

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et de La Recherche Scientifique
Université de Saida Taher Moulay
Faculté des Sciences



Département de Biologie
Laboratoire de Bio-Toxicologie Pharmacognosie
et valorisation des plantes médicinales

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

En Biologie

Option : Biochimie

Présenté par

AMIRI Sahar

Intitulé

Contribution à l'étude de l'effet prophylactique de l'administration d'un extrait de Suaeda fruticosa chez les rats en croissance intoxiqués au nickel et manganèse. Etude neurocomportementale, biochimique et hématologique.

Soutenu devant le jury :

Président : M^{me} HADJADJ H maitre assistante A université de Saida

Examineur : Dr Ammam Abdelkader maitre de conférences B, université de Saida

Encadreur : Dr Adli D E H maitres de conférences A université de Saida

Année Universitaire 2017-2018

Remerciements

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce travail.

J'exprime mes profonds remerciements à mon encadreur monsieur **ADLI Djalel Eddine Houari**, maitre de conférence A au département de biologie, université de saïda, pour sa totale confiance, ses conseils, son soutien et sa disponibilité permanente d'avoir réalisé ce travail, ainsi pour ses douaaas et ses encouragements qu'il m'a accordés tout au long de mon cursus.

J'adresse de chaleureux remerciements à Mme : **Hadjadj Hassina** enseignante, au département de Biologie à l'université de Saida, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Je voudrais remercier Docteur : **AMMAM Abdelkader**, Maitre de conférences B à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, département de Biologie, Université de Saida, d'avoir accepté de juger et d'examiner ce travail.

Je remercie également monsieur **KAHLOULA Khaled** pour sa contribution et pour sa formation au cours de mon parcours universitaire.

Et un vif remerciement à monsieur **BELHADI Abdelkader** pour sa contribution et sa patience.

Enfin je remercie tous ceux qui ont participé de loin ou de pré à la réalisation de cette étude. Veuillez recevoir ce modeste travail comme un début de récompense de tous vos efforts.

Dédicace

Je dédie mon travail à

L'âme de mon papa chéri « Qu'ALLAH l'accueille en son vaste paradis »

Ma mère chérie qui m'a mis au monde et c'est grâce à elle que je suis ce je suis aujourd'hui

Mon frère Samir mon 2ème papa qui a toujours été là pour moi

Ma sœur Nesrine mon idole le symbole d'une vraie femme Algérienne

Mon Zahir qui m'encourage et me pousse toujours vers l'avant

Et une spéciale dédicace à ma confidente, ma moitié, qui m'a toujours épauler quand je baissais les bras qui me donne toujours l'espoir que tout ira bien.

Et tout le reste de la famille qui m'ont tant soutenu

Et à mes amis (e) Mohamed, Yacine et Karima

A tous les personnes qui ont contribué au bon déroulement de ce travail.

Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer d'une part, les modifications induites par le nickel et le manganèse et la co-exposition (Ni-Mn) en employant plusieurs approches : biochimiques, hématologiques et neurocomportementales chez les rats en croissance, d'autre part, l'efficacité de l'extrait de *Suaeda fruticosa* à rétablir ou non les effets néfastes induites par les métaux par une injection intrapéritonéale de 0.8 mg/kg durant une période de 15 jours. L'extrait de *Suaeda fruticosa* a été réalisé par chromatographie liquide à haute performance indique que les composants de cette extrait sont : Catechine 1,668mg/g ; Acide Gallique 0,450mg/g ; Resorcinol 0,375 mg/g et Quercetine 0,251 mg/g.

En effet cette exposition subchronique aux nickel à une concentration de 2g/l et manganèse à une concentration de 4.79g/l pendant la période de développement a permis d'enregistrer une réduction importante dans le poids corporel, et dans le poids des organes (cerveau, foie et rein) à ceux des témoins. Les résultats relatifs aux tests du comportement plus précisément ceux de la dépression (forced swimmin teste), de l'anxiété (compartiment obscure/lumière) et de l'activité locomotrice (openfield), dévoilent que l'intoxication aux nickel et manganèse et la co-exposition (Ni-Mn) provoquent des troubles neurocomportementaux se traduisant par une hypoactivité locomotrice et une réduction du comportement d'exploration du milieu qui reflète l'instauration d'un état de stress, d'anxiété et dépression. En revanche, les résultats des dosages biochimiques ont montré que le nickel et le manganèse ont induit une hyperglycémie et perturbation des biomarqueurs rénaux et hépatiques. De même effet, les résultats montrent une diminution de différents paramètres hématologiques du globule blanc (GB), des globules rouges (GR), hémoglobine (Hb), hématocrite (Ht), et une augmentation des plaquettes chez les rats intoxiqués aux (Ni, Mn, Ni-Mn) par rapport aux rats témoins.

Par ailleurs, l'administration de l'extrait de *Suaeda fruticosa* a permis d'observer un regain de poids corporel et le poids des organes. De plus, les différents tests du comportement dévoilent que l'extrait corrige l'état dépressif, l'anxiété et hypoactivité locomotrice observer chez les rats intoxiquée aux nickel et manganèse et la co-exposition (Ni-Mn) durant la période du développement, et une amélioration de différents paramètres biochimique et hématologique, ce qui justifie la grande importance du *Suaeda fruticosa* dans la médecine traditionnelle et ces vertus thérapeutiques.

Mots clés : Nickel, Manganèse, Rat, *Suaeda fruticosa*, HPLC, Cerveau, Foie, Rein.

Abstract

The objective of this study is to evaluate, on the one hand, the modifications induced by nickel and manganese and the co-exposure (Ni-Mn) by using several approaches: biochemical, hematological and neurobehavioral in growing rats, on the other hand, the effectiveness of the *Suaeda fruticosa* extract to restore or not the adverse effects induced by metals by an intraperitoneal injection of 0.8 mg / kg for a period of 15 days.

The extract of *Suaeda fruticosa* was performed by high performance liquid chromatography indicates that the components of this extract are: Catechine 1.668mg / g; Gallic acid 0.450mg / g; Resorcinol 0.375 mg / g and Quercetine 0.251 mg / g.

In fact, this subchronic exposure to nickel at a concentration of 2g / l and manganese at a concentration of 4.79g / l during the development period allowed to record a significant reduction in body weight, and in the weight of the organs (brain , liver and nothing) to those of the witnesses. The results of behavioral tests, specifically those of depression (forced swimmin tests), anxiety (dark compartment / light) and locomotor activity (openfield), reveal that nickel and manganese poisoning and co-exposure (Ni-Mn) causes neurobehavioral disorders resulting in locomotor hypoactivity and reduced environmental scanning behavior that reflects the onset of stress, anxiety and depression. In contrast, results from biochemical assays showed that nickel and manganese induced hyperglycemia and disruption of renal and hepatic biomarkers. Similarly, the results show a decrease in various hematologic parameters of the white blood cell (RBC), red blood cells (RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht), and an increase in platelets in rats (Ni, Mn, Ni-Mn) relative to the control rats.

In addition, the administration of *Suaeda fruticosa* extract showed a recovery in body weight and body weight. In addition, the various behavioral tests reveal that the extract corrects depressive state, anxiety and locomotor hypoactivity observed in rats poisoned with nickel and manganese and co-exposure (Ni-Mn) during the period of development, and an improvement of various biochemical and hematological parameters, which justifies the great importance of *Suaeda fruticosa* in the traditional medicine and these therapeutic virtues.

Key words: Nickel, Manganese, Rat, *Suaeda fruticosa*, HPLC, Brain, Liver, Kidney.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم ، من ناحية ، التعديلات التي يسببها النيكل والمنجنيز والتعرض المشترك (Mn -Ni) باستخدام عدة أساليب: البيوكيميائية والدموية والسلوكية العصبية في الفئران النامية ، من ناحية أخرى ، فاعلية مستخلص سوايدا فروتيكوزا لاستعادة أو عدم التأثيرات الضارة الناجمة عن المعادن بواسطة الحقن داخل الصفاق البالغ 0.8 مغ / كغ لمدة 15 يوماً. مستخلص سوايدا فروتيكوزا تم تنفيذه بواسطة تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء يشير إلى أن مكونات هذا المستخلص هي: Catechine 1.668g /mg ؛ حمض الغاليوم 0.450g /mg ؛ Resorcinol 0.375g /mg و Quercetine 0.251g /mg

وبالفعل ساعد هذا التعرض شبه المزمّن للنّيكّل بتركيز 2 جم / لتر والمنغنيز بتركيز 4.79g / لتر خلال فترة التطوير حفظ انخفاضاً كبيراً في وزن الجسم، والأوزان الجهاز (الدماغ والكبد ولا شيء) لتلك الشهور. نتائج الاختبارات على وجه التحديد السلوكية تلك الاكتئاب (اضطر اختبار السباحة) والقلق (حجرة مظلمة / الضوء) والنشاط الحركي (حقل مفتوح)، تكشف عن أن النيكل والمنغنيز والتسمم شارك في التعرض (ني المنغنيز) يسبب اضطرابات العصبية السلوكية مما أدى إلى قصور النشاط الحركي وتقليل السلوك الاستكشافي للوسط يعكس إنشاء حالة من التوتر والقلق والاكتئاب. ومع ذلك، أظهرت نتائج فحوصات الكيمياء الحيوية أن النيكل والمنغنيز التي يسببها ارتفاع السكر في الدم وغير طبيعية في الكلى والكبد المؤشرات الحيوية. نفس التأثير، فقد بينت النتائج انخفاض من مختلف قياسات الدم من خلايا الدم البيضاء (GB)، وخلايا الدم الحمراء (RBC)، خضاب الدم (الهيموغلوبين)، الهيماتوكريت (حزب التحرير) وزيادة في الصفائح الدموية في الفئران مخموراً مع (ني، Mn، Mn-Ni) بالنسبة لجرذان التحكم.

بالإضافة إلى ذلك ، أظهر تناول خلاصة Suaeda fruticosa انتعاشاً في وزن الجسم ووزن الجسم. بالإضافة إلى ذلك ، فإن الاختبارات السلوكية المختلفة تكشف أن المستخلص يصحح حالة الاكتئاب والقلق والحمى القلّة التي لوحظت في الجرذان المسمومة بالنيكل والمنجنيز والتعرض المشترك (Mn-Ni) خلال فترة النمو ، وتحسن العديد من البارامترات البيوكيميائية والدموية ، والتي تبرز الأهمية الكبرى لـ Suaeda fruticosa في الطب التقليدي وهذه الفضائل العلاجية.

الكلمات المفتاحية: النيكل ، المنغنيز ، الجرذ ، السويداء ، فروتيكوزا ، HPLC ، الدماغ ، الكبد ، الكلى.

