamine in the treatment of dialysis encephalopathy. *Kidney Int.*, 29, S104-S107.
- Adler A.J. & Berlyne G.M. (1985).  
Duodenal aluminum absorption in the rat : Effect of vitamine D. *Am. J. Physiol.*, 249, G209-G213.
- Alfrey A.C. (1983).  
Aluminum, advances in Clinical Chemistry, Vol.23.
- Alfrey A.C. (1984).  
Aluminum intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 310, 1113-1115.
- Alfrey A.C., Hegg A., & Craswell P. (1980).  
Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 1509-1516.
- Alfrey A.C., Legendre G.R. & Kaehny W.D. (1976).  
The dialysis encephalopathy syndrome : possible aluminum intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 294, 184-188.
- Alfrey A.C., Mishell J.M., Burks J., Contiguglia S.R., Rudolph H., Lewin E. & Holmes J.H. (1972).  
Syndrome od dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 18, 257-261.
- Altman J. & Sudarshan K. (1975).  
Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Anim. Behav.*, 23, 896-920.
- Andreoli S.P., Bergstein J.M. & Sherrard D.J. (1984).  
Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.*, 310, 1079-1084.
- Andress D.L., Kopp J.B., Maloney N.A., Coburn J.W. & Sherrard D.J. (1987).  
Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients of

- hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 316, 292-296.
- Andress D.L., Maloney N.A., Endres D.B. & Sherrard D.J. (1986).  
Aluminum-associated bone disease in chronic renal failure : High prevalence in a long-term dialysis population. *J. Bone Miner. Res.*, 1, 391-398.
- Banks W.A. & Kastin A.J. (1983).  
Aluminum increases permeability of the blood-brain barrier to labelled DISP and beta-endorphin : Possible implications for senile and dialysis dementia. *Lancet*, ii, 1227-1229.
- Banks W.A. & Kastin A.J. (1985).  
Aluminum increases permeability of the blood-brain barrier to labelled DSFP and beta-endorphin : Possible implications for senile and dialysis dementia. *Lancet*, ii, 1227-1230.
- Barclay L., Zencov A., Blass J.P. & McDowell F. (1984).  
Rates of decrease of cerebral blood flow in progressive dementias. *Neurology*, 34, 1555-1560.
- Bartus R.T. (1986).  
May the problem lie in our genes? Controversial topics on Alzheimer's disease. *Neurobiol.aging*, 7, 457.
- Beal M.F., Mazurek M.F., Tran V.T., Chattha G., Bird E.D. & Martin J.B. (1985).  
Reduced numbers of somatostatin receptors in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Science*, 229, 289-291.
- Benett R.W., Persaud T.V.N. & Moore K.L. (1975).  
Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anat. Anz.*, 138, 365-378.
- Berger B. (1984).  
Anomalies des neurotransmetteurs dans la maladie d'Alzheimer. *Rev. Neurol.*, 140, 539-552.
- Berlyne G.M., Ben Ari J., Knopf E., Yagil R., Weinberger G. & Danovitch G.M. (1972).  
Aluminum toxicity in rats. *Lancet*, i, 564-568.
- Berlyne G.M., Pest D., Ben Ari J., Weinberger J., Stern M., Gilmore G.R. & Levine R. (1970).  
Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet*, ii, 494-496.
- Bernuzzi V., Desor D. & Lehr P.R. (1986).  
Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 8, 115-119.
- Berry J.P., Henoc P. & Galle P. (1978).  
Phagocytosis by cells of the pulmonary alveoli. *Am. J. Pathol.*, 93, 27-44.

- Bignall K.E. (1974).  
Ontogeny of levels of neural organization : the righting reflex as a model. *Exp. Neurol.*, 42, 566-573.
- Bird T.D., Stranahan S., Sumi S.M. & Raskind M. (1983).  
Alzheimer's disease : Choline acetyltransferase activity in brain tissue from clinical and pathological subgroups. *Ann. Neurol.*, 14, 284-293.
- Bizzi A., Clark Crane R., Autilio-Gambetti L. & Gambetti P. (1983).  
Aluminum effect on slow axonal transport : A novel impairment of neurofilament transport. *J. Neurosci.*, 4, 722-731.
- Bonhaus D.W., McCormack K., Mayor G.H., Mattson J.C. & Hook J.B. (1980).  
The effects of aluminum on microtubular integrity using in vitro and in vivo models. *Toxicol. Lett.*, 6, 141-147.
- Boukari M., Rottembourg J., Jaudon M.C., Clavel J.P., Legrain M. & Galli A. (1978).  
Influence de la prise prolongée de gels d'alumine sur les taux sériques d'aluminium chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. *Nouv. Presse méd.*, 7, 85-88.
- Bowen D.M., White P., Flack R.H.A., Smith C.B. & Davison A.N. (1984).  
Brain-decarboxylase activities as indices of pathological changes in senile dementia. *Lancet*, i, 1247-1249.
- 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.
- Bugiani O., Brancaccio D. & Ghetti B. (1985).  
Progressive dialytic encephalopathy and the problem of aluminum neurotoxicity. *Clin. Nephrol.*, 24, S20-S25.
- Bugiani O. & Ghetti B. (1982).  
Progressing encephalomyelopathy with muscular atrophy, induced by aluminum powder. *Neurobiol. Aging*, 3, 209-222.
- Candy J.M., Oakley A.E., Watt F., Grime G.W., Klinowski J., Perry R.H. & Edwardson J.A. (1986).  
A role of aluminum, silicon and iron in the genesis of senile plaques. *Modern trends in aging research*, 147, 443-450.
- Candy J.M., Perry R.H., Perry E.K., Irving D., Blessed G., Fairbairn A.F. & Tomkinson B.E. (1983).  
Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 54, 277-289.
- Cartier F., Allain P., Gary J., Chatel M., Menault F. & Pecker S. (1978).  
Encéphalopathie myoclonique progressive des dialysés. Rôle de l'eau utilisée pour l'hémodialyse. *Nouv. Presse méd.*, 7, 97-102.

- Chase T.N., Foster N.L., Fedio P., Mansi L., Brooks R., Kessler R & Di Chiro G. (1984).  
Cognitive and cerebral metabolic function in early and advanced Alzheimer's disease. *Monogr. Neural Sci.*, 11, 176-179.
- Chassard-Bouchaud C. & Galle P. (1986).  
Bioaccumulation d'aluminium par les organismes marins. Mise en évidence par microscopie corpusculaire analytique. *C. R. Acad. Sc; Paris*, 302, 55-61.
- Cochran M., Coates J. & Neoh S. (1984).  
The competitive equilibrium between aluminium and ferric ions for the binding sites of transferrin. *FEBS Lett.*, 176, 129-132.
- Commissaris R.L., Cordon J.J., Sprague S., Keiser J., Mayor G.H. & Rech R.H. (1982).  
Behavioral changes in rats after chronic aluminum and parathyroid hormone administration. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, 4, 403-410.
- Corwin J., Serby M., Conrad P. & Rotrosen J. (1985).  
Olfactory recognition deficit in Alzheimer's and Parkinsonian dementias. *IRCS Med. Sci.*, 13, 260.
- Cranmer J.M., Wilkins J.D., Cammum D.J. & Smith L. (1986).  
Fetal-placental-maternal uptake of aluminum in mice following gestational exposure : Effect of dose and route administration. *Neurotoxicology*, 7, 601-608.
- Crapper D.R. (1973).  
Experimental neurofibrillary degeneration and altered electrical activity. *Electroencephalogr. Clin. Neuro.*, 35, 575-588.
- Crapper D.R. & Dalton A.J. (1973).  
Alterations in short-term retention conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminum induced neurofibrillary degeneration. *Physiol. Behav.*, 10, 925-933.
- Crapper D.R., Quittbat S., Krishnan S.S., Dalton A.J. & De Boni U. (1980).  
Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy and experimental aluminum encephalopathy. *Acta Neuropathol.*, 50, 19-24.
- Cronan C.S., Walker W.J. & Bloom P.R. (1986).  
Predicting aqueous aluminum concentrations in natural waters. *Nature*, 324, 140-143.
- Cushner H.M., Copley J.B. & Foulks C.J. (1986).  
Calcium citrate, a new phosphate-binding and alkalinizing agent for patients with renal failure. *Curr. Ther. Res.*, 40.
- Cushner H.M., Copley J.B., Lindberg J.S., Foulks C.J. (1988).  
Calcium citrate, a non-aluminum-containing phosphate-binding

agent for treatment of C.R.F. *Kidney Int.*, 33, 95-99.