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT: Alanine Amino Transférase

ANOVA : Analysis Of Variance

ASAT: Aspartate aminotransférase

BFD: Barrière Hémato-Encéphalique

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer

EPA : Environmental Protection Agency

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IPD: Parkinson Idiopathique

MMT: Methylcyclopentadienyl Manganèse Tyricarbonyl

Mn : Manganèse

Ni : Nickel

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Les propriétés physiques du nickel.....	04
Tableau 02 : voix d'exposition et le taux d'absorption et les organes cible du nickel chez l'homme et l'animal.....	10
Tableau 03 : voix d'exposition et le taux d'absorption et les organes cible du nickel chez l'homme et l'animal	11
Tableau 04 : Propretés physico-chimique du manganèse.....	17
Tableau 05 : Composition chimique proximale de <i>Suaeda fruticosa</i>	30
Tableau 06 : Composition de Kit Ral 555.....	38
Tableau 07 : Concentration en % et temps de rétention des différents composés obtenus par analyse chromatographique liquide à haute performance de l'extrait de <i>Suaeda fruticosa</i>	39
Tableau 08 : Evaluation des paramètres pondéraux des rats T, Ni, Mn, Ni-Mn et traité par EXT.....	40
Tableau 09 : Effet de l'extrait de la plante <i>S.fruticosa</i> sur le taux plasmatique de la créatinine et l'urée chez les rats intoxiqué au (Ni, Mn, Ni-Mn) et les rats témoins.....	47
Tableau 10 : Effet de l'extrait de la plante <i>S.fruticosa</i> sur l'activité des enzymes hépatiques et la teneur en bilirubine chez des rats intoxiqués par (Ni, Mn, Ni-Mn) comparés aux rats témoins.	48
Tableau 11 : La Détermination des paramètres hématologiques chez les rats témoins, intoxiqués aux Ni, Mn et Ni-Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.....	49

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Représente les interactions des composés de nickel avec les cellules épithéliales (de cible) dans la région bronchio-alvéolaire du poumon	14
Figure 02 : l'absorption et la clairance pulmonaires peuvent influencer l'administration systémique de manganèse inhalé.....	24
Figure 03 : image de la plante.....	28
Figure 04 : Broyage de la plante (Photo originale).....	31
Figure 05 : L'Epreuve de la nage forcée(FST).....	34
Figure 06 : L'Epreuve d'Open Field.	35
Figure 07 : Le temps d'immobilité durant le test de la nage forcée des rats témoins, intoxiqués aux (Ni,Mn,Ni-Mn) et intoxiqués et traités à l'EXT.....	36
Figure 08 : La comparaison des différents paramètres du test d'open-field entre les jeunes rats témoins, intoxiqués au Ni, intoxiqués et traités à l'EXT.....	41
Figure 09 : La comparaison des différents paramètres du teste Open-field entre les jeunes rats témoins, intoxiqués au Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.....	42
Figure 10 : La comparaison des différents paramètres du teste Open-field entre les rats témoins, intoxiqués au Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.....	43
Figure 11 : La comparaison des différents paramètres du teste du compartiment obscurité/lumière entre des rats témoins, intoxiqués aux (Ni,Mn,Ni-Mn) et intoxiqués et traités à l'EXT.....	44
Figure 12 : Le dosage de la glycémie chez les rats témoins, intoxiqués aux Ni, Mn et Ni-Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.....	45
Figure 13 : Image de frottis sanguin d'un rat témoin.	42
Figure 14: Image du frottis sanguin des rats intoxiqué aux (Ni,Mn et Ni-Mn)	53

Figure 15 : Image du frottis sanguin des rats intoxiqué et traité.54

TABLE DES MATIERES

Partie bibliographique

1. Nickel	04
1.1. Identité.....	04
1.2. L'origine du terme.....	04
1.3. Propriétés physico-chimiques.....	04
1.3.1. Propriétés physiques.....	04
1.3.2. Propriétés chimiques.....	05
1.4. Utilisation du nickel	06
1.5. Principales sources d'exposition.....	06
1.5.1. L'exposition professionnelle.....	06
1.5.2. L'apport alimentaire.....	06
1.6. La toxicocinétique	07
1.6.1 Chez l'homme	07
1.6.1.1. L'absorption.....	07
1.6.1.2. Distribution	07
1.6.1.3. Elimination.....	08
1.6.2. Chez l'animal	08
1.6.2.1. L'absorption.....	08
1.6.2.2. Distribution.....	09
1.6.2.3. Elimination	09
1.7. Intoxication aiguë.....	09
1.7.1. Chez l'homme	09
1.7.2. Chez l'animal	10
1.8. Intoxication chronique	10
1.8.1. Chez l'homme	10
1.8.2. Chez l'animal	11
1.9. Toxicologie subchronique.....	12
1.10. Effet du nickel sur l'organisme.....	12
1.10.1. Effet du nickel sur les reins.....	12
1.10.2. Effet du nickel sur le système hépatique.....	13

1.10.3. Effet du nickel sur le système endocrinien.....	13
1.10.4. Effet du nickel sur les paramètres érythropoïétiques.....	13
1.10.5. Effet du nickel sur le système immunitaire	14
1.10.6. Effet du nickel sur l'appareil respiratoire	14
1.10.7. Effet génotoxique.....	14
1.10.8. Effet cancérogène	15
1.10.9. Effet du nickel sur la reproduction.....	16
1.10.9.1. Effet du nickel sur la reproduction chez le male.....	16
1.10.9.2. Effet du nickel sur la reproduction chez la femelle.....	16
1.11. Transfère transplacentaire du nickel.....	17
2. Manganèse.....	18
2.1. Propriétés physico-chimique.....	18
2.2. Historique.....	19
2.3. Utilisation du manganèse.....	19
2.4. Les principales sources d'exposition au manganèse.....	19
2.5. La toxicocinétique.....	20
2.5.1. L'absorption du manganèse.....	20
2.5.1.1. L'absorption pulmonaire.....	20
2.5.1.2. L'absorption digestive.....	20
2.5.2. Distribution.....	21
2.5.3. Elimination.....	21
2.6.1. Toxicité aigue.....	21
2.6.2. Toxicité chronique.....	22
2.7. Effet du manganèse sur l'organisme.....	22
2.7.1. Effets sur le système nerveux central.....	22
2.7.2. Effet sur le système dopaminergique.....	23
2.7.2.1. Effet sur d'autres neurotransmetteurs.....	24
2.7.3. Effet sur le métabolisme énergétique mitochondrial.....	24

2.7.4. Effet sur le système respiratoire.....	24
2.7.5. Effet hématologique.....	25
2.7.6. Effet tératogène.....	25
2.7.7. Effet mutagène.....	26
2.7.8. Effet cancérigène.....	26
2.7.9. Effet cardiovasculaire.....	26
2.7.10. Effet sur la fonction de reproduction.....	26
2.7.11. Effet hépatique.....	27
2.7.12. Effet rénaux.....	27
3. Suaeda fruticosa.....	28
3.1. Identification.....	28
3.2. Description.....	28
3.3. Tolérance au sel.....	29
3.4. Habitat.....	29
3.5. Utilisation.....	29
3.5.1. Utilisation médicinale.....	30
4. Matériel et méthodes.....	33
4.1. Matériel végétal.....	33
4.2. Préparation de l'extrait aqueux pour la lyophilisation.....	33
4.2.1. Macération dans l'eau.....	33
4.2.2. Lyophilisation.....	33
4.3. Détermination de la composition chimique de l'extrait par HPLC.....	34
4.4. Préparation de la solution injectable.....	34
4.5. Animaux d'expérimentation.....	34
4.5.1. Répartition des groupes.....	35
4.6. Evaluation du poids corporel et le poids relatif des organes.....	35
4.7. Tests Neurocomportementales.....	35

4.7.1. L'épreuve de la nage forcée (Forced Swimming Test).....	35
4.7.2. Openfield.....	36
4.7.3. Le test du compartiment obscurité/ lumière (Light Dark Test)	37
4.8. Dosage biochimique.....	38
4.8.1. Dosage de la glycémie.....	38
4.8.2. Exploration de la fonction rénale.....	38
4.8.2.1. Dosage de l'urémie.....	38
4.8.2.2. Dosage de la créatinine.....	38
4.8.3. Exploration de la fonction hépatique.....	39
4.8.3.1. Dosage des transaminases (TGO-TGP)	39
4.8.3.2. Dosage de bilirubine.....	39
4.9. Détermination des paramètres hématologiques	39
4.9.1. Frottis sanguin.....	39
5. Résultats et interprétation.....	42
5.1. Principaux composés de l'extrait de la plante.....	42
5.2. Effet du Nickel et du manganèse sur le poids corporel et le poids des organes.....	42
5.2.1. L'effet du Nickel et ou manganèse.....	42
5.3. Tests neurocomportementaux.....	43
5.3.1. L'épreuve de la nage forcée (Forced Swimming Test)	43
5.3.1.1. L'effet du Nickel, manganèse et la co-exposition Ni-Mn.....	43
5.3.2. Open Field.....	44
5.3.2.1. L'effet du Nickel.....	44
5.3.2.2. L'effet du manganèse.....	45
5.3.2.3. L'effet de la co-exposition au Nickel et au manganèse.....	46
5.4. Le test du compartiment obscurité/ lumière (Light Dark Test).....	47
5.4.1. L'effet du Nickel, manganèse et la co-exposition Ni-Mn.....	47
6. Dosage biochimique.....	48
6.1. Dosage de glycémie.....	48

6.2. Fonction rénale.....	49
6.3. Exploration de la fonction hépatique.....	50
7. Détermination des paramètres hématologiques.....	51
7.1 Frottis sanguin.....	52
7.1.1 Frottis sanguin des groupes de rats témoins.....	52
7.1.2 Frottis sanguin des groupes de rats intoxiqués.....	53
7.1.3 Frottis sanguin des groupes de rats traités.....	54
Discussion.....	56
Conclusion et perspectives.....	66
Références.....	69

Introduction

La toxicité des métaux et de leurs dérivés est connue depuis très longtemps. Cependant la toxicité varie selon la forme chimique et la dose du métal induisant ainsi le stress oxydant qui est un syndrome résultant d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres oxygénés. Ce déséquilibre est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse et d'autres (**Favier, 1997; Favier, 2006; Baudin, 2006**).

Parmi eux le nickel est un composant naturel du sol. On est exposé au nickel en inhalant de la poussière, en consommant des aliments et de l'eau, et en touchant certains objets, comme les pièces de monnaie, les piles rechargeables et les bijoux. C'est un polluant environnemental potentiellement carcinogène (**Poey et Philibert, 2000**). L'exposition au nickel peut provoquer des effets toxiques sur de nombreux tissus en l'occurrence, les reins, le foie, les poumons, et sur l'hématopoïèse, la reproduction et sur le développement. L'accumulation de ce corps toxiques dans l'organisme est susceptible de déclencher une réaction de défense (**Chen et al., 2003, Chiffoleau, 2001**).

De plus, Le manganèse (Mn) est un métal qui se retrouve naturellement dans l'air, l'eau, le sol et dans les systèmes vivants. Au plan biologique, le manganèse est un minéral essentiel qui est indispensable au fonctionnement d'un bon nombre de familles enzymatiques. Le manganèse est une substance toxique chez l'être humain. Alors que le manganèse peut s'avérer toxique pour un certain nombre de systèmes de l'organisme, y compris les appareils reproducteur et respiratoire, l'organe cible critique est le système nerveux central (SNC), où le manganèse s'accumule dans les ganglions de la base du cerveau. Des niveaux d'exposition très élevés peuvent entraîner une maladie neurologique clinique et gravement débilitante appelée manganisme. Des niveaux d'exposition modérés peuvent entraîner une détérioration subclinique de la fonction neurologique, notamment des tremblements, une réduction du contrôle de la motricité fine, de la mémoire et des habiletés cognitives, compatibles avec des lésions des ganglions de la base. (Santé Canada, 2010)

En parallèle, les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (**Bensaadi et Guemmouda, 2017**).

Les plantes halophytes sont connues par leur capacité à résister et à éteindre espèces réactives toxiques de l'oxygène (ROS), puisqu'elles sont équipées un puissant système antioxydant qui comprend des composants enzymatiques et non-enzymatiques. Une grande flore de médicaments halophytes présentent une teneur plus élevée en composés bioactifs métabolites de stress principalement des polyphénols qui ont potentiellement utile à des fins correctives, ils sont connu comme remède traditionnel contre les infections fongiques et bactériennes et comme traitement de la sinusite, de la diarrhée, de l'eczéma infantile et de la tuberculose (**Ouestali et al.,2012**).

Parmi les plantes halophytes qui constituent le couvert végétal, se trouve le *Suaeda fruticosa*. Cette plante est une plante sauvage utilisée dans le traitement traditionnel des plaies. C'est laxatif, diurétique et émétique. Elle augmente les règles, l'ophtalmie, diarrhée, la vue et l'excès de doses provoque l'avortement et provoque des vomissements (**Bensaadi et Guemmouda, 2017**).

A la lumière de ces données, notre étude vise sur la recherche de l'effet de l'extrait de la plante *Suaeda fruticosa* chez des rats intoxiqués par le Nickel et le manganèse. A ce titre, nous envisageons d'entreprendre une série d'expériences qui porteront sur :

La première série d'expériences porteront sur l'évaluation des effets toxiques par le Nickel et le manganèse et la co-exposition de ces deux métaux chez les rats wistar par l'exploration du fonctionnement de la moelle osseuse selon des approches neurocomportementales, biochimique et hématologique .

La deuxième série d'expériences vise à tester l'activité de l'administration par voie intra péritonéale de l'extrait de *Suaeda fruticosa* chez les rats intoxiqués au Nickel et manganèse.

1. Nickel

1.1. L'identité

Le nickel est un métal lourd blanc, dur, argenté qui possède un éclat poli, ferromagnétique brillant, il est le quatrième métal le plus utilisé au monde. L'un des micronutriments essentiels pour la croissance et le développement des plantes et il est également un oligo-élément essentiel pour l'organisme, dont les carences sont graves. La dose quotidienne de nickel ingéré se situe idéalement entre 100 et 300 $\mu\text{g}/\text{jour}$, mais peut varier de 100 à 800 μg selon les habitudes alimentaires. **(Benrahou et Hamadouche, 2016)**. Le nickel est un élément naturel de la croûte terrestre, il est largement réparti dans notre environnement ; par conséquent, il est présent dans la nourriture, l'eau, la terre, et même dans l'air. L'augmentation de l'application industrielle moderne de cet élément a soulevé des inquiétudes considérables surtout ses effets néfastes sur la santé humaine. **(Kahloula et al., 2014)**.

1.2. L'origine du terme

Le nickel a été isolé en premier et reconnu comme un élément par Cronstedt dans 1751. Le métal a été dérivé en forme pure par Richter en 1804. Le métal prend son nom de deux mots allemands «Nickel» et «kupfernickel», ce qui signifie Vieux Nick (ou Satan) et le cuivre de Old Nick, respectivement. L'abondance de nickel dans la croûte terrestre n'est que de 84 mg / kg, soit le 24^e élément abondant **(Pradyot, 2003)**.

1.3. Les propriétés physico-chimiques

1.3.1. Propriétés physiques

Métal brillant argenté-blanc; structure cristalline cubique à face centrées; ductile; ferromagnétique, insoluble dans l'eau, se dissout en acide nitrique dilué, légèrement soluble dans la HCL dilué et le H₂SO₄ insoluble dans la solution ammoniacale **(Pradyot, 2003)**.

Les propriétés physiques du nickel sont données dans le tableau suivant :

Tableau 01 : Les propriétés physiques du nickel d'après (Cotton et Wilkinson, 1988; Nieboer *et al.*, 1988).

Symbole chimique	Ni
Numéro atomique	28
Masse atomique	58.71
Structure cristalline	Cubique à face centrée (a= 0.352 nm)
Densité (à 20°C)	8.908 g/cm ³
Température de fusion	1,452°C
Température d'ébullition	2,732°C
Résistivité électrique à 20°C	6.97 microhm-cm
Conductibilité thermique à 0-100 °C	30.9 W/(m.K)
Configuration électronique	[2.8.8] 3d ⁸ 4s ²
Isotopes	de 56 à 66

1.3.2. Propriétés chimiques

Le nickel est inaltérable à l'air sec, à la température ordinaire. A l'air humide, il subit une très faible altération superficielle qui le colore en jaune pile. A température élevée, il prend diverses colorations, comme l'acier, et s'oxyde lentement, en se recouvrant d'oxyde de couleur verdâtre. En le maintenant longtemps au rouge, il se transforme en une masse brune cassante qui constitue. Le nickel obtenu par réduction de l'oxyde, par l'hydrogène à 2400, est pyrophorique, et brûle dans l'air à la température ordinaire, mais avec fort peu d'éclat (**Henri et Louvrad, 1945**).

Si l'on opère la réduction avec de l'oxyde de carbone à la température de 300° et qu'on laisse refroidir dans le courant d'oxyde de carbone, on obtient alors une combinaison de nickel et d'oxyde de carbone, le nickel-carbonyle, Ni (CO)₄ volatile à 43°.

Le nickel ne décompose pas l'eau à froid, et ne décompose que très lentement la vapeur d'eau au rouge, avec formation de protoxyde vert cristallisé. Il se dissout très lentement avec dégagement d'hydrogène, dans les acides chlorhydrique, sulfurique et phosphorique étendus.

L'acide sulfurique concentré et chaud l'attaque difficilement. L'acide azotique ordinaire attaque facilement à froid le nickel, avec dégagement de vapeurs nitreuses (**Henri et Louvrad, 1945**).

Le nickel comme le fer présente, avec l'acide azotique concentré, le phénomène de la passivité, c'est-à-dire que le dégagement de vapeurs nitreuses peut être empêché par l'immersion préalable du métal dans l'acide concentré, qui ne l'attaque pas. Le nickel est oxydé par l'azotate de potassium fondu au rouge. Il s'unit directement à l'arsenic, au phosphore, au chlore, au brome et à l'iode. Avec le bore il fournit un borure de nickel

cristallisé de formule Bo Ni . Les alcalis en solution étendue l'attaquent à peine, mais quand la teneur en potasse anhydre KOH, atteint 60% l'attaque est rapide (**Henri et Louvrard, 1945**).

1.4. Utilisation du Nickel

Les applications les plus importantes du nickel métal impliquent son utilisation dans alliages. De tels alliages sont utilisés pour construire divers équipements, des cuves de réaction, pièces de plomberie, missiles et composants aérospatiaux. Le métal lui-même a des utilisations majeures. Les anodes de nickel sont utilisées pour le nickelage de nombreux métaux de base pour améliorer leur résistance à la corrosion (**Patnaik, 2003**).

Les métaux nickelés sont utilisé dans divers équipements, pièces de machines, plaques d'impression, et de nombreux ménages des objets tels que des ciseaux, des clés, des pinces, des épingles et des pièces décoratives (**Patnaik, 2003**).

Nickel la poudre est utilisée comme électrodes poreuses dans les accumulateurs et les piles à combustible. Un autre usage industriel majeur du nickel est la catalyse. Le nickel sont utilisés dans l'hydrogénation catalytique ou la déshydrogénation des composés organiques y compris les oléfines, les graisses et les huiles (**Patnaik, 2003**).

1.5. Principales sources d'exposition

La croûte terrestre contient environ 0,009 % de nickel dans les minerais sulfurés, arséniures, antimoniures, oxydés et silicatés. De plus, le nickel est présent dans l'air, dans les particules en suspension, après avoir été rejeté par des activités humaines ou des phénomènes naturels, comme les éruptions volcaniques, les incendies de forêts et les météorites provenant de la haute atmosphère. (**Ministère de l'environnement, 2001**).

1.5.1. L'exposition professionnelle

Lors de la fabrication des alliages, ustensiles de cuisine, pièces de monnaie, bijoux, bouton, mécanique automobile, aviation, prothèse dentaire et chirurgicales. Et ainsi la production d'aciers spéciaux résistant à la corrosion et à la chaleur et lors de l'usinage et soudure des pièces (**Bensefa, 2003**).

1.5.2. L'apport alimentaire

La présence de nickel dans la nourriture est due à deux facteurs principaux. La plante elle-même absorbe une partie du nickel présent naturellement ou artificiellement dans le sol. Mais il est connu que certains végétaux arrivent à concentrer 1000 fois ce taux normal.

A cette source primaire peut s'ajouter le nickel qui passe secondairement dans les aliments du fait de leur contact avec des ustensiles en acier inoxydable (**Brun, 1979**).

La viande et le poisson sont également relativement riches en nickel et ceci d'autant plus que l'âge des animaux augmente. Les produits laitiers et les boissons sont plutôt pauvres en nickel. Les margarines contiennent des quantités de nickel élevées, puisque celui-ci est utilisé comme catalyseur dans l'hydrogénation commerciale (**Stoltz et al., 2003**).

Les aliments les plus riches sont : cacao, chocolat, soja, les légumes secs, les noix, les céréales. (**Bensefa, 2003**)

1.6. La toxicocinétique

1.6.1 Chez l'homme

1.6.1.1 L'absorption

Le nickel et ses composés sont absorbés par les voies respiratoires et dans une moindre mesure par le tube digestif. Environ 20 à 35% du nickel inhalé (sous forme de composés peu solubles) sont absorbés dans le sang à partir des voies respiratoires. Les composés solubles du nickel (chlorure et sulfate) sont plus facilement absorbés par le tractus respiratoire. Par voie orale, quarante fois plus de nickel sont absorbées par le tractus gastro-intestinal. (**INERIS, 2010**).

L'absorption du nickel existe également par voie cutanée. Cette voie est peu significative quantitativement mais importante cliniquement dans la pathogénie de la dermatite de contact. Il n'existe pas de différence d'absorption du nickel par voie cutanée entre les sujets hypersensibles et les autres (**Lloyd, 1980**).

Le contact avec la peau peut causer une dermatite et un type d'eczéma chronique, connu sous le nom de "Démangeaison au nickel", causée par des réactions d'hypersensibilité du nickel sur la peau (**Patnaik, 2003**).

1.6.1.2. Distribution

La distribution du nickel varie selon la voie d'exposition. Des travailleurs exposés par inhalation au nickel présentent des taux pulmonaires plus élevés que la population générale. Une étude autopsique d'individus non exposés professionnellement au nickel a montré que les plus fortes concentrations étaient mesurées dans les poumons, puis dans la thyroïde, les glandes surrénales, les reins, le cœur, le cerveau, la rate et le pancréas (**Rezuke et al., 1987**). Le nickel traverse la barrière fœto-placentaire et s'accumule dans les tissus du fœtus (**Jasim et Tjalve, 1986**).

Dans le sérum, le nickel est lié à l'albumine, la L-histidine et l' α -2 macroglobuline. Une faible fraction est liée aux acides aminés (cystéine et histidine). Chez les humains, les rats et les bovins, la fixation du nickel à l'albumine sérique se réalise au niveau d'un résidu histidine. **(Hendel et Sunderman, 1972 ; Sarkar, 1984).**

L'entrée du nickel dans les cellules interfère avec les voies impliquées dans l'homéostasie du fer (compétition avec la transferrine) **(Sun et al., 1999 ; Chen et al., 2005)**. L'apport en fer peut donc limiter l'absorption cellulaire du nickel **(Tallkvist et al., 2003)** et à l'inverse, le nickel peut altérer la régulation de l'homéostasie du fer en bloquant la traduction d'ARN messagers codant pour la ferritine. **(Chen et al., 2005).**

Les études de **Dieter et al., (1988) ; Pardeep, (2004) ; Pari et Prasath, (2008)** suggèrent que l'intoxication par le nickel témoigne d'une dégénérescence des hépatocytes. Ainsi, le sulfate de nickel administré par voie cutanée ou orale provoque chez le rat des effets hépatiques qui se traduisent par un gonflement des hépatocytes, une nécrose focale et une vacuolisation accompagnés d'une augmentation de l'activité enzymatique du foie notamment de la catalase, les transaminases, une augmentation de lipides et de la bilirubine.

1.6.1.3. Elimination

Après inhalation, le nickel particulaire insoluble est très lentement éliminé, ce qui entraîne une accumulation avec le temps. L'excrétion du nickel dépend de l'origine de l'exposition ; son élimination se réalise majoritairement par les urines (3-6%). En cas d'ingestion, la plus grande partie du nickel (non absorbé) est excrété par les fèces (94-97%). à des taux très variables et un peu également dans la sueur. **(Onkelinx et al., 1973).**

1.6.2. Chez l'animal

1.6.2.1. L'absorption

L'absorption du nickel est directement corrélée avec la solubilité des composés, les plus solubles étant les mieux absorbés. Chez des rats exposés par gavage à une dose unique de différents composés du nickel (10 mg de nickel) dans une solution saline d'amidon, le pourcentage de la dose absorbée varie de 0,01 % pour le monoxyde de nickel, 0,09 % pour le nickel métallique, 0,47 % pour le sulfure de nickel, 11,12% pour le sulfate, 9,8 % pour le chlorure et 33,8 % pour le nitrate **(Ishimatsu et al., 1995)**. L'absorption du nickel existe également par voie cutanée.

1.6.1.2. Distribution

Après exposition par voie orale la distribution du nickel s'effectue principalement dans les reins, mais il est également retrouvé au niveau du foie, du cœur, des poumons, du tissu adipeux, du système nerveux périphérique et du cerveau (ATSDR, 1997). Une étude de Dostal et al., (1989) chez le rat suggère que le nickel peut s'accumuler dans le lait maternel.

1.6.2.3. Elimination

Après administration intratrachéale, la voie d'élimination du nickel chez les rats dépend de la solubilité des composés. Pour les composés solubles (chlorure, sulfate), environ 70 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine en 3 jours. Pour les composés moins solubles (oxyde, sulfure de nickel), une grande partie de la dose est excrétée dans les fèces (ATSDR, 1997). Après administration par voie orale de chlorure de nickel. Des rats, de 94. 97 % est excrété dans les fèces et de 3.6 % dans les urines. (Ho et Furst, 1973).