David F., Hallé L. & Lucotte G. (1987).

Absence de liaison entre la maladie d'Alzheimer et une sonde polymorphe du bras long du chromosome 21. *C. R. Acad. SC. Paris*, 305, 21-24.

De Boni U. & Crapper McLachlan R. (1980).

Senile dementia and Alzheimer's disease : A current view. *Life Sci.*, 27, 1-14.

De Boni U., Scott J.W. & Crapper D.R. (1974).

Intracellular aluminum binding, a histochemical study. *Histochemistry*, 40, 31-37.

Delacourte A. & Defossez A. (1986).

Alzheimer's disease : Tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly are major components of paired helical filaments. *J. Neurol. Sci.*, 76, 173-186.

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 lumière à l'étude des effets de la diphenylhydantoïne chez le Rat. Thèse de spécialité (biologie animale), Université de Nancy 1.

Desor D., Netter P., Krafft B. & Royer R.J. (1982).

Action of diphenylhydantoin on the behavior of rats in instrumental conditioning. *Dev. Pharmacol. Ther.*, 4, 28-37.

Deutsh S.I., Mohs R.C., Levy M.I., Rothpearl A.B., Stockton D., Horvath T., Coco A. & Davis K.L. (1983).

Acetylcholinesterase activity in CSF in schizophrenia, depression, Alzheimer's disease and normals. *Biol. Psychiat.*, 18, 1363-1373.

Deviterne D. (1981).

Etude des variations interindividuelles chez le Rat. Relations entre le développement neuromoteur et pondéral, les performances en situation d'apprentissage et l'environnement précoce. Thèse de doctorat de 3<sup>e</sup> cycle. Université de Nancy I. Résumé : *Bull. Int. SFECA*, 1, 135-138.

Deviterne D. & Desor D. (1982).

Eléments de l'ontogenèse du comportement du Rat. *Bull. Int. SFECA*, 2, 425-426.

Deviterne D., Desor D. & Krafft B. (1983).

Relation between neuro-motor development and learning abilities in the young rat. Influence of maternal behavior. *Biologie Prospective*. Masson éd., 1983, 1095-1097.

Dobbing J. & Widdowson E.M. (1965).

The effect of undernutrition and subsequent rehabilitation on

- myelination of rat brain as measured by its composition. *Brain*, 88, 357-366.
- Domingo J.L., Paternain J.L., Liobet M. & Corbella J. (1987).  
The effects of aluminum ingestion on reproduction and postnatal survival in rats. *Life Sci.*, 41, 1127-1131.
- Eckert C.D. & Hurley L.S. (1977).  
Reduced DNA synthesis in zinc deficiency : Regional differences in embryogenic rats. *J. Nutr.*, 107, 855-861.
- Elble R., Giacobini E. & Scarsella G.F. (1987).  
Cholinesterases in cerebrospinal fluid : A longitudinal study in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 44, 403-407.
- Ellis H.A., McCarthy J.H. & Herrington J. (1979).  
Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride : relation ship to impaired bone mineralisation. *J. Clin. Pathol.*, 32, 832-844.
- Etienne P., Robitaille Y., Wool P., Gauthier S., Nair N.P.V. & Quirion R. (1986).  
Nucleus basalis neuronal loss, neuritic plaques and choline acetyltransferase activity in advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 19, 1279-1291.
- Forsmire G.J., Al-Ubaidi Y. & Sandstead H.H. (1975).  
Some effects of postnatal zinc deficiency on developing rat brain. *Pediat. Res.*, 9, 89-93.
- Foster N.L., Chase T.N., Mansi L., Brooks R., Fedio P., Patronas N.J. & Di Chiro G. (1984).  
Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 16, 649-654.
- Gaitonde M.K. & Richter D. (1966).  
Changes with age in the utilisation of glucose carbon in liver and brain. *J. Neurochem.*, 13, 1309-1318.
- Galle P. (1981).  
Mécanisme d'élimination rénale des deux éléments du groupe III A de la classification périodique : L'aluminium et l'indium. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 292, 91-96.
- Galle P. (1986).  
La toxicité de l'aluminium. *La Recherche*, 17, 766-775.
- Galle P., Campos H. & Guidicelli C. (1983).  
Localisation ultrastructurale de l'aluminium dans les cellules parathyroïdiennes de malades en dialyse chronique. *C. R. Acad. Paris*, 296, 545-550.
- Galle P., Chatel M., Berry J.P. & Menault F. (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. & Guidicelli C. (1982).  
Toxicité de l'aluminium pour l'hépatocyte. Localisation ultrastructurale et micro-analyse des dépôts. *Nouv. Presse méd.*, 11, 1123-1125.
- Ganrot P.O. (1986).  
Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environmental Health Perspectives*, 65, 363-441.
- Ghetty B. (1979).  
Induction of neurofibrillary degeneration following treatment with maytansine in vivo. *Brain Res.*, 163, 9-19.
- Ghetty B. & Gambetti P. (1983).  
Comparative immunocytochemical characterisation neurofibrillary tangles in experimental maytansine and aluminum encephalopathies. *Brain Res.*, 277, 388-393.
- Gilli P., De Bastiani P., Fagioli F., Buoncristiani U., Carobi C., Stabellini N., Squerzanti R., Rosati G. & Farinelli A. (1980).  
Positive aluminum balance in patients on regular peritoneal treatment: An effect of low dialysate pH?. *Proc. Enz. Dial. Transpl. Ass.* 17, 219-225.
- Goto N. & Akama K. (1982).  
Histopathological studies of reactions in mice injected with aluminum-adsorbed Tetanus Toxoid. *Microbiol. Immunol.*, 26, 1121-1132.
- Griswold W.R., Reznick V., Mendoza S.A., Traumer D. & Alfrey A.C. (1983).  
Accumulation of aluminum in a nondialysed uremic child receiving aluminum hydroxide. *Pediatrics*, 71, 56-58.
- Halas E.S. & Sandstead H.H. (1975).  
Some effects of prenatal zinc deficiency on behavior of the adult rat. *Pediat. Res.*, 9, 94-97.
- Harrison W.H., Codd E. & Gray R.M. (1972).  
Aluminium inhibition of hexokinase. *Lancet*, ii, 277.
- Hava M. & Hurwitz A. (1973).  
The relaxing effect of aluminium and lanthanum on rat and human gastric smooth muscle in vitro. *European J. Pharmacol.*, 22, 156-161.
- Henry D.A., Goodman W.G., Nudelman R.K., Di Domenico N.C., Alfrey A.C., Slatopolsky E., Stanley T.M. & Coburn J.W. (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. & Day J.P. (1986).  
Aluminium and copper concentrations in hair and serum are

unrelated in renal patients. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 59, 442-445.

Hewitt C.D., O'Hara M., Day J.P. & Bishop N. (1987).

Exposure of infants to aluminium from milk formulae and intravenous fluids. In "Trace Element. Analytical chemistry in medicine and biology", (Eds : Brätter P. & Schramel P.) 4, Walter de Gruyter & Co., Berlin, 481-488.

Hoyer S. (1986).