1.7. Intoxication aiguë

1.7.1 Chez l'homme

C'est le nickel carbonylé qui présente la toxicité aiguë la plus forte pour l'homme. Elle se traduit par des céphalées frontales, des vertiges, des nausées et vomissements, de l'insomnie et de l'irritabilité, puis par des symptômes pulmonaires évoquant une pneumonie d'origine virale. Un décès par syndrome respiratoire a été observé chez une personne qui pulvérisait du nickel lors d'un procédé de soudure sans porter d'équipement de protection. Des effets toxiques ont également été observés chez des travailleurs d'installation de galvanisation ayant bu accidentellement de l'eau contaminée par du sulfate et du chlorure de nickel. Des tests épicutanés au sulfate de nickel réalisés chez des individus sensibilisés au nickel ont montré une relation entre la quantité de nickel et la sévérité de la réponse. (CAPSE,2012)

Le décès d'un enfant de 2 ans a été observé après **ingestion** accidentelle de 570 mg de nickel/kg (sous forme de sulfate de nickel). Un arrêt cardiaque est survenu 4 heures après l'ingestion et l'enfant est décédé 8 heures après l'exposition. (Daldrup et al., 1983).

La dermatite de contact, qui résulte d'une exposition cutanée au nickel, est l'effet le plus fréquent du nickel dans la population générale. Différentes études ont indiqué que l'administration d'une dose unique par voie orale de sulfate de nickel peut entraîner une exacerbation des symptômes de dermatite chez les sujets sensibilisés (ATSDR, 1997).

La plus faible dose entraînant une dermatite a été estimée à 0,009 mg de nickel/kg. Cependant ces différentes études sont limitées par un certain nombre de facteurs comme le petit nombre de sujets inclus, l'absence de contrôle de la nourriture, l'absence de méthodologie double-aveugle pouvant introduire des biais au niveau des investigateurs. **(INERIS, 2006).**

1.7.2. Chez l'animal

Chez des rats soumis par inhalation. Une exposition unique de 36,5 mg de nickel/m³ (sous forme de sulfate) pendant 2 heures, quatre morts ont été observés dans les deux jours suivant l'exposition **(Hirano et al., 1994)**. Des hémorragies sévères des poumons ont été observées chez les rats décédés. Une augmentation de la susceptibilité aux infections à streptocoques a été observée chez des souris exposées à 0,46 mg de nickel/m³ (sous forme de chlorure ou de sulfate) pendant 2 heures **(Adkins et al., 1979)**. Après un test de provocation avec des streptocoques, le taux de mortalité était environ 20 % supérieur chez les souris exposées au nickel par rapport aux témoins.

Les données de toxicité aiguë du nickel par voie orale indiquent que les composés solubles du nickel (acétate, sulfate) sont plus toxiques que les composés moins solubles (monoxyde et sous sulfure de nickel) **(INERIS, 2006)**.

1.8. Toxicité chronique

1.8.1: Chez l'homme

Les études chez l'homme (et l'animal) indiquent que le système respiratoire est la cible principale de la toxicité du nickel par inhalation. Une augmentation de l'incidence des décès par pathologie respiratoire a été trouvée chez des travailleurs exposés chroniquement à des concentrations supérieures à 0,04 mg de nickel /m³ sous forme de monoxyde ou de métal. **(Cornell et Landis, 1984)**. Les effets respiratoires étaient de type bronchite chronique, emphysème, diminution de la capacité vitale. Cependant, la toxicité observée ne peut être uniquement au nickel puisque les travailleurs étaient exposés à d'autres métaux comme : l'arsenic, l'uranium, le fer, le plomb et le chrome. D'autres études ne mettent pas en évidence d'augmentation de l'incidence des décès par pathologie respiratoire **(Cox et al., 1981 ; Enterline et Marsh, 1982; Shannon et al., 1984,1990)**.

Chez des travailleurs exposés au nickel (composé non précisé), une augmentation significative des IgG, des IgA et des IgM et une diminution significative des IgE a été observée **(Shannon et al., 1991)**.

Par ailleurs, une augmentation significative d'autres protéines sérique pouvant être impliquées dans l'immunité à médiation cellulaire (alpha1-antitrypsine, alpha2-macroglobuline) a été observée. Ces modifications suggèrent que le système immunitaire a été stimulé par l'exposition au nickel. (**Tebani, 2014**). (tableau 02)

Tableau 02 : voix d'exposition et le taux d'absorption et les organes cible du nickel chez l'homme et l'animal (**INERIS, 2006**).

Substance chimique	Voix d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principale	Secondaire
	Inhalation	20-35%		poumon	Thyro.de, surrénales, reins
Nickel	Ingestion	0.7-27% ¹	0.01%à33.8% ²	Reins	Foie, cœur, poumons
	Cutanée	ND	ND		

1 : pour le sulfate de nickel administré respectivement par la nourriture et dans l'eau,

2 : selon la forme chimique du nickel,

ND : non disponible.

1.8.2. Chez l'animal

Des rats et des souris ont été exposé par inhalation a du sous sulfure de nickel par inhalation 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 90 jours à des concentrations de 0,1 à 1, 8 mg de nickel/m³ (**Bencko et al., 1983 ; Dunnick et al., 1989**). Une hyperplasie des macrophages alvéolaire a été notée chez les rats à toutes les concentrations et chez les souris à partir de 0,2 mg/m³. Pour les plus fortes concentrations, une inflammation chronique active et une fibrose interstitielle focale chez certaines souris à été observée.

L'exposition chronique (6 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 78 semaines) à des poussières de sous sulfure de nickel (0,97mg/m³ de nickel, soit une concentration d'environ 0,7 mg/m³) a entraîné une augmentation des lésions pulmonaires chez des rats Fisher 344 (**Benson et al., 1990**). Les lésions étaient de type pneumonie, atélectasie, bronchite, bronchectasie, emphysème. De plus, une diminution du poids corporel de 20 à 30% a été observée. (**Tebani, 2014**) (Tableau 03).

Tableau 03 : voix d'exposition et le taux d'absorption et les organes cible du nickel chez l'homme et l'animal (**INERIS, 2006**).

Substance chimique	Voix d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principale	Secondaire
	Inhalation	20-35%		Poumon	Thyro.de, surrénales, reins
Nickel	Ingestion	0.7-27% ¹	0.01% à 33.8% ²	Reins	Foie, cœur, poumons
	Cutanée	ND	ND		

1 : pour le sulfate de nickel administré respectivement par la nourriture et dans l'eau,

2 : selon la forme chimique du nickel,

ND : non disponible.

1.9. Toxicologie subchronique

Un certain nombre d'études chez l'homme et chez l'animal suggèrent que l'exposition aux sels solubles de nickel entraîne l'apparition d'effets systémiques sur les reins, la mortalité néonatale et des effets sur le système immunitaire. Le rein constitue le principal organe cible tant chez l'animal que chez l'homme. (**Dieter et al.,1988 ; Smith et al., 1993**).

1.10. Effet du nickel sur l'organisme

Un certain nombre d'étude chez l'homme et l'animal suggèrent que l'exposition aux sels de nickel entraîne l'apparition d'effets systémique sue les reins, le foie, les poumons, la mortalité néonatale et des effets sur le système immunitaire. Les reins et les poumons constituent les principaux organes cibles tant chez l'animal que chez l'homme (**Ambrose et al., 1976 ; Dieter et al.,1988; Smith et al., 1993; Vyskocil et al., 1994a, 1994b**).

1.10.1. Effet du nickel sur les reins

L'exposition au nickel se traduit par le dysfonctionnement de la fonction rénale. Ainsi, l'exposition à de fortes doses de nickel métallique a provoqué une nécrose des tubules rénaux chez un homme décédé suite à une détresse respiratoire (**Rendall et al., 1994**). De plus la concentration en nickel dans l'urine augmente notablement après plusieurs jours d'exposition au Nickel (**Sunderman.,1993**).

Les rates exposées au sulfate de nickel dans l'eau de boisson montrent un changement du taux urinaire en albumine à la fois chez la femelle que chez le male, alors que la teneur en glucose diminue (**Obone et al., 1999**).

1.10.2. Effet du nickel sur le système hépatique

Chez le rat, l'intoxication par le nickel témoigne d'une dégénérescence des hépatocytes.

Ainsi, le sulfate de nickel administré par voie cutanée ou orale provoque chez le rat des effets hépatique qui se traduisent par un gonflement des hépatocytes, une nécrose focale et une vacuolisation (**Dieter et al., 1988; Novelli., 1998; Pardeep Sidhu., 2004**) accompagnés d'une augmentation de l'activité enzymatique du foie notamment de la catalase, l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (AST), une augmentation du taux des lipides peroxydase et de la bilirubine (**Sunderman et al., 1988; Pari et Prasath, 2008**).

De plus, chez les rats males et les souris, le sulfate de nickel administré dans l'eau de boisson provoque une chute du poids du foie (**Obone et al., 1999**).

1.10.3. Effet du nickel sur le système endocrinien

Des effets sur la régulation de la glycémie ont été observés, comme une hyperglycémie due à l'augmentation du taux de glucagon (**Sanjay et al., 2000**). L'administration du chlorure ou sulfate de nickel à des lapins ou chien, les composés de nickel antagonisent l'action de l'insuline. Par ailleurs, l'injection de nickel à des lapins, des rats, ou des poulets cause une augmentation rapide des concentrations en glucose plasmatique (**Clary, 1975; Horaket al., 1975a & 1975b; Weischer et al., 1980**). De plus, (**Clemons et Garcial., 1981**) montrent une diminution significative du taux de prolactine et par voie orale une inhibition de l'absorption de l'iode par la thyroïde.

Dormer et al (1973) ont démontré que le nickel inhibe la sécrétion de l'amylase par la glande parotide, l'insuline par les îlots de Langerhans et la GH (growth hormone) par la glande pituitaire.

Après l'administration du nickel à des rats ont remarqué une concentration élevée du métal au niveau de la glande pituitaire et l'hypothalamus et l'inhibition de la sécrétion de prolactine. (**La Bella et al., 1973 (a,b); Reynold et Fail., 1990 ; Smith et al., 1993**).

1.10.4. Effet du nickel sur les paramètres érythropoïétiques

Le nickel induit une diminution du taux d'hémoglobine, d'hématocrite et du nombre de globules rouges chez les rats et le chien et une augmentation du nombre de plaquettes sanguines (**Whanger 1973 et Ambrose 1976**).

1.10.5. Effet du nickel sur le système immunitaire

Chez les rats exposés pendant 4 mois par inhalation de monoxyde de nickel, est observée une diminution du nombre de macrophages alvéolaires et de la réponse humorale (**Spiegelberg et al., 1984 ; Dieter et al., 1988**).

Par contre une augmentation du nombre de leucocytes est obtenue chez les rats après l'administration de chlorure de nickel dans l'eau de boisson (**Weischer et al., 1980**), est une augmentation du taux de réticulocytes chez les travailleurs ayant bu accidentellement de l'eau contaminée par du sulfate et du chlorure de nickel et de l'acide borique (**Sunderman et al., 1988**).

1.10.6. Effet du nickel sur l'appareil respiratoire

Les études chez l'homme et l'animal indiquent que le système respiratoire est la cible principale de la toxicité du nickel le nickel qui parvient au niveau pulmonaire a tendance à persister au niveau des poumons la rétention dépend notamment de la solubilité des composés et captage cellulaire. La muqueuse nasale peut retenir du Ni pendant de nombreuses années (**Torjussen et al., 1978, 1979a, 1979b**). Les formes insolubles, après phagocytose par les macrophages, peuvent générer des quantités très importantes d'espèces réactives de l'oxygène, surtout avec le sous-sulfure Ni₃S₂ (**Zhong et al., 1990 ; Huang et al., 1994**).

Des changements histopathologiques par des dommages aux poumons (congestion, inflammation, fibrose et œdème) ont été notés chez des rats et des souris exposés au sulfate de nickel hexahydraté pendant 12 jours (**Bensou et al., 1987 ; Dunnick et al., 1988**). Parmi les effets observés dans les voies respiratoires, on compte une inflammation des poumons accompagnée d'une pneumonie nécrosante et d'une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires chez les souris, une dégénération de l'épithélium respiratoire chez les rats et une atrophie de l'épithélium olfactif chez les deux espèces (**Dunnick et al., 1988 ; Haley et al., 1990**).

1.10.7. Effets génotoxiques

Le nickel métal et le monoxyde de nickel donnent des résultats positifs *in vitro* dans les tests de mutations géniques sur cellules de mammifères, d'aberrations chromosomiques et dans les essais de transformations cellulaires (**ATSDR, 2005**).

Des résultats similaires pour d'autres composés du nickel, solubles et insolubles, suggèrent un mécanisme d'action similaire pour l'ensemble des composés nickel et l'hypothèse selon laquelle les ions nickel seraient responsables des effets observés. En effet, alors que l'ion nickel des composés solubles peut atteindre le noyau cellulaire par solubilisation et diffusion ou par les systèmes de transport des ions métalliques, les composés peu solubles sont phagocytés et les vacuoles libèrent les ions nickel dans le noyau cellulaire, qui peuvent altérer l'ADN (Figure 01) (Zhong et al., 1990).

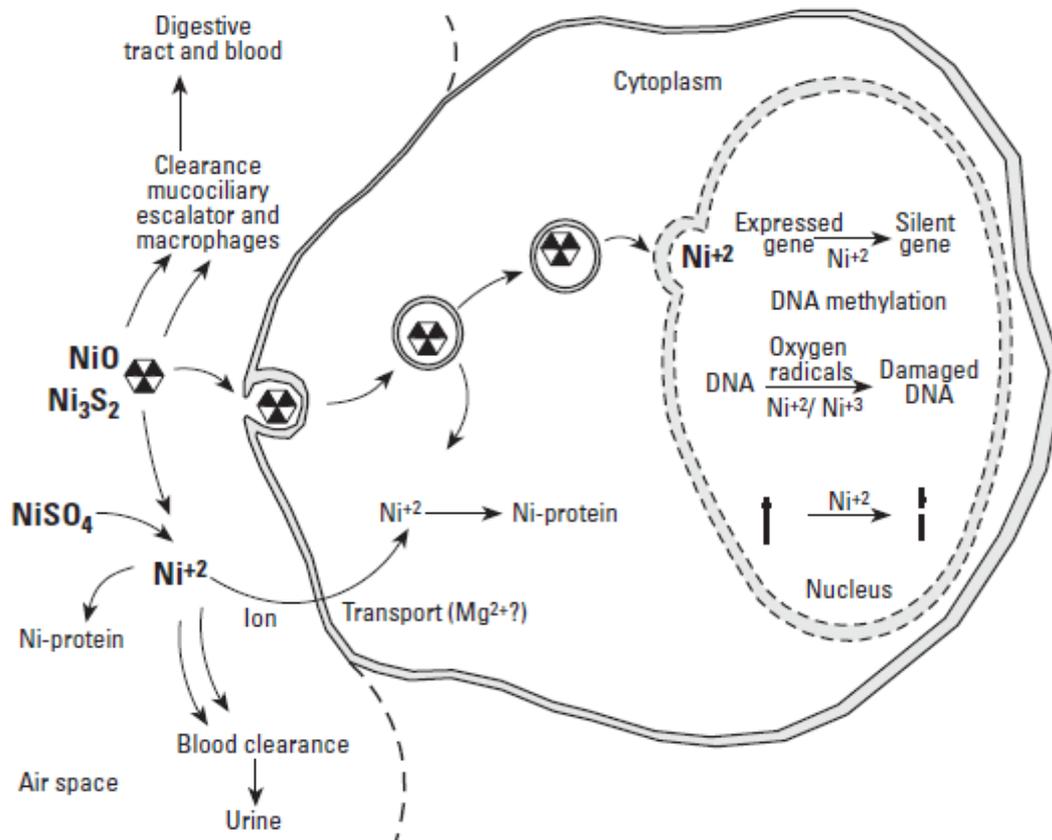


Figure 01: Représente les interactions des composés de nickel avec les cellules épithéliales (de cible) dans la région bronchio-alvéolaire du poumon (Oller et al. 1997).

1.10.8. Effets cancérigènes

Le nickel est cancérigène responsable de certains cancers du poumon en milieu professionnel chez l'homme et l'animal. C'est principalement l'inhalation de composés solubles qui est associée avec le risque le plus élevé de cancer des voies aériennes. En 1990 ; le nickel et les composés du nickel ont été classés par le Centre International de Recherche sur

le Cancer (CIRC) dans le groupe 1 « cancérogène chez l'animal de laboratoire (**Denkhaus et al., 2002**).

Chez des rats Fisher 344 l'exposition chronique à des poussières de nickel a entraîné une augmentation des tumeurs pulmonaires (**Dunnick et al., 1995**)

1.10.9. Effet du nickel sur la reproduction

1.10.9.1. Effets du nickel sur la reproduction chez le male

Chez le male l'exposition aux sels de nickel induit des effets dégénératifs de l'épithélium germinatif du testicule et de l'épididyme et altère la spermatogénèse (**Bensou et al 1988**). Ainsi, chez le rat le nickel agit dans le testicule directement sur les cellules de Leydig en réduisant l'activité des enzymes de la stéroïdogénèse testiculaire et des concentrations plasmatique en testostérone et en augmentant celles du cholestérol et de l'acide ascorbique dans le testicule de rat (**Das et al., 2002**) et diminue le nombre de spermatogonie et augmente les contractions des tubes séminifère . Chez le rat le chlorure de nickel administré par voie sous cutanée provoque des modifications au niveau des gonadostimulines (FSH et LH) et une augmentation du taux de malondialdéhyde (MDA) et une diminution de l'activité du superoxide dismutase (SOD) dans les testicules ce qui entraine des perturbations organiques directes locales caractérisées par une atteinte de la spermatogénèse, une apparition de cellules apoptotiques au niveau de la paroi des tubes séminifères et une tératospermie (**Leila et al., 2003**). Chez la souris, le NiCl₂ provoque des anomalies de la tête spermatique et des aberrations chromosomiques. (**Sobti et Gill.1989**)

1.10.9.2. Effets du nickel sur la reproduction chez la femelle

Chez la femelle cyclique le nickel affecte le développement et la maturation des follicules de l'ovaire, réduit également la stéroïdogénèse ovarienne et perturbe la fonction hypophysaire (**Wang et zhu,2003**).

L'exposition des femelles gestantes est associée à une diminution de l'implantation, à un développement embryonnaire retardé, une augmentation des résorptions et à une augmentation des malformations structurales. Les femmes exposées professionnellement par inhalation de sulfate de nickel, le taux d'avortement spontané était de 15.9% contre 8.5% chez des femmes non exposées, de plus chez les femmes exposées, le taux de malformations fœtales est de 16.9% contre 5.8% chez les non-exposées. (**Chashschin et al., 1994**)

1.11. Transfère transplacentaire du nickel

Durant la gestation, le traitement de la souris par le chlorure de nickel provoque deux heures après l'exposition une augmentation de la concentration dans le sang maternel, le placenta et le liquide amniotique. Le chlorure de nickel se distribue dans les tissus fœtaux 8 heures après l'injection, puis la concentration de nickel se diminue après deux jours du traitement. **(Lu et al., 1979; Morvai V., 1992)**

La concentration du chlorure de nickel augmente dans le sac amniotique au début de la gestation et dans le placenta allantochorial à la fin de la gestation. **(Mas et al., 1985)**

La souris traitée par le chlorure de nickel montre que le passage du NiCl₂ radioactif de la mère vers le fœtus est très rapide et que les concentrations sont plus élevées chez les tissus fœtaux que ceux de la mère **(Jacobsen et al., 1978; Lu et al., 1979)**. De plus chez la rate lactante, le nickel est transféré vers le nourrisson par le lait **(Dostal et al., 1989)** et provoque une altération de la composition du lait maternel par augmentation des lipides et diminution des protéines et de lactose.

2. Manganèse

Le manganèse (Mn) est naturellement présent dans un certain nombre de formes physiques et chimiques dans la croûte terrestre, dans les particules de l'atmosphère et dans l'eau (**Prabhakaran et al., 2009**). C'est un oligoélément indispensable au fonctionnement normal d'un grand nombre de processus physiologique. Il est notamment impliqué dans le métabolisme des sucres, des acides aminés, et des lipides. Il joue un rôle important au niveau du système nerveux et immunitaire, de la régulation énergétique cellulaire, de la formation des os et des tissue conjonctifs et dans l'activation de certaines enzymes (**Gillet et al., 2010**). Ainsi au niveau cérébral, c'est un cofacteur important de la superoxide-dismutase et d'enzymes impliquées dans la synthèse et le métabolisme de neurotransmetteurs (**Gunter et al., 2006 ;Bouchard et al. 2011**). Mais à des taux très élevés, il devient toxique pour l'organisme, bien qu'il soit un élément indispensable au bon fonctionnement de celui-ci (**Weiss, 2006**).

Le manganèse est le douzième élément le plus abondant de la croûte terrestre. Sa concentration dans la croûte terrestre est estimée à 0,095% (**Patnaik 2003**).

2.1. Propriétés physico-chimique

Le manganèse est un élément chimique, de symbole Mn et de numéro atomique 25. Ce nom découle des propriétés magnétiques de la pyrolusite (MnO_2), un minéral qui était déjà connu dans l'Antiquité. Le manganèse est un métal de transition gris-blanc qui ressemble au fer. C'est un métal dur et fragile qui fond sans difficulté, mais il est facilement oxydé (**Matias, 2008**). Onze états d'oxydation de manganèse sont connus, sous forme (-3 à +7). Le manganèse a été trouvé comme Mn^{+2} , Mn^{+3} , Mn^{+4} dans les tissus d'animaux et des humains. Les composés de manganèse où celui-ci est en état +7 sont de puissants agents oxydants dont le permanganate de potassium $KMnO_4$ (**Aschner et al., 2006**), (Tableau02).

Tableau 04: Propretés physico-chimique du manganèse (**Colzel, 2008 ;Lucchini et al., 2015**).

Symbole	Mn
Numéro atomique	25
Configuration électronique	[Ar] 4s ² 3d ⁵
Masse atomique	54.94 g.mol ⁻¹
Point de fusion	1 985 c°
Point d'ébullition	2 061 c°
Densité	7.47 à 20 c°

2.2. Historique

Le manganèse a été reconnu comme un élément par Scheele, Bergman et d'autres en 1774 et isolé par Gahn la même année. Gahn a obtenu le métal par réduction thermique de la pyrolusite avec du carbone. L'élément a dérivé son nom du mot latin, magnes qui signifie aimant, se référant à la magnétique propriété de son minerai pyrolusite **(Patnaik, 2003)**.

2.3. Utilisation du manganèse

Le manganèse est le 4ème métal le plus utilisé (après le fer, l'aluminium et le cuivre). **(Pascale, 2001)**

Le manganèse est essentiel à la production d'acier (90% de la production) grâce à sa capacité de fixer le soufre, sa propriété anti-oxydante et son aptitude à la formation d'alliages. Le manganèse intervient dans de nombreux aciers spéciaux (teneur pouvant atteindre 1.2%) dont il améliore la solidité, la dureté, la rigidité et la résistance à l'usure, mais également, sous sa forme d'oxydée, comme composant de batterie. Le manganèse est utilisé pour la fabrication d'alliages ferromagnétiques avec l'aluminium, l'antimoine et spécialement avec le cuivre. Il peut aussi entrer dans la composition d'additifs de peintures, d'engrais, d'aliments pour animaux et de colorants pour les matériaux de construction (brique). Le manganèse entre aussi dans la composition de pesticides (maneb, mancozeb et methylcyclopentadienyl manganèse tyricarbonyl – MMT) et d'additif de certaines essences. **(Brunet, 2006)**

Les Égyptiens et les Romains utilisaient des composés de manganèse dans la fabrication du verre pour le colorer. **(Matías, 2008)**

2.4 Les principales sources d'exposition au manganèse

Le manganèse représente environ 0,1 % de la croûte terrestre.

Dans l'air, les principales sources d'émission de manganèse sont industrielles : production de ferro-alliages, fonderies de fer et d'acier. La combustion de combustibles fossiles (centrales électriques, fours à coke) et l'entraînement de particules de sol contribuent également à la contamination de l'atmosphère par le manganèse. **(INERIS 2012)**

Dans l'eau, les rejets industriels et le lessivage par les eaux de pluie des décharges et des sols constituent les principales sources de contamination. Dans les sols, les décharges contenant du manganèse sont la principale source de contamination. Les dérivés du

manganèse peuvent également être libérés dans l'environnement au cours de leurs diverses utilisations. **(INERIS 2012)**

Dans le sol, Le manganèse st présent dans presque tous les types de sol. Les concentrations varient de 40à 900 mg Mn.kg't, avec une moyenne de 330 mg Mn.kg-r; toutefois, des taux pouvant aller jusqu'à 7 g Mn.kg-r peuvent être rencontrés dans des zones à forte activité minière. Enfin, des taux exceptionnellement importants (103 g Mn.kg-I) ont été signalés dans les sols cultivés de l'île de Groote Eylandt en Australie. **(Pascale,2001)**

2.5. Toxicocinétique

2.5.1. Absorption du manganèse

L'absorption du manganèse dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé. La voie principale d'absorption est pulmonaire pour les fumées et les poussières, les sels de manganèse sont plus rapidement absorbés que le dioxyde. L'absorption digestive ne joue qu'un rôle secondaire (5 %). L'absorption cutanée est très négligeable seulement dans le cas des dérivés organiques **(INERIS, 2012)**.