Senile dementia and Alzheimer's disease. Brain blood flow and metabolism. *Prog. Neuro. Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.* 10, 447-478.

Hurwitz A., Robinson R.G., Vats T.S., Whittier F.C. & Herrin W.F. (1976).

Effects of antacids on gastric emptying. *Gastroenterology*, 71, 268-273.

Kachaturian Z.S. (1986).

Aluminum toxicity among other views on the etiology of Alzheimer disease. *Neurobiol. aging*, 7.

Kaehny W.D., Hegg A.P. & Alfrey A.C. (1977).

Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *N. Engl. J. Med.*, 296, 1389-1390.

Katzman R. (1986).

Role of neuritic plaques and blood brain barrier in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. aging*, 7, 508-509.

Katzman R., Brown T., Fuld P., Thal L., Davies P. & Terry R. (1986).

Significance of neurotransmitter abnormalities in Alzheimer's disease. In "Neuropeptides in Neurologic and Psychiatric Disease" (Eds : Martin J.D. and Barchas J.D.).

Kilpatrick S.J., Lee T.M. & Moltz H. (1983).

The maternal pheromone of the rat : Testing some assumptions underlying a hypothesis. *Physiol. Behav.*, 30, 539-543.

King G.A., De Boni U. & Crapper D.R. (1975).

Effect of aluminum upon conditioned avoidance response acquisition in the absence of neurofibrillary degeneration. *Pharmac. Biochem. Behav.*, 3, 1003-1009.

Klatzo I., Wisniewski H. & Streicher E. (1965).

Experimental production of neurofibrillary degeneration. I - Light microscopic observations. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 24, 187-199.

Klein G.L., Alfrey A.C., Miller N.L., Sherrard D.J., Hazlet T.K., Ament M.E. & Coburn J.W. (1982).

Aluminum loading during total parenteral nutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 35, 1425-1429.

- Klein G.L., Heyman M.B., Lee T.C., Miller N.L., Marathe G., Gourley W.K. & Alfrey A.C. (1988).  
Aluminum-associated hepatobiliary dysfunction in rats : Relationships to dosage and duration of exposure. *Pediat. Res.*, 23, 275-278.
- Klein G.L., Targoff C.M., Ament M.E., Sherrard D.J., Bluestone R., Youg J.H., Norman A.W. & Coburn J.W. (1980).  
Bone disease associated with total parenteral nutrition. *Lancet*, ii, 1041-1044.
- Koo W.W.K., Kaplan L.A., Bendon R., Succop P., Tsang R.C., Horn J. & Steichen J.J. (1986).  
Response to aluminum in parenteral nutrition during infancy. *J. Pediat.*, 109, 877-883.
- Koshimura K., Kato T., Tokyama I., Nakamura S. & Kameyama M. (1986).  
Qualitative abnormalities of choline acetyltransferase in Alzheimer type dementia. *J. Neurol. Sci.*, 76, 143-150.
- Kosik K.S., Bradley W.G., Good P.F., Rasool C.G. & Selkoe D.J. (1978).  
Cholinergic function in lumbar aluminum myelopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 42, 365-375.
- Koupernick C., Loo H. & Zarifian E. (1982).  
*Précis de psychiatrie*. Flammarion.
- Kovalchick M.T., Kaehny W.D., Hegg A.P., Jackson J.T. & Alfrey A.C. (1978).  
Aluminum kinetics during hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.*, 92, 712-720.
- Krishnan S.S., Harrison J.E., Crapper-McLachlan D.R. (1987).  
Origin and resolution of the aluminum controversy concerning Alzheimer's neurofibrillary degeneration. *Biol. Tr. Elem. Res.*, 13, 35-42.
- Lai J.C.K., Guest J.F., Leung T.K.C., Lim L. & Davison A.N. (1980).  
The effects of cadmium, manganese and aluminum on sodium-potassium-activated and magnesium-activated adenosine triphosphatase activity and choline uptake in rat brain synaptosomes. *Biochem. Pharmacol.*, 29, 141-146.
- Lai J.C.K., Guest J.F., Lim L. & Davison A.N. (1978).  
The effects of transition-metal ions on rat brain synaptosomal amine-uptake systems. *Biochem. Soc. Trans.*, 6, 1010-1012.
- Lai J.C.K., Lim L. & Davison A.N. (1982).  
Effects of Cd<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup> and Al<sup>+++</sup> on rat brain synaptosomal uptake of noradrenalin and serotonin. *J. Inorg. Biochem.*, 17, 215-225.
- Lang S.M. & Henry A.C. (1979).  
The pathogenesis of dialysis dementia. *J. dialysis*, 3, 277-289.
- Laussac J.P. & Laurent J.P. (1980).

Etude par résonance magnétique nucléaire (31P et 27Al) des interactions entre le nitrate d'aluminium et le triphosphate d'adénosine. C. R. Acad. Sc. Paris, 291, 157-159.

Lee T.M. & Moltz H. (1984).

The maternal pheromone and deoxycholic acid in relation to brain myelin in the newweanling rat. *Physiol. Behav.*, 33, 391-395.

Leon M. (1974).

Maternal pheromone. *Physiol. Behav.*, 13, 441-453.

Leon M. & Moltz H. (1972).

Development of pheromonal bond in the albino rat. *Physiol. Behav.*, 8, 683-686.

Lione A. (1983).

The prophylactic reduction of aluminium intake. *Fd. Chem. Toxic*, 21, 103-109.

Lipman J.J., Colowick S.P., Lawrence P.L. & Abumrad N.N. (1987).

Aluminum induced encephalopathy in the rat. *Life Sci.*, 42, 863-875.

Lowry O.N., Rosebrough N.J., Fau A.L. & Randall R.J. (1951).

Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193, 265-275.

Malluche H.H., Faugere M.C., Friedler R.M., Matthews C. & Fanti P. (1987).

Calcitriol parathyroid hormone, and accumulation of aluminum in bone in dogs with renal failure. *J. Clin. Invest.*, 79, 754-761.

Mansour J.M., Ehrlich A. & Mansour T.E. (1983).

The dual effects of aluminum as activator and inhibitor of adenylate cyclase in the liver fluke *Fasciola hepatica*. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 112, 911-918.

Marquis J.K. (1982).

Aluminum neurotoxicity : An experimental perspective. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, 29, 43-49.

Martin R.B. (1986).

Citrate binding of  $Al^{+++}$  and  $Fe^{+++}$ . *J. Inorg. Biochem.*, 28, 181-187.

Martin A., Brouwers P., Cox C. & Fedio P. (1985).

On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain Lang.*, 25, 323-341.

Mas J.L., Alperovitch A. & Deroovesnec C. (1987).

Epidémiologie de la démence de type Alzheimer. *Rev. Neurol.*, 143, 161-171.

Mayor G.H., Keiser J.A., Makdani D. & Ku P.K. (1977).

Aluminum absorption and distribution : effect of parathyroid hormone. *Science*, 197, 1187-1189.

- Mazarguil H., Haran R. & Laussac J.P. (1982).  
The binding of aluminium to (Leu5)-enkephalin. An investigation using  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{27}\text{Al}$  NMR spectroscopy. *Biochem. Biophys. Acta*, 717, 465-472.
- McDermott J.R., Smith A.I., Iqbal K. & Wisniewski H.M. (1977).  
Aluminum and Alzheimer's disease. *Lancet*, ii, 710-711.
- McDuff T. & Sumi S.M. (1985).  
Subcortical degeneration in Alzheimer's disease. *Neurology*, 35, 123-126.
- McGeer P.L. (1984).  
Alzheimer's disease, and the cholinergic system. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 62, 741-754.
- McLaughlin A.I.G., Kazantsis G., King E., Teare D., Porter R.J. & Owen R. (1962).  
Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with inhalation of aluminium dust. *Brit. J. ind. Med.*, 19, 253.
- Meier-Ruge W., Abdel-Al S. & Schultz V. (1983).  
Etudes stéréomorphométriques des capillaires et des cellules nerveuses du cerveau normal chez le sujet âgé et dans la maladie d'Alzheimer. *Presse Médicale*, 12, 3115-3118.
- Miller C.A. & Levine E.M. (1974).  
Effects of aluminum salts on cultured neuroblastoma cells. *J. Neurochem*, 22, 751-758.
- Milliner D.S., Malekzadeh M., Lieberman E. & Coburn J.W. (1987).  
Plasma aluminum levels in pediatric dialysis patients : Comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Mayo. Clin. Proc.*, 62, 269-274.
- Milliner D.S., Shinaberger J.H., Shuman P. & Coburn J.W. (1985).  
Inadvertent aluminum administration during plasma exchange due to aluminum contamination of albumin-replacement solutions. *N. Engl. J. Med.*, 312, 165-167.
- Mohr E., Bruno G., Foster N., Gillespie M., Cox C., Hare T.A., Tamminga C., Fedio P. & Chase T.N. (1986).  
Gaba-agonist therapy for Alzheimer's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 9, 257-263.
- Moltz H. & Lee T.M. (1981).  
The maternal pheromone : Identify and functional significance. *Physiol. Behav.*, 26, 301-306.
- Montiel A., Mallevalle J. & Sanchez Y. (1982).  
L'origine de l'aluminium résiduel dans les eaux de distribution. Journées eau-insuffisance rénale. Toulouse 17-18 septembre 1982.
- Moss M.B., Albert M.S., Butters N. & Payne M. (1986).

Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch. Neurol.*, 43, 239-246.

Mouradian M.M., Farah J.M. Jr., Mohr E., Fabbrini G., O'Donohue L; & Chase T.N. (1986).

Spinal fluid CRF reduction in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, 8, 393-400.

Muller G. (1987).

Influence d'une intoxication aluminique prénatale sur certains aspects biochimiques et comportementaux du Rat. Mémoire DEA, Toxicologie, Université de Metz.

Mylroie A.A., Tucker C. & Rosselli-Austin L. (1987).

Lead-exposure of neonatal rats through maternal milk. A confounded model. *Biol. Trace Elem. Res.*, 14, 209-216.

Nagai T., McGeer P.L., Peng J.H., McGeer E.G. & Dolman C.E. (1983).

Choline acetyltransferase immunohistochemistry in brains of Alzheimer's disease patients and controls. *Neurosci. Lett.*, 36, 195-199.

Nagel J., Svec D., Waters T. & Pireman P. (1977).

IgE synthesis in man. I - Development of specific IgE. Antibodies after immunization with tetanus diphtheria (Td) Toxoids. *J. Immunol.*, 118, 334-341.

Nakano S., Nakamura S. & Kamayana M. (1986).

Acetylcholinesterase activity in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and senile dementia. *J. Neurol. Sci.*, 75, 213-223.

Nathan E. & Pedersen S.E. (1980).

Dialysis encephalopathy in a non-dialysed uraemic boy treated with aluminium hydroxide orally. *Acta Paediat. Scand.*, 69, 793-796.

Nordberg A., Larsson C., Adolfsson R., Alafuzoff I. & Wimblad B. (1983).

Muscarinic receptor compensation in hippocampus of Alzheimer patients. *J. Neuraltransmission*, 56, 13-19.

Nordstrand K., Melhus O., Eide T.J., Myrh K., Melbye K., Reikeras O., Sorlie D. & Giercksky K.E. (1987).

Mortality in rats on long-term parenteral nutrition. *Eur. Surg. Res.*, 19, 40-52.

Olton D. S. & Samuelson R.J. (1976).

Remembrance of places passed : Spatial memory in rats. *J. Exp. Psychol. : An. Behav. Proc.*, 2, 97-116.

Ondreicka R., Ginter E. & Kortus J. (1966).

Chronic toxicity of aluminium in rats and mice and its effects on phosphorus metabolism. *Brit. J. Ind. Med.*, 23, 305-312.

- Pallage V., Toniolo G., Will B. & Hefti F. (1986).  
Long-term effects of nerve growth factor and neural transplants on behavior of rats with medial septal lesions. *Brain Res.*, 386, 197-208.
- Parent A., Csonka C. & Etienne P. (1984).  
The occurrence of large acetylcholinesterase-containing neurons in human neostriatum as disclosed in normal and Alzheimer-diseased brains. *Brain Res.*, 291, 154-158.
- Patocka J. (1971).  
The influence of  $Al^{+++}$  on cholinesterase and acetylcholinesterase activity. *Acta Biol. Med. Germ.*, 26, 845-846.
- 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. (1986).  
Aluminum neurotoxicity-potential role in the pathogenesis of neurofibrillary tangle formation. *Can. J. Neurol. Sci.*, 13, 441-445.
- Perry G., Rizzuto N., Autilio-Gambetti L. & Gambetti P. (1985).  
Paired helical filaments from Alzheimer disease patients contain cytoskeletal components. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82, 3916-3920.
- Petit T.L., Biederman G.B., Jarmas P. & Labouillier J.C. (1985).  
Neurobehavioural development following aluminum administration in infant rabbits. *Exp. Neurol.*, 88, 640-651.
- Probst A., Basler V., Bron B. & Ulrich J. (1983).  
Neuritic plaques in senile dementia of Alzheimer type : A golgi analysis in the hippocampal region. *Brain Res.*, 268, 249-254.
- Probst A, Ulrich J. & Heitz Ph.V. (1982).  
Senile dementia of Alzheimer type : Astroglial reaction to extracellular neurofibrillary tangles in the hippocampus. *Acta Neuropathol.*, 57, 75-79.
- Quirion R., Martel J.C., Robitaille Y., Etienne P., Wood P., Nair N.P.V. & Gauthier S. (1986).  
Neurotransmitter and receptor deficits in senile dementia of the Alzheimer type. *Can. J. Neurol. Sci.*, 13, 503-510.
- Rabe A., LEE M.H., Shek J. & Wisniewski H.M. (1982).  
Learning deficit in immature rabbits with aluminum-induced neurofibrillary changes. *Exp. Neurol.*, 76, 441-446.
- Rasool C.G., Svendsen C.N. & Selkoe D.J. (1986).  
Neurofibrillary degeneration of cholinergic and noncholinergic neurons of the basal forebrain in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 20, 482-488.

- Recker R.R., Blotcky A.J., Leffler J.A. & Rack E.P. (1977).  
Evidence for aluminum absorption from the gastrointestinal tract and bone deposition by aluminum carbonate ingestion with normal renal failure. *J. Labo. Clin. Med.*, 90, 810-815.
- Roberts E. (1986).  
Alzheimer's disease may begin in the nose and may be caused by aluminosilicates. *Neurobiol. aging*, 7, 561-567.
- Royer R.J., Desor D., Netter P. & Faure G. (1979).  
Influence de l'administration par sonde endogastrique chez le rat sur différents paramètres de la gestation et du développement moteur des jeunes. *J. Pharmacol.*, 10, 261.
- Sabouraud O., Chatel M., Menault F., Dien Peron J., Cartier F., Gaire M., Gary J. & Pecker S. (1978).  
L'encéphalopathie myoclonique progressive des dialysés. *Rev. Neurol.*, 134, 575-602.
- Salusky I.B., Coburn J.W., Paumier L., Sherrard D.J. & Fine R.N. (1984).  
Role of aluminum hydroxide in raising serum aluminum levels in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Pediat.*, 105, 717-720.
- Samarawickrama C.P. & Webb M. (1979).  
Acute effects of cadmium on the pregnant rat and embryo-fetal development. *Environ. Health Perspect.*, 28, 245-249.
- Schlotterer G., Moscovitch M. & Crapper-McLachlan D. (1983).  
Visual processing deficits as assessed by spatial frequency contrast sensitivity and backward masking in normal ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 107, 309-325.
- Schneider H., Kulbe K.D., Weber H. & Streicher E. (1984).  
Aluminum-free intestinal phosphate binding. *Contr. Nephrol.*, 38, 32-36.
- Schneider H., Kulbe K.D., Weber H. & Streicher E. (1985).  
Aluminum-free oral phosphate binder. *Clin. Nephrol.*, 24, S98-S102.
- Sedman A.B., Klein G.L., Merritt R.J., Miller N.L., Webber K.O., Gill W.L., Amand H. & Alfrey A.C. (1985).  
Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1337-1343.
- Serby M. (1986).  
Olfaction and Alzheimer's disease. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.*, 10, 579-586.
- Serby M., Richardson S.B., Twente S., Siekierski J., Corwin J. & Rotrosen J. (1984).  
CSF somatostatin in Alzheimer's disease. *Neurobiol. aging*, 5,

187-189.