2.5.1.1. Absorption par voie pulmonaire

L'absorption alvéolaire est lente ; elle dépendant de la charge corporelle en manganèse. Le manganèse diffuse passivement dans le système vasculaire capillaire pulmonaire. Une proportion des particules inhalées est transférée au niveau du tractus digestif **(Mena et al., 1969)**. Chez les travailleurs exposés au manganèse, l'absorption pulmonaire court-circuiterait le foie et permettrait l'accumulation au niveau du système nerveux **(Buteau et al., 2011)**

Une étude expérimentale suggère que le manganèse présent dans les fosses nasales peut, via les neurones olfactifs, être transporté par voie rétrograde dans le système nerveux central **(Dorman et al., 2006)**.

2.5.1.2. Absorption digestive

Lors d'une exposition par voie orale, le Mn est absorbé au niveau de l'intestin grêle par transport actif **(Buteau et al., 2011)**. Le niveau d'absorption du manganèse dépend de la concentration intestinale en manganèse et de la charge corporelle totale en manganèse. Le

déficit d'apport en fer ou une alimentation pauvre en protéines augmente l'absorption du manganèse, un apport de calcium ou de phosphore la diminue (**Cotzias, 1958 ; Pollack et al., 1965 ; Kilburn, 1987**).

2.5.2. Distribution

Lors d'une entrée supplémentaire de manganèse dans l'organisme, la teneur de cet élément augmente différemment selon les organes. Les concentrations les plus élevées de manganèse sont retrouvées (par ordre décroissant) dans la moelle osseuse, le cerveau, les reins, le pancréas et le foie (**Cotzas, 1958**). Le cerveau absorbe moins bien le manganèse mais le retient plus longtemps. Les tissus riches en mitochondries et en réticule endoplasmique; ont aussi tendance à avoir des plus hautes concentrations de manganèse (**Dorman et al., 2006**).

2.5.3. Elimination

L'élimination de tout le corps du manganèse peut être modifiée par les taux d'ingestion de manganèse. L'excrétion biliaire est le mécanisme principal par lequel le manganèse est excrété dans les fèces et retiré du corps. Des Petites quantités de manganèse sont également excrétées dans le lait et varient pendant la lactation. (**David et al ; 2006**)

La vitesse d'élimination du manganèse dépendrait également de l'organe dans lequel il se trouve : ainsi, il est éliminé plus rapidement du foie et de la rate et plus lentement du muscle, des organes endocrines et du cerveau (**Dorman et al., 2006**).

2.6.1. Toxicité aiguë

L'exposition aiguë au manganèse est responsable de divers syndromes pulmonaires : fièvre des métaux, pneumonie au manganèse. La fièvre des métaux est causée par l'inhalation de petites particules métalliques (0,05 à 0,1 μm) qui pénètrent profondément dans l'arbre respiratoire. Les particules activent les macrophages, entraînent une inflammation locale et des réactions vasoactives. Ces particules de manganèse ne causent pas d'atteinte structurelle ; les signes sont réversibles sans séquelles. (**INERIS,2012**)

La pneumonie au manganèse a été décrite dans l'industrie minière, les usines de fabrication du permanganate de potassium ou de batteries sèches. Il existe une atteinte directe de l'épithélium respiratoire et une action immunodépressive. La symptomatologie est caractérisée par une dyspnée et une fièvre, rarement accompagnée de toux. La radiographie pulmonaire montre des images de pneumonie ou d'hémorragie pulmonaire. (**INERIS,2012**)

2.6.2. Toxicité chronique

Lors d'exposition chronique au manganèse, ce sont des atteintes du système nerveux central qui prédominent (manganisme). Les symptômes sont à la fois des troubles psychiatriques et des atteintes purement neurologiques. Les troubles psychiques précèdent habituellement les déficits moteurs (**Sriram et al., 2012**). Les poumons peuvent être aussi lésés (inflammation pulmonaire, pneumonie, fonction respiratoire réduite), en cas d'exposition chronique au manganèse (**Rémillard, 2009**).

2.7. L'effet du manganèse sur la l'organisme

Biologiquement, le manganèse est un oligoélément essentiel. Il est indispensable pour assurer le métabolisme normal des acides aminés, des lipides, des protéines et des glucides, de même que pour assurer la fonction d'un certain nombre de familles enzymatiques, y compris les oxydoréductases, les transférases, les hydrolases, les lyases, les isomérasés et les ligases (**Aschner et Aschner, 2005**).

En plus d'être un élément essentiel, le manganèse est une substance ayant un effet toxique bien documenté chez l'humain à des niveaux d'exposition suffisamment élevés. Alors que le manganèse peut être toxique pour plusieurs systèmes organiques, le système nerveux central constitue l'organe cible critique (**Santé canada, 2010**).

2.7.1. Effets sur le système nerveux central

Le système nerveux central (SNC) étant un organe cible de la toxicité du manganèse, le passage de cet élément à travers la barrière hémato-encéphalique (BFD) a fait l'objet de nombreuses études. (**Pascale, 2001**)

Généralement, ce sont les mineurs qui présentent les symptômes neurologiques les plus sévères. Le stade avancé de la maladie se manifeste par l'apparition de symptômes neurocomportementaux et de signes neurologiques, caractérisés par une dégénérescence des ganglions de la base et plus particulièrement du globus pallidus. Ce désordre neurologique est très proche de la maladie de Parkinson et est appelé le Parkinson manganique (**Sriram et al., 2012 ; Lucchini et al., 2014**).

Classiquement, on distingue trois phases dans l'évaluation de l'intoxication manganique (**Chang Gung, 2007**):

- **phase prodromique, infra-clinique ou d'installation**, qui dure pendant quelques mois, et qui est caractérisée par une symptomatologie vague, subjective

et non spécifique accompagnée de changements comportementaux (céphalées, fatigue, troubles de l'humeur et de la mémoire, cauchemars, hallucinations, actes compulsifs, myalgie, diminution généralisée de la rapidité des mouvements). Ces symptômes varient grandement d'un patient à un autre.

- **phase clinique précoce, ou maladie débutante**, dure quelques mois, avec une symptomatologie neurologique caractérisée par l'apparition de manifestations extrapyramidales : dystonie sévère du tronc et des extrémités, démarche caractéristique dite du coq, perte de l'équilibre, tremblement au repos s'amplifiant lors des mouvements, faciès figé (masque manganique), troubles psychomoteurs, hyperémotivité, dysarthrie, crampes musculaires très douloureuses
- **phase d'état**, apparaissant 1 à 2 ans après le déclenchement de la maladie et pendant laquelle le dysfonctionnement extrapyramidal devient net (parkinsonisme et psychose Maniaco-dépressive)

2.7.2. Effets sur le système dopaminergique

Même s'il est connu que le manganèse est un toxique cellulaire qui peut détériorer les systèmes de transport des influx nerveux, la façon exacte par laquelle la neurotoxicité du manganèse se produit n'a pas encore été clairement établie. Il apparaît toutefois qu'une diffusion facilitée et que divers mécanismes de transport actif sont impliqués dans le passage du manganèse à travers la barrière capillaire cérébrale (**Takeda, 2003**).

Les effets néfastes sur le système nerveux central se traduisent par une atteinte des corps striés intervenant dans le tonus musculaire et la motricité. Histologiquement, une diminution importante des fibres nerveuses myélinisées et la prolifération d'astrocytes sont observées. Plusieurs mécanismes ont été considérés pour expliquer cette intoxication neurologique. Ils mettent tous en jeu l'altération de la transmission des influx nerveux par action sur la production de dopamine. Ce neurotransmetteur provient des corps striés, sa production est inhibée par le manganèse de manière indirecte ou directe, Les différents scénarios étudiés sont(**Eramet et al., 2013 ; Jason et al., 2010**)

- le manganèse rapidement transformé sous sa forme Mn^{3+} , une forme oxydante très puissante, favoriserait l'inactivation de la dopamine par auto oxydation de celle-ci.
- le manganèse pourrait réduire la concentration en dopamine produite par action sur la zone pré-synaptique des neurones du système nerveux central, ainsi qu'à la jonction neuromusculaire.

- enfin l'altération des récepteurs dopaminergiques a également été avancée.

2.7.3. Effets sur le métabolisme énergétique mitochondrial

L'entrée du manganèse dans les mitochondries se ferait par le système de transport uniport du calcium, ces deux éléments favorisant réciproquement leur transfert dans la mitochondrie. A l'intérieur de la mitochondrie, le manganèse inhiberait la sortie du calcium par le système de transport Na^+ -dépendant, qui est le principal mécanisme de sortie du calcium au niveau des mitochondries cérébrales.

L'augmentation de la concentration en manganèse aurait un effet direct sur la fonction mitochondriale, en perturbant la phosphorylation oxydative (par fixation du manganèse sur la F_1ATPase , protéine responsable de la synthèse d'ATP) et en interférant avec le transport des électrons (par fixation du manganèse au niveau du complexe I) (**Gavin et al., 1992**). Le manganèse réduirait également les activités de l'aconitase et de la succinate deshydrogénase, enzymes participant au cycle de Krebs (**Sether al., 1977 ; Zheng & Graziano, 1998**).

D'autre part, l'augmentation excessive de la concentration en calcium dans la mitochondrie pourrait altérer la perméabilité de cet organite par l'ouverture d'un mégapore dans la membrane interne, impliqué dans le processus de mort cellulaire (**Crompton, 1999**).

2.7.4. Effets sur le système respiratoire

Les poumons sont considérés, avec le système nerveux central, comme des organes ciblés d'une exposition chronique au manganèse, ils peuvent être affectés sans que ne se manifestent les troubles nerveux (**Pascale, 2001**). L'inhalation de particules de Mn peut conduire à une réponse inflammatoire au niveau du poumon. Cette situation est caractérisée par une infiltration de macrophages et de leucocytes qui phagocytent les particules déposées. Les dommages au tissu pulmonaire ne sont normalement pas importants mais peuvent inclure des zones d'œdème. Les symptômes et les signes d'irritation pulmonaire peuvent inclure une toux, une bronchite, une pneumopathie et des réductions mineures des fonctions pulmonaires (**Rémillard, 2009**).

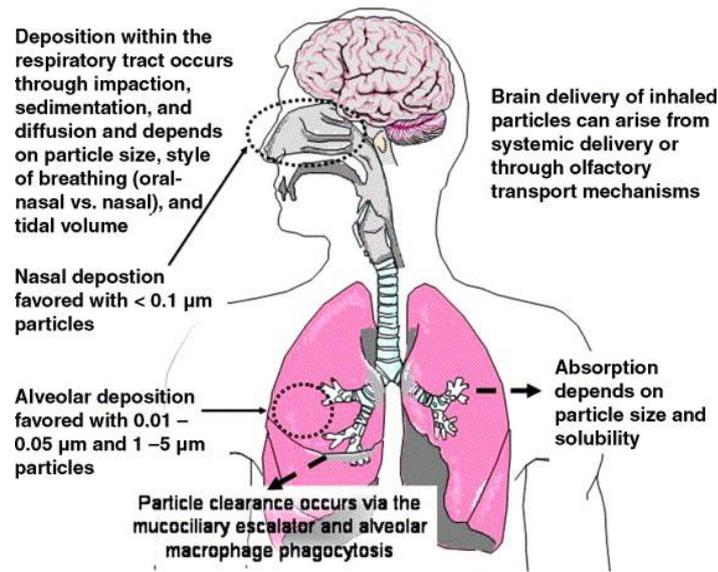


Figure 02 : l'absorption et la clairance pulmonaires peuvent influencer l'administration systémique de manganèse inhalé. (Dorman et al,2006)

2.7.5. Effets hématologiques

Différentes altérations des paramètres hématologiques ont pu être observées expérimentalement chez l'animal. Ainsi, chez la souris, **Komura et Sakamoto (1991)** ont observé une diminution du nombre de globules rouges et de globules blancs et une diminution du taux d'hématocrite. Chez le rat, des injections quotidiennes de chlorure de manganèse par voie intrapéritonéale et ou un excès alimentaire de manganèse ont conduit à une anémie microcytaire hypochromique (**Carter et al., 1980 ; Gubler et al., 1954**).