- Shlageter N.L., Carson R.E. & Rapoport S.I. (1987).  
Examination of blood-brain barrier permeability in dementia of the Alzheimer type with (68Ga) EDTA and positron emission topography. *J. Cerebral blood flow and metabolism*, 7, 1-8.
- Shore D. & Wyatt R.J. (1982).  
Research design issues : Antialuminum drug studies in Alzheimer's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 5, 337-343.
- Siegel S. (1956).  
Non parametric statistics for the behavioral sciences. International Student Edition.
- Siegel N. & Haug A. (1983).  
Aluminum interaction with calmodulin. Evidence for altered structure and function from optical and enzymatic studies. *Biochim. Biophys. Acta*, 744, 36-45.
- Siegel N., Suhayda C. & Haug A. (1982).  
Aluminium changes the conformation of calmodulin. *Physiol. Chem. & Physics*, 14, 165-167.
- Sitaram N. (1984).  
Cholinergic hypothesis of human memory : Review of basic and clinical studies. *Drug Dev. Res.*, 4, 481-488.
- Sjögren B., Lunderg I. & Lidums V. (1983).  
Aluminium in the blood and urine of industrially exposed workers. *Brit. J. Ind. Med.* 40, 301-304.
- Skalsky H.L. & Carchman R.A. (1983).  
Aluminum homeostasis in man. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 2, 405-423.
- Soerensen J.R.J., Campbell I.R., Tepper L.B. & Lingg R.D. (1974).  
Aluminum in the environment and human health. *Environ. Health Perspect.*, 8, 3-95.
- Soininen H.S., Jolkkonen J.T., Reinikainen K.J., Halonen T.O. & Riekkinen P.J. (1984).  
Reduced cholinesterase activity and somatostatin-like immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *J. Neurol. Sci.*, 63, 167-172.
- Stokes P.M., Bailey R.C. & Roulx G.R. (1985).  
Effects of acidification on metal availability to aquatic biota, with special reference to filamentous algae. *Environ. Health Perspect.*, 63, 79-87.
- Strutman J.A., Wisniewski H.M. & Shek J.W. (1983).  
High affinity uptake of Gaba and glycine by rabbits with aluminum-induced neurofibrillary changes. *Neurochem. Res.*, 8.
- Stummvoll H.K., Graf H. & Meisinger V. (1984).

- Effect of desferrioxamine on aluminum kinetics during hemodialysis. *Miner. Electrolyte Metabo.*, 10, 263-266.
- Spencer H., Kramer L., Norris C. & Osis D. (1982).  
Effect of small doses of aluminum-containing antacids on calcium and phosphorus metabolism. *Ann. J. Clin. Nutr.*, 36, 32-40.
- Spencer H., Kramer L., Norris C. & Wiatrowski E. (1980).  
Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28, 529-535.
- Spencer H., Wiatrowski E., Osis D. & Norris C. (1977).  
Effect of aluminum-containing antacids on fluoride metabolism in man. *J. Dent. Res.*, 56, B131.
- Szczekocki W. & Chmielewski J. (1978).  
Indices of the occupational exposure to aluminum oxide dusts. *Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia*, 29, 37-42.
- Tagliavini F. & Pilleri G. (1983).  
Basal nucleus of Meynert. *J. Neurol. Sci.*, 62, 243-260.
- Talwar H.S., Reddi A.H., Menczel J., Thomas W.C.Jr. & Meyer J.L. (1985).  
Influence of aluminum on mineralization during matrix-induced bone development. *Kidney Int.*, 29, 1038-1042.
- Tanzi R.E., Bird E.D., Latt S.A. & Neve R.L. (1987).  
The amyloid protein is not duplicated in brains from patients with Alzheimer's disease. *Science*, 238, 666-669.
- Terry R.D. & Katzman R. (1983).  
Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann. Neurol.*, 14, 497-506.
- Terry R.D. & Pena C. (1965).  
Experimental production of neurofibrillary degeneration. 2 - Electron microscopy, phosphatase histochemistry and electron probe analysis. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 24, 200-210.
- Trapp G.A. (1986).  
Interactions of aluminum with cofactors, enzymes, and other proteins. *Kidney Int.*, 29, S12-S16.
- Tromcoso J.C., Hoffman P.N., Griffin J.W., Hess-kozlov K.M. & Price D.L. (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. Sc.*, 282, 1785-1788.
- Van der Voet G.B. & De Wolff F.A. (1985).  
Distribution of aluminum between plasma and erythrocytes. *Human.*

Toxicol., 4, 643-648.

- Van der Voet G.B. & De Wolff F.A. (1987).  
Intestinal absorption of aluminum in rats : Effects of intraluminal pH and aluminum concentration. *J. Appl. Toxicol.*, 6, 37-41.
- Waldron Edward D., Chan P. & Skoryna S.C. (1971).  
Increased prothrombin time and metabolic changes with high serum aluminum levels following long-term exposure to Bayer-process alumina. *C. M. A. Journal*, 105, 1297-1299 + 1305.
- Wenk G.L. & Stemmer K.L. (1981).  
The influence of ingested aluminum upon norepinephrine and dopamine levels in the rat brain. *Neurotoxicology*, 2, 347-353.
- Wenk G.L. & Stemmer K.L. (1982).  
Activity of the enzymes dopamine-beta-hydroxylase and phenylethanol-amine-N-methyltransferase in discrete brain region of the copper-zinc deficiency rat following aluminum ingestion. *Neuro. Tox.*, 3, 93-99.
- Wenk G.L. & Stemmer K.L. (1983).  
Suboptimal dietary zinc intake increases aluminum accumulation into the rat brain. *Brain Res.*, 288, 393-395.
- Whitehouse P.J., Martino A.M., Amuono P.G., Lowenstein P.R., Coyle J.T., Price D.L. & Kellar K.J. (1986).  
Nicotinic acetylcholine binding sites in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 371, 146-151.
- Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T. & De Long M.R. (1982).  
Alzheimer's disease and senile dementia : Loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215, 1237-1239.
- Williams J.W., Vera S.R., Peters T.G., Luther R.W., Bhattacharya S., Spears H., Graham A., Pitcock J.A. & Crawford A.J. (1986).  
Biliary excretion of aluminum osteodystrophy with liver disease. *Ann. Intern. Med.*, 104, 782-783.
- Wills M.R. & Savory J. (1983).  
Aluminium poisoning : Dialysis encephalopathy osteomalacia and anemia. *Lancet*, ii, 29-34.
- Wisniewski H.M. & Kozlowski P.B. (1982).  
Evidence for blood-brain barrier changes in senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 396, 119-129.
- Wisniewski H.M., Surtman J.A., Shek J.W. (1982).  
Chronic Model of neurofibrillary changes induced in mature rabbits by metallic aluminum. *Neurobiol. aging*, 3, 11-22.
- Wong P.C.L., Lai J.C.K., Lim L. & Davison A.N. (1981).  
Selective inhibition of L-glutamate and gammaaminobutyrate