2.7.6. Effets Tératogène

On n'a pas rapporté d'action tératogène du manganèse chez l'homme. Par contre d'autres études sur l'animal ont démontré que le chlorure de manganèse était tératogène chez (souris, rat, lapin et hamster) (**Bisson et al., 2012**).

2.7.7. Effets Mutagène

Des effets mutagènes ont pu être mis en évidence in vitro sur bactéries, levures et cultures de cellules de mammifères. Selon (**Kazantzis, 1981**) L'ion Mn^{2+} diminue

la fidélité de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) in vitro. D'autres études menées par (Wafik et al., 1984) ont montrés que le manganèse peut se substituer au Mg dans ADN polymérase, en augmentant le taux d'erreur lors de l'incorporation ATP.

2.7.8. Effet Cancérogène

Aucune des études menées chez l'animal et l'homme n'a permis de conclure quant au potentiel cancérigène du manganèse, compte tenu des facteurs multiples d'exposition ou encore du manque de données (Bisson et al., 2012 ; Gerber et al., 2002 ; Gunnar et al., 2014). Le manganèse et ses composés ne sont pas considérés comme agents carcinogènes, ni pour l'homme, ni pour l'animal. Enfin, l'OMS (1981) considère que les données ne sont pas assez nombreuses pour pouvoir se prononcer sur le pouvoir cancérogène du manganèse et de ses dérivés organiques.

2.7.9. Effet cardiovasculaire

L'inhalation chronique de manganèse serait également responsable de troubles cardiovasculaires et de l'hypotension dans les cohortes professionnelles. (Mordukhovich et al., 2012) ont ainsi observé une pression sanguine moyenne plus élevée chez des ouvriers du secteur du ferromanganèse.

2.7.10. Effet sur la fonction de reproduction

Un dysfonctionnement sexuel, une impuissance et une hyposexualité ont été observés chez des travailleurs exposés au bioxyde de manganèse ($0,145 \text{ mg Mn.m}^3$) (Jiang et al., 1996). Ainsi qu'une altération de la fertilité, mesurée en termes de diminution du nombre d'enfants par couples mariés, chez des travailleurs exposés aux poussières de manganèse. Ces données suggèrent que l'altération des fonctions sexuelles chez l'homme pourrait être l'une des manifestations cliniques précoces du manganisme (Colzel, 2008). Comme il n'est pas exclu que l'action neurologique centrale du manganèse entraîne une perturbation de certains mécanismes neuroendocriniens, influant ainsi sur la fonction de reproduction. (Lauwerys et al., 2001).

L'exposition de lapins mâles adultes au manganèse par une dose intratrachéale unique conduit à la dégénérescence des testicules, accompagnée par une perte de la spermatogénèse

et la stérilité complète. Les rats gestante exposées à des concentrations élevées de manganèse par voie orale ou par injection connu moins de grossesses ou les pertes post-implantation et augmentation le nombre de mortalité fœtales chez la souris. **(Ming et al., 2015)**.

2.7.11. Effets hépatiques :

Seuls quelques rapports ont été publiés sur les effets néfastes de la toxicité du Mn sur le foie, malgré le fait qu'il est un organe majeur impliqué dans la régulation de l'homéostasie du Mn dans le corps. **(Lebda et al.,2012)**.Il n'y a aucune information indiquant que le foie est affecté par le manganèse, mais il existe peu d'études spécifiques sur ce sujet. **(Christopher et al., 2012)**.Chez le rat Le Mn provoque une hépatotoxicité lorsqu'il est présent dans le corps en grandes quantités, suite à l'accumulation dans le foie, il provoque des dommages aux hépatocytes, ce qui réduit l'excrétion du Mn **(Lebda et al.,2012)**.Une autre étude à montrer que l'exposition au $MnCl_2$ à entraîner des lésions hépatiques chez le rat et la gravité des blessures est en corrélation positive avec la durée d'exposition. L'effet dans les mitochondries était plus fort que dans la membrane ou le noyau **(Huang et al.,2011)**.

2.7.12. Effets rénaux

Le rein n'est généralement pas considéré comme une cible pour le manganèse, mais des études spécifiques sont rares. Aucune anomalie dans la chimie des urines ont été détectés chez les travailleurs exposés de façon chronique à des poussières de manganèse en milieu de travail, mais d'autres tests plus sensibles de la fonction rénale n'ont pas été effectuées **(Christopher et al., 2012)**.

3. *Suaeda fruticosa*

3.1. Identification

L'halophyte *Suaeda fruticosa* Forssk appartenant a la famille des Chénopodiacées, et à l'ordre Caryophyllales, est une herbacée annuelle plante particulièrement abondante dans les marais salés méditerranéens (**Oueslati et al., 2012**). C'est un succulent, plante halophyte, hypocalorique, riche en eau, et qui existe sous la forme d'un monticule (**Benwahhoud et al., 2001**).

Suaeda fruticosa Forssk. (Amaranthacea) est l'un de ces plantes poussent abondamment le long des marais salants côtiers et déserts de sel du l'Algérie et utilisé comme important plante médicinale. Par une étude bibliographique, on constate que plante contient des teneurs élevées en phénols acide gallique, les flavonoïdes et l'acide ascorbique. *S. fruticosa* a été prouvé pour anticancéreux, antioxydant et antimicrobien Activités. C'est l'activité anticancéreuse contre le poumon humain un carcinome a été rapporté (Ullah et al., 2012).

Dans le Tell oranais, le domaine halophile présente une vaste répartition. La sebkha d'Oran est un territoire privilégié où l'influence de l'eau et du sel détermine une série de paysages naturels originaux. Les touffes de végétation halophile constituent une zone de transition entre les terres humides et fortement salées et les terres sèches cultivées. (**Bouklichecne et Hassaine, 2010**)

3.2. La description

Plante de strate arbustive, plus ou moins glabres, de 40 à 100 cm de hauteur. Les tiges sont ligneuses, beaucoup Ramifié. De jeunes branches scabreuses. Feuilles 0.4-2.5 (-3) × 0.05-0.15 cm, plus ou moins sessile, charnu, rarement Semi-droite, droite ou arquée. Clusters axillaires, Principalement de 3 à 5 fleurs, disposés dans des pointes assez denses et feuillues qui ensemble à partir d'inflorescences liquides et paniques. Bractées en forme de feuille mais plus petit que les feuilles, plus long que les fleurs, court-piolé, oblong linéaire; Bractéoles plus courtes que les fleurs, membranaires. Fleurs de 1à 2 mm, hermaphrodite. Segments de périanthe ovés, concaves, obtus et incurvé à la pointe, conique dans la partie inférieure. Des graines généralement vertical, lisse et brillant. Floraison de septembre à mai (**Bensaadi and Guemmouda, 2017**). Arbustes très rameuses, pouvant dépasser un mètre de haut, très polymorphe, changeant d'aspect suivant l'âge et la position, de couleur verte, noircissant en

séchant, d'où son nom arabe (Souide). Feuilles sessiles, étroites et un peu charnus (**Bensaadi and Guemmouda, 2017**).



Figure 03 : image de la plante

3.3. Tolérance au sel

La plupart des espèces de *Suaeda* sont tolérantes au sel. Certains (*S.fruticosa*, *S.vermiculata* et autres) tolèrent une eau de mer à pleine résistance (56 dS/m). Et poussant sur l'eau de mer méditerranéenne à Asqalan. *S.Palaestina* peut tolérer des salinités jusqu'à (79dS/m). (**Bensaadi and Guemmouda, 2017**).

3.4. Habitat

La plupart des espèces de *Suaeda fruticosa* préfèrent les sols limoneux et sablonneux. Ils grandissent les sols salins, les terres résiduelles et les bords supérieurs des estuaires, des plages et Sabkhas dans les zones arides (**Bensaadi and Guemmouda, 2017**).

3.5. Utilisation

Les feuilles ont une agréable saveur salée et peuvent être utilisé en salade en petites quantités. Les feuilles sont souvent mélangées avec d'autres légumes afin de réduire leur salinité. Les graines sont riches en huile de haute qualité .En cours des études étudient les semences pétrolières potentielles commerciales production d'un certain nombre d'espèces

Suaeda, y compris *S. fruticosa* (**Bensaadi and Guemmouda, 2017**). Les Indiens Seri ont utilisé les tiges et les feuilles de *S. fruticosa* pour faire un colorant noir. Les parties aériennes des espèces de *Suaeda* sont riches en potassium et souvent brûlé comme source de potasse pour faire du savon et du verre. Certaines espèces, en particulier *S. fruticosa*, sont utilisées en Inde et au Pakistan pour la stabilisation des dunes de sable et la récupération des terres (**Bensaadi and Guemmouda, 2017**).

3.5.1. Utilisation médicinale

Médicinalement cette plante est utilisée pour le traitement des plaies. C'est laxatif, diurétique et émétique. Il augmente les règles, l'ophtalmie, diarrhée, la vue et l'excès de doses provoque l'avortement et provoque des vomissements (**Chaudhry and Arshad, 1987**). Traditionnellement l'extrait aqueux de *Suaeda fruticosa* contient deux composés responsables des activités hypoglycémiques et hypolipidémiques. (**Ouestali et al.,2012**)

Les excellentes propriétés médicinales de ces halophytes sont principalement attribué à leurs constituants antioxydants. Parmi les différentes sortes d'antioxydants naturels, les polyphénols constituent les principaux composés puissants. En outre, les constituants polyphénoliques de diverses plantes ont été signalé à contenir plusieurs propriétés biologiques. En fait, ces polyphénols naturels peuvent exercer un rôle chimiopréventif contre les maladies cardiovasculaires et les maladies dégénératives y compris les pathologies neurodégénératives et le cancer. (**Ouestali et al.,2012**)

Les feuilles de certaines espèces, en particulier *S. fruticosa*, sont utilisées comme un cataplasme pour traiter l'ophtalmie. Et lorsqu'il est infusé dans l'eau, en tant que émétique. Le thé à partir des racines est conduit à soulager les symptômes du rhume. L'extrait aqueux de *S. fruticosa* est utilisé comme hypoglycémique, et a montré que réduire le cholestérol total de 50%. (**Bensaadi and Guemmouda, 2017**)

La plante *Suaeda fruticosa* est une source prometteuse d'agents antioxydants mais de faible agents antibactériens ce qui est expliqué par la nature des composés présents dans cette plante. L'activité antimicrobienne a été déterminée sur six souches bactériennes, selon la méthode de diffusion disque, Les résultats indiquent que les deux extraits possèdent une activité antimicrobienne sur trois les souches testées (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *pseudomonas aeruginosa*) sauf les souches (*Salmonellose*, *Klebsiella pneumoniae*,

Enterobacter aerogenes) qui manifeste une résistance pour les extraits brut (macération et décoction). (Bensaadi and Guemmouda, 2017)

Tableau 05: Composition chimique proximale de *Suaeda fruticosa* (Rashid et al.,2000).

Composition proche (%)	
Teneur en humidité	87.90
Contenu de cendres	6.00
Les glucides	0.66
Réducteur	0.34
Non-réducteur	0.32
Indice d'acide	0.56
Valeur de l'iode	0.02
Indice de réfraction	1.36
PH	8.00
Contenu minéral	
Sodium	1.40
Potassium	0.50
Calcium	2.40
Magnésium	2.04
Carbonates	0.12
Bicarbonates	0.85
Chlorure	1.40

4. Matériels biologiques

4.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué *Suaeda fruticosa*, la plante a été recueillie dans la région de Makta- wilaya Mascara en mois de novembre 2017. L'identification de l'espèce végétale est réalisée par un docteur Si Tayeb chercheur enseignant à l'université docteur Taher Moulay Saida.

4.2. Préparation de l'extrait aqueux pour la lyophilisation

La partie utilisée de la plante pour effectuer l'extraction est la partie aérienne du *Suaeda fruticosa* qui va être pulvérisé à l'aide du broyeur électrique.



Figure 04 : Broyage de la plante (Photo originale).