- Transport in nerve ending particles by aluminum, manganese, and cadmium chloride. *J. Inorg. Biochem.*, 14, 253-260.
- Yates C.M., Simpson J., Russel D. & Gordon A. (1980).  
Cholinergic enzymes in neurofibrillary degeneration produced by aluminium. *Brain Res.*, 197, 269-274.
- Yokel R.A. (1983).  
Persistent aluminum accumulation after prolonged systemic aluminum exposure. *Biol. Trace Elem. Res.*, 5, 467-474.
- Yokel R.A. (1985).  
Toxicity of gestational aluminum exposure to the maternal rabbit and offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 79, 121-123.
- Yokel R.A. (1987).  
Toxicity of aluminum exposure to the neonatal and immature rabbit. *Fundamental and applied Toxicology*, 9, 795-806.
- Yokel R.A., & McNamara P.J. (1985).  
Aluminum bioavailability and deposition in adult and immature rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77, 344-352.
- Zar J.H. (1974).  
Biostatistical analysis. Prentice Hall. Englerwood Cliffs (USA).
- Zimmer R., Teelken A.W., Trieling W.B., Weber W., Weihmayr T. & Leuter H. (1984).  
Aminobutyric acid and homovanillic acid concentration in the CFS of patients with senile dementia of Alzheimer's type. *Arch. Neurol.*, 41, 602-604.
- Zumkley H., Bertram H.P., Lison A., Knoll O. & Losse H. (1979).  
Aluminium, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. *Clin., Nephrol.*, 12, 18-21.

## **RESUME DES RESULTATS**

## **INTOXICATIONS PRENATALES**

### **TRAITEMENT PAR CHLORURE D'ALUMINIUM:**

**DOSES: 0, 160, 200, 300, 400 mg/kg/ jour**

**TESTS : MATURATION NEURO-MOTRICE,**

**DOSES 0, 100, 300 mg/kg/ jour:**

**TESTS: MATURATION NEURO-MOTRICE**

**CONDITIONNEMENT OPERANT ( JUVENILES ET SUB-ADULTES)**

**APPRENTISSAGE SPATIAL ( AGE: 100 JOURS)**

### **TRAITEMENT PAR LACTATE D'ALUMINIUM:**

**DOSES: 0, 100, 200, 400 mg/kg/ jour**

**TESTS : MATURATION NEURO-MOTRICE**

**CONDITIONNEMENT OPERANT (JUVENILES ET SUB-ADULTES)**

**APPRENTISSAGE SPATIAL (AGE: 100 JOURS)**

## PARAMETRES MATERNELS PENDANT LA GESTATION

- LA SIGNIFICATIVITE DES COMPARAISONS STATISTIQUES EST DONNEE PAR RAPPORT AU TEMOINS.

- POUR DES RAISONS DE CLARTE "mg" REMPLACE "mg/kg/jour".

<b><u>CONSOMMATION DE BOISSON</u></b> :	<b>CHLORURE D'ALU</b> :	<b>N.S.</b>
	<b>LACTATE D'ALU</b>	<b>: N.S.</b>
<b><u>CONSOMMATION DE NOURRITURE</u></b> :	<b>CHLORURE D'ALU</b> :	<b>300 mg : réduction entre 14ème et 18 ème jour.</b>
	<b>LACTATE D'ALU</b>	<b>: N.S.</b>
<b><u>EVOLUTION PONDERALE</u></b>	:	<b>CHLORURE D'ALU</b> :
		<b>300 mg : réduction au jour 18.</b>
		<b>LACTATE D'ALU</b> :
		<b>400 mg : réduction au jour 18.</b>

## PARAMETRES MATERNELS PENDANT L'ALLAITEMENT

<b><u>CONSOMMATION DE BOISSON</u></b>	:	<b>CHLORURE D'ALU</b>	:	<b>300 mg : réduction aux jours 5 et 9. 400 mg : réduction au jour 9.</b>
		<b>LACTATE D'ALU</b>	:	<b>N.S.</b>
<b><u>CONSOMMATION DE NOURRITURE</u></b>	:	<b>CHLORURE D'ALU</b>	:	<b>N.S.</b>
		<b>LACTATE D'ALU</b>	:	<b>N.S.</b>
<b><u>EVOLUTION PONDERALE</u></b>	:	<b>CHLORURE D'ALU</b>	:	<b>300 mg : réduction entre les jours 1 et 14.</b>
		<b>LACTATE D'ALU</b>	:	<b>N.S.</b>

## PARAMETRES CONCERNANT LES JEUNES NES DE FEMELLES TRAITEES

### 1 - TAILLE DES PORTEES A LA NAISSANCE

- CHLORURE D'ALUMINIUM : N.S.
- LACTATE D'ALUMINIUM : N.S.

### 2 - MORTALITE DES JEUNES AVANT LE SEYRAGE

- CHLORURE D'ALUMINIUM : \* EFFET NEGATIF SIGNIFICATIF DES LA DOSE  
160 mg ET DES LE JOUR 1  
POSTNATAL.  
\* STABILISATION A ENVIRON 9 JOURS.
- LACTATE D'ALUMINIUM : \* EFFET NEGATIF SIGNIFICATIF A LA DOSE 400  
mg ET DES LE JOUR 1 POSTNATAL.  
\* STABILISATION A ENVIRON 9 JOURS.

### 3 - EVOLUTION PONDERALE

- CHLORURE D'ALUMINIUM : \* EFFET NEGATIF SIGNIFICATIF DES LA DOSE  
160 mg ET DES LE JOUR 1 POST-  
NATAL.  
\* DISPARITION ENTRE LES JOURS 1 ET 4.
- LACTATE D'ALUMINIUM : \* EFFET NEGATIF A LA DOSE 400 mg  
ET DES LE JOUR 1 POSTNATAL.  
\* DISPARITION ENTRE LES JOURS 1 ET 4, MAIS  
REAPPARITION AU JOUR 14.

#### 4 - DEVELOPPEMENT NEUROMOTEUR

- CHLORURE D'ALUMINIUM : \* EFFET NEGATIF SIGNIFICATIF DES LA DOSE  
160 mg.

\* DISPARITION APRES LE JOUR 9 SAUF POUR  
LA DOSE 400 mg POUR LAQUELLE  
IL PERSISTE JUSQU'AU SEVRAGE.

- LACTATE D'ALUMINIUM : \* EFFET NEGATIF SIGNIFICATIF A PARTIR DE LA  
DOSE 200 mg.

\* DISPARITION APRES LE JOUR 9.

#### 5 - CONDITIONNEMENT OPERANT

A - REPARTITION EN CATEGORIES DE CONDITIONNEMENT (NON DISCRIMINANTS,  
DISCRIMINANTS, STRATEGIE DE CUMUL)

- CHLORURE D'ALUMINIUM

\* RATS JUVENILES (40 JOURS): N.S.

\* RATS SUBADULTES (60 JOURS): N.S.

- LACTATE D'ALUMINIUM

\* RATS JUVENILES : N.S.

\* RATS SUBADULTES : N.S.

B - COMPORTEMENT DES RATS DISCRIMINANTS A STRATEGIE NON CUMULATIVE

- CHLORURE D'ALUMINIUM (JUVENILES OU SUBADULTES)

\* ACTIVITE LOCOMOTRICE : N.S.

\* APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.

\* APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.

\* TAUX DE DISCRIMINATION : N.S.

\* NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

**- LACTATE D'ALUMINIUM (JUVENILES ET SUBADULTES)**

- \* ACTIVITE LOCOMOTRICE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.
- \* TAUX DE DISCRIMINATION : N.S.
- \* NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

**C - COMPORTEMENT DES RATS A STRATEGIE DE CUMUL**

**- CHLORURE D'ALUMINIUM (JUVENILES ET SUBADULTES)**

- \* ACTIVITE LOCOMOTRICE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.
- \* TAUX DE DISCRIMINATION : N.S.
- \* NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

**- LACTATE D'ALUMINIUM (JUVENILES)**

- \* ACTIVITE LOCOMOTRICE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.
- \* TAUX DE DISCRIMINATION : N.S.
- \* NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

**- LACTATE D'ALUMINIUM (SUBADULTES)**

- \* ACTIVITE LOCOMOTRICE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.
- \* APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.
- \* TAUX DE DISCRIMINATION : LES PERFORMANCES DES LOTS TEMOIN ET 400 mg SONT SUPERIEURES A CELLES DES LOTS 100 ET 200 mg. (T=400) > (100=200).
- \* NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

## **6 - APPRENTISSAGE SPATIAL (LABYRINTHE RADIAL DE OLTON)**

### **A - PARAMETRES GENERAUX**

#### **\* CHLORURE D'ALUMINIUM : PREMIER PASSAGE**

- (1) - NOMBRE TOTAL DE BRANCHES VISITEES : N.S.**
- (2) - TEMPS TOTAL POUR L'EPREUVE : N.S.**
- (3) - LATENCE PREMIERE ENTREE : N.S.**
- (4) - HEURE PREMIERE ERREUR : N.S.**
- (5) - NOMBRE DE BRANCHES VISITEES AVANT LA 1ERE  
ERREUR : N.S.**
- (6) - NOMBRE DE BRANCHES DIFFERENTES DANS LES 8  
PREMIERS ESSAIS : N.S.**

#### **DEUXIEME PASSAGE**

- (1) : N.S.**
- (2) : N.S.**
- (3) : CETTE LATENCE EST SIGNIFICATIVEMENT PLUS COURTE  
POUR LE LOT 300 mg.**
- (4) : N.S.**
- (5) : N.S.**
- (6) : N.S.**

#### **TROISIEME PASSAGE**

- (1) : N.S.**
- (2) : N.S.**
- (3) : N.S.**
- (4) : N.S.**
- (5) : N.S.**
- (6) : N.S.**

#### **\* LACTATE D'ALUMINIUM : PREMIER PASSAGE**

- (1) : N.S.**
- (2) : N.S.**
- (3) : N.S.**
- (4) : N.S.**

(5) : N.S.

(6) : N.S.

#### DEUXIEME PASSAGE

(1) : N.S.

(2) : N.S.

(3) : LES TEMOINS PENETRENT PLUS RAPIDEMENT DANS LA  
1ERE BRANCHE QUE LES LOTS TRAITES

(4) : N.S.

(5) : N.S.

(6) : N.S.

#### TROISIEME PASSAGE

(1) : N.S.

(2) : N.S.

(3) : N.S.

(4) : N.S.

(5) : N.S.

(6) : N.S.

#### B - LATENCE D'ENTREE DANS LA DEUXIEME BRANCHE

\* CHLORURE D'ALUMINIUM : N.S.

\* LACTATE D'ALUMINIUM : EVOLUTION DECROISSANTE POUR LES LOTS TEMOIN ET 100  
mg AU COURS DES 3 PASSAGES.

#### C - CHOIX D'UNE STRATEGIE D'ELIMINATION

\* CHLORURE D'ALUMINIUM : N.S.

\* LACTATE D'ALUMINIUM : LES TEMOINS CHOISISSENT PREFERENTIELLEMENT DES  
STRATEGIES PLUS COMPLEXES QUE CELLES DE L'ENSEMBLE  
DES LOTS TRAITES.

## **INTOXICATIONS POSTNATALES**

**TRAITEMENT PAR LACTATE D'ALUMINIUM**

**DOSES: 0, 100, 200, 300 mg/kg/jour , par gavage, du jour 5 au jour 14.**

**TESTS: MATURATION NEURO-MOTRICE**

**CONDITIONNEMENT OPERANT (AGE: 50 JOURS)**

**APPRENTISSAGE SPATIAL ( AGES: 100 JOURS, 1 AN).**

### 1 - MORTALITE DES JEUNES AVANT LE SEVRAGE

- \* EFFET NEGATIF DE LA DOSE 300 mg DES LE JOUR 6 (LE JOUR 5 = 1 ER JOUR DE TRAITEMENT).
- \* EFFET NEGATIF DE LA DOSE 200 mg AU BOUT DE 10 JOURS DE TRAITEMENT.

### 2 - EVOLUTION PONDERALE DES JEUNES RATS

- \* EFFET NEGATIF DES DOSES 200 ET 300 mg DES LE JOUR 7.
- \* EFFET NEGATIF DE LA DOSE 100 mg AU JOUR 8.

### 3 - DEVELOPPEMENT NEUROMOTEUR

- \* EFFET NEGATIF AU TEST DE RA6 POUR LES DOSES 200 ET 300 mg.
- \* EFFET NEGATIF AUX TESTS DE SUSPENSION ET PISC POUR LA DOSE 300 mg.

### 4 - CONDITIONNEMENT OPERANT

#### A - REPARTITION EN CATEGORIES DE CONDITIONNEMENT

LES TEMOINS COMPTENT PLUS DE RATS DE TYPE CUMULARD SUR L'ENSEMBLE DES RATS DISCRIMINANTS (73,3% PAR RAPPORT A 20 ET 25% POUR LES DOSES 200 ET 300 mg).

#### B - COMPORTEMENT DES RATS DISCRIMINANTS A STRATEGIE NON CUMULATIVE

- ACTIVITE LOCOMOTRICE : N.S.
- APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.
- APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.
- TAUX DE DISCRIMINATION : LE LOT 200 mg A UN TAUX SIGNIFICATIVEMENT PLUS ELEVE QUE CELUI DES AUTRES LOTS.
- NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

#### C - COMPORTEMENT DES RATS A STRATEGIE CUMULATIVE (LA DOSE 300 mg EST EXCLUE POUR INSUFFISANCE D'EFFECTIF)

- ACTIVITE LOCOMOTRICE : N.S.
- APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.
- APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.
- TAUX DE DISCRIMINATION : N.S.
- NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

#### D - COMPORTEMENT DE L'ENSEMBLE DES RATS DISCRIMINANTS + CUMULARDS

- ACTIVITE LOCOMOTRICE : DIFFERENCES SIGNIFICATIVES ENTRE LES LOTS TEMOINS ET 100 MG, ET 100 ET 200 mg. DANS L'ENSEMBLE, ON CONSTATE UNE BAISSSE DE L'ACTIVITE LOCOMOTRICE DES LOTS TRAITES.
- APPUIS SUR LA PEDALE ACTIVE : N.S.
- APPUIS SUR LA PEDALE INACTIVE : N.S.
- TAUX DE DISCRIMINATION : LE LOT 300 mg PRESENTE DES VALEURS VOISINES DE CELLES DU LOT 200 mg. LES LOTS TEMOIN ET 100 mg ONT DES VALEURS VOISINES PLUS BASSES QUE CELLES DES AUTRES LOTS.
- NOMBRE DE RENFORCEMENTS OBTENUS : N.S.

#### 5 - APPRENTISSAGE SPATIAL (LABYRINTHE RADIAL DE OLTON)

##### A - PARAMETRES GENERAUX

##### \* RATS DE 100 JOURS :

- PREMIER PASSAGE : (1) NOMBRE TOTAL DE BRANCHES VISITEES : N.S.
- (2) TEMPS TOTAL POUR L'EPREUVE : IL FAUT PLUS DE TEMPS AUX RATS DU LOT 200 mg POUR REALISER L'EPREUVE PAR RAPPORT AUX AUTRES LOTS.
- (3) LATENCE 1 ERE ENTREE : N.S.
- (4) HEURE 1 ERE ERREUR : N.S.
- (5) NOMBRE DE BRANCHES VISITEES AVANT 1 ERE ERREUR : N.S.
- (6) NOMBRE DE BRANCHES DIFFERENTES DANS LES 8 1ERS ESSAIS : N.S.
- DEUXIEME PASSAGE : (1) : N.S.
- (2) : N.S.
- (3) : N.S.

- (4) : N.S.  
(5) : N.S.  
(6) : N.S.
- TROISIEME PASSAGE : (1) : N.S.  
(2) : IL FAUT PLUS DE TEMPS AUX RATS DU LOT 200 mg . LES  
RATS DU LOT 300 mg VONT PLUS VITE QUE LES TEMOINS.  
(3) : N.S.  
(4) : N.S.  
(5) : N.S.  
(6) : N.S.
- \* RATS D'1 AN :
- PREMIER PASSAGE : (1) : N.S.  
(2) : N.S.  
(3) : N.S.  
(4) : N.S.  
(5) : N.S.  
(6) : N.S.
- DEUXIEME PASSAGE : (1) : N.S.  
(2) : N.S.  
(3) : N.S.  
(4) : N.S.  
(5) : N.S.  
(6) : N.S.
- TROISIEME PASSAGE : (1) : LES TEMOINS MONTRENT UNE REDUCTION DES SCORES.  
(2) : N.S.  
(3) : N.S.  
(4) : N.S.  
(5) : N.S.  
(6) : N.S.
- QUATRIEME PASSAGE : (1) : LES TEMOINS MONTRENT UNE REDUCTION DES SCORES.  
(2) : N.S.  
(3) : N.S.  
(4) : N.S.  
(5) : N.S.  
(6) : N.S.

- CINQUIEME PASSAGE : (1) : N.S.

(2) : LES TEMPS NECESSAIRES POUR EFFECTUER L'EPREUVE  
AUMENTENT EN FONCTION DE LA DOSE, MAIS CECI N'EST  
SIGNIFICATIF QUE POUR LA DOSE 200 mg.

(3) : N.S.

(4) : N.S.

(5) : N.S.

(6) : N.S.

#### C - LATENCE DE DEUXIEME ENTREE

\* RATS DE 100 JOURS : LES RATS DU LOT TEMOIN AU PREMIER PASSAGE = RATS DU LOT  
100 mg.

LEURS TEMPS SONT MOINS ELEVES QUE CEUX DES RATS TRAITES A FORTES  
DOSES

\* RATS D'1 AN : REDUCTION DU TEMPS POUR LE LOT 300 mg AU 4EME PASSAGE.

#### D - CHOIX D'UNE STRATEGIE D'ELIMINATION

\* RATS DE 100 JOURS : N.S.

\* RATS D'1 AN : PAS D'ORDRE PARTICULIER DANS LES LOTS.

## **ETUDE COMPLEMENTAIRE**

**INTOXICATION PRENATALE AU CHLORURE OU AU LACTATE D'ALUMINIUM ET PRELEVEMENT  
DES FOETUS AU VINGTIEME JOUR DE GESTATION**

**\* CHLORURE D'ALUMINIUM : 300 MG D'ALU/KG/JOUR**

**\* LACTATE D'ALUMINIUM : 400 MG D'ALU/KG/JOUR**

**1 - EFFECTIFS FOETAUX (J20 DE LA GESTATION)**

**\* CHLORURE D'ALUMINIUM / TEMOIN : N.S.**

**\* LACTATE D'ALUMINIUM / TEMOIN : N.S.**

**2 - POIDS DE L'ENSEMBLE DES FOETUS**

**\* CHLORURE D'ALUMINIUM / TEMOINS : FOETUS TEMOINS PLUS LOURDS.**

**\* LACTATE D'ALUMINIUM / TEMOINS : N.S.**

**3 - VARIABILITE DES POIDS**

**\* CHLORURE D'ALUMINIUM / TEMOINS : N.S.**

**\* LACTATE D'ALUMINIUM / TEMOINS : N.S.**

**4 - DISSYMETRIE DU NOMBRE DE FOETUS SUR LES CORNES UTERINES**

**\* CHLORURE D'ALUMINIUM / TEMOINS : N.S.**

**\* LACTATE D'ALUMINIUM / TEMOINS : N.S.**

**5 - VARIATION PONDERALE DES FOETUS EN FONCTION DE LEUR IMPLANTATION LE LONG DE  
LA CORNE UTERINE**

**\* TEMOINS : N.S.**

\* CHLORURE D'ALUMINIUM : N.S.

\* LACTATE D'ALUMINIUM : N.S.

#### 6 - POIDS DE CERTAINS ORGANES CHEZ LES 2 PLUS GROS ET LES 2 PLUS PETITS FOETUS

\* CERVEAUX : GROS FOETUS : CHLORURE D'ALUMINIUM/TEMOINS : N.S.  
LACTATE D'ALUMINIUM /TEMOINS : N.S.

PETITS FOETUS : CHLORURE D'ALUMINIUM/TEMOINS : TENDANCE :  
CHL < TEM  
LACTATE D'ALUMINIUM/TEMOINS : N.S.

\* REINS : GROS FOETUS : CHLORURE D'ALUMINIUM/TEMOINS : N.S.  
LACTATE D'ALUMINIUM /TEMOINS : N.S.

PETITS FOETUS : CHLORURE D'ALUMINIUM/TEMOINS : CHL < TEMOINS  
LACTATE D'ALUMINIUM/TEMOINS : LACT < TEMOINS

\* RAPPORT POIDS CERVEAU/POIDS CORPOREL :  
GROS FOETUS : CHLORURE D'ALUMINIUM/TEMOINS : TENDANCE CHL > TEMOINS  
LACTATE D'ALUMINIUM / TEMOINS : TENDANCE LACT > TEMOINS

PETITS FOETUS : CHLORURE D'ALUMINIUM/TEMOINS : N.S.  
LACTATE D'ALUMINIUM /TEMOINS : N.S.

#### 7 - DOSAGES DE PROTEINES (METHODE DE LOWRY) DANS LE CERVEAU DES FOETUS

AUCUNE DIFFERENCE PAR RAPPORT AUX TEMOINS EN FONCTION :  
- DE LA TAILLE DES FOETUS  
- DU TRAITEMENT PAR CHLORURE OU LACTATE D'ALUMINIUM

#### 8 - DOSAGES DE L'ALUMINIUM (SPECTROPHOTOMETRE D'EMISSION A PLASMA D'ARGON)

\* CERVEAUX DES FOETUS :  
AUCUNE DIFFERENCE PAR RAPPORT AUX TEMOINS EN FONCTION :  
- DE LA TAILLE DES FOETUS  
- DU TRAITEMENT PAR LACTATE OU PAR CHLORURE D'ALUMINIUM

\* FOIE DES FOETUS :

**TENDANCE CHEZ LES GROS FOETUS TRAITES PAR CHLORURE A UN TAUX PLUS ELEVE PAR RAPPORT AUX TEMOINS.**

**DETECTION DES ELEMENTS CHIMIQUES DANS LES CELLULES EPITHELIALES DES INTESTINS PRELEVES SUR LES FOETUS PRELEVES UN JOUR AVANT LA NAISSANCE.**

**SPECTROMETRIE A RAYONS X ET MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYAGE**

**LES EFFECTIFS SONT INSUFFISANTS POUR PERMETTRE UNE ETUDE STATISTIQUE FIABLE. NEANMOINS, UNE TENDANCE A LA REDUCTION DE LA QUANTITE DE CUIVRE DANS LES FOETUS DU LOT CHLORURE SEMBLE SE DEGAGER.**