4.2.1. Macération dans l'eau

Nous avons introduit 50 g du matériel végétal broyés ont été macérés dans 500 ml d'eau distillée à température ambiante, sous agitation magnétique, pendant 24 heures. Après filtration sur papier filtre. Le filtrat a été conservé dans une bouteille opaque jusqu'à l'opération de la lyophilisation.

4.2.2. Lyophilisation

La lyophilisation des plantes testées en 3 étapes principales:

Une extraction aqueuse (macération) des plantes concernées, suivie d'une filtration pour éliminer les débris cellulaires, la 2ème partie est une congélation rapide à -20°C de ces extraits à des petits volumes ($<150\text{ml}$) dans des ballons rodés, après congélation totale des échantillons, les ballons sont placés sur le dispositif de lyophilisation pendant 24 à 48h en fonction du volume déposé dans chaque contenant. Les échantillons sont alors complètement déshydratés, la poudre obtenue doit être stockée hermétiquement à l'abri de l'humidité pour que les propriétés des différents extraits soient conservées à long terme.

4.3. Détermination de la composition chimique de l'extrait par HPLC

L'analyse qualitative et quantitative de l'extrait de *Suaeda fruticosa* a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance type SHIMADZU PROMINENCE-iLC-2030C 3D par injection de $0,2\ \mu\text{l}$ d'extrait. La phase liquide utilisée est Methanolacide acétique ($\text{pH}=3$). La colonne utilisée est une colonne (Supelco) C18 de 25 cm de longueur et de 4,6 mm de diamètre intérieur. L'épaisseur de la phase stationnaire est de $5\ \mu\text{m}$.

4.4. Préparation de solution injectable

L'extrait a été obtenu comme suit, 1 g de la plante séchée et broyée est ajoutée à 100 ml de chlorure de sodium (NaCl) 0,9%, portée à ébullition pendant 5 minutes et perfusée encore 10 minutes. Le filtrat obtenu est testé (filtre Milipore utilisé = 0,45 m Ref HAWP04700). L'extrait aqueux a été préparé chaque jour juste avant l'administration à une concentration de 4 mg / ml (4 mg de l'extrait liquide salin filtré de la plante pour 1 ml de solution saline normale). (Benwahhoud et al.,2001).

4.5. Animaux d'expérimentation

Les expériences sont réalisées sur des rats, albinos, de la souche Wistar, pesant de $100\ \text{g} \pm 10$ grammes, hébergé au niveau de l'animalerie du département de biologie (Université de Saida).

Les rats sont groupés dans des cages de Makrolon (L x l x H= $40 \times 25 \times 18$ cm) à raison de 7 un mâle, disposées dans une salle ventilée, à une température de $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Les animaux ont accès ad libitum à la nourriture (croquet pour rongeur) et à un biberon rempli d'eau du robinet. Un éclairage artificiel établit un cycle jour/nuit (jour entre 7 et 19h). Les expérimentations sont effectuées entre 9 heures et 18 heures.

4.5.1. Répartition des groupes

Lot témoin (T): constitué par 7 rats qui reçoivent uniquement de l'eau distillée par voie orale.

Lot Ni-Mn : constitué de 7 rats qui reçoivent le sulfate de nickel à raison de 0.2% et le chlorure de manganèse 0.479% dans l'eau distillée par voie orale.

Lot Ni: constitué de 7 rats qui reçoivent le sulfate de nickel à raison de 0.2% dans l'eau distillée par voie orale (**Kahloula et al., 2014**).

Lot Mn : constitué par les animaux exposés au manganèse, recevant par voie orale du chlorure de manganèse tétrahydraté ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$) solubilisé dans de l'eau bidistillée à raison de 4,79 mg/ml (**Molina et al., 2011**).

Lot Ni-EXT : constitué de 7 rats qui reçoivent le sulfate de nickel à raison de 0.2% dans l'eau distillée par voie orale et l'extrait aqueux de *Suaeda fruticosa* par injection intrapéritonéale.

Lot Mn- EXT : constitué de 7 rats qui reçoivent le chlorure de manganèse 4,79 mg/ml dans l'eau distillée par voie orale et l'extrait aqueux de *Suaeda fruticosa* par injection intrapéritonéale.

Lot Ni-Mn- EXT : constitué de 7 rats qui reçoivent le sulfate de nickel à raison de 0.2% et le chlorure de manganèse 4,79 mg/ml dans l'eau distillée par voie orale et l'extrait aqueux de *Suaeda fruticosa* par injection intrapéritonéale.

4.6. Evaluation du poids corporel et le poids relatif des organes

Le suivi des jeunes rats a nécessité une pesée quotidienne du poids corporel durant toute la période d'expérimentation depuis leurs sevrages jusqu'à la fin de l'expérimentation (45 jours) (n=07). Ensuite, on procède au sacrifice des jeunes rats et le poids des organes (cerveaux, foies et reins) est enregistré. Ces organes sont utilisés pour l'étude histologique.

4.7. Tests neurocomportementaux

4.7.1. L'épreuve de la nage forcée (Forced Swimming Test)

L'épreuve de la nage forcée a été initialement proposée par **Porsolt et al., (1977)** comme épreuve permettant la sélection de molécules à activité antidépressive. Les rats sont placés durant 15 minutes dans la pièce où se déroule le test. Les animaux sont soumis à une épreuve de nage forcée d'une durée de 6 minutes. Ils sont placés à l'intérieur d'un cylindre de

20,7 cm de diamètre et de 39 cm de hauteur, dans une eau à 22°C. On mesure la durée pendant laquelle l'animal nage activement ou flotte seulement de manière à conserver la tête hors de l'eau (Figure 05). Après d'être débattu dans l'eau, l'animal devient presque immobile, bougeant les pattes de temps à autre pour rester à flot ou retrouver son équilibre. Cette immobilité est interprétée comme étant le reflet d'un «désespoir comportemental », qui survient lorsque l'animal réalise qu'il ne pourra pas s'échapper. Dans le cadre de cette interprétation, l'immobilité est vue comme un comportement dépressif.



Figure 05: L'Épreuve de la nage forcée(FST).

4.7.2. Open Field :

L'open field utilisé était une large boîte rectangulaire ouverte (L=75 cm, l=75 cm, et h=35 cm), à fond blanc fortement éclairée, des lignes noires au sol délimitaient des carreaux (10 x 10 cm) (Figure 06).

Chaque rat était initialement placé dans un des quatre coins de l'open field, la tête orientée vers le coin. Son comportement était observé pendant 6 min. Six paramètres étaient mesurés par l'expérimentateur :

- le temps de latence (exprimé en secondes), qui correspond au temps mis par le rat pour sortir des quatre carreaux formant le coin,
- le nombre total de carreaux traversés par le rat pendant la durée du test (6 min), qui reflète l'activité locomotrice,

- le nombre de visites dans les 9 carreaux du centre,
- le nombre total de redressements (animal positionné sur ses deux pattes postérieures, droit, en équilibre dans le vide ou contre une paroi),
- le nombre total de toilettages,
- le nombre total de défécations.

Ainsi, ce test évalue les capacités exploratoires du rat dans un contexte stressant. Le nombre de carreaux traversés et le nombre de redressements reflètent son activité exploratoire et son état émotionnel. Les autres paramètres sont plutôt des indices de son état émotionnel. (**Dauge et al., 1989**).



Figure 06 :L'Epreuve d'Open Field.

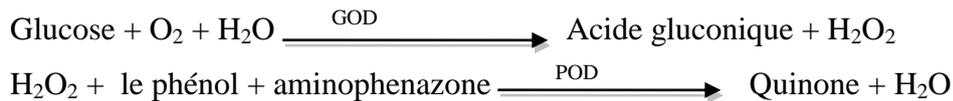
4.7.3. Le test du compartiment obscurité/ lumière (Light Dark Test)

Dans ce test, on permet à l'animal d'explorer une arène formée de deux compartiments : l'un éclairé, l'autre sombre. Les rats ont généralement horreur des endroits très éclairés. Ainsi, plus l'animal est anxieux, plus son exploration se réduira au compartiment sombre. Nous avons évalué le temps de séjour entre les deux compartiments l'un éclairé et l'autre obscur après 3 minutes d'exploration du milieu par le rat. L'expérimentation dure environ 30 minutes.

4.8. Dosage biochimique

4.8.1. Dosage de la glycémie

La méthode utilisée pour le dosage de la glycémie est une méthode colorimétrique (Kit SPINREACT). Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose sanguin en acide gluconique en formant le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ce dernier est détecté par le phenol-aminophenazone avec la présence de la peroxydase (POD).

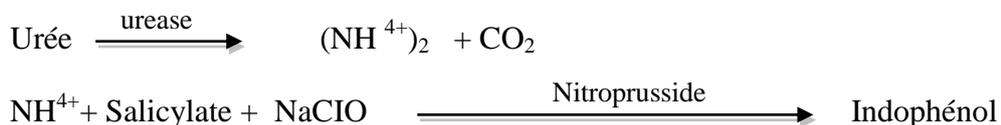


La densité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm.

4.8.2. Exploration de la fonction rénale

4.8.2.1. Dosage de l'urémie

L'urée sanguine est hydrolysée enzymatiquement en ammonium (NH_4^+) et dioxyde de carbone (CO_2). L'ion ammonium former entre en réaction avec salicylate et hypochlorite ($NaClO$), dans la présence du catalyseur Nitroprusside pour former l'indophénol de couleur verte, le Kit utilisé est (**Chrono Lab**).



L'intensité de la couleur est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 580nm.

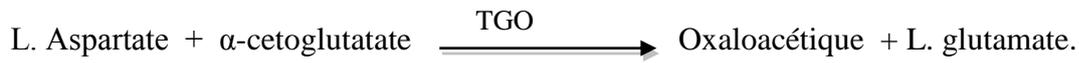
4.8.2.2. Dosage de la créatinine

La méthode utilisée pour le dosage de la créatinine est une méthode colorimétrique (**Kit Chronolab**). La Créatinine réagit avec le picrate alcalin en produisant une coloration orangé. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon, la densité optique est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 492 nm.

4.8.3 Exploration de la fonction hépatique

4.8.3.1. Dosage des transaminases (TGO-TGP)

L'aspartate aminotransférase ASAT (TGP) et l'alanine aminotransférase ALAT (TGO), font partie d'un groupe d'enzymes, les aminotransférases ou transaminases, qui catalysent la transformation réversible des acides α -cétoniques en acides aminés par transfert de groupes amines.



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de ces enzymes dans le sang, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm à l'aide d'un (**Kit Chronolab**).

4.8.3.2. Dosage de la bilirubine

Dans le dosage de la bilirubine totale, bilirubine est couplée avec l'acide sulfanilique diazoté en présence de caféine pour donner un colorant azoïque. L'intensité de la coloration est mesurée à 578 nm, elle est directement proportionnelle à la concentration de l'échantillon (**Kit Chronolab**).

4.9. Détermination des paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques à savoir le taux d'hémoglobine (Hb), d'hématocrite (Ht), le nombre de globules rouges, le nombre de globules blancs et les plaquettes sont déterminés à l'aide d'un Coulter de type Sysmex XE-2100.

4.9.1. Frottis sanguin

L'examen du frottis de sang permet d'étudier avec précision la morphologie cellulaire et de caractériser les différents types de cellules. Une gouttelette de sang est déposée sur une lame en verre et sert à la préparation du frottis sanguin. La coloration permet l'identification des leucocytes grâce à leurs caractéristiques propres mises en évidence par un colorant approprié. On réalise la coloration du frottis par une solution de KitRal 555. Le frottis est examiné au microscope optique à l'aide de l'objectif 40, puis à immersion objectif 100. (Tableau 06).

Tableau 06 : Composition de Kit Ral 555

Nom	Référence
FIX RAL 555	362870
EOSINE RAL 555	361640
BLEU RAL 555	361650

5.1. Principaux composés de l'extrait de la plante

Les analyses chromatographiques de l'extrait de *S.fruticosa* ont permis d'identifier 04 composés qui représentent principalement les polyphénols cherchés par ordre d'élution : Catechine 1,668mg/g ; Acide Gallique 0,450mg/g ; Resorcinol 0,375 mg/g et Quercetine 0,251 mg/g (tableau 07).

Tableau 07 : Concentration en % et temps de rétention des différents composés obtenus par analyse chromatographique liquide à haute performance de l'extrait de *Suaeda fruticosa*.

Composé	Temps de rétention (min)	Concentration (%)
Catechine	2,983	1,668
Acide Gallique	5,085	0,450
Resorcinol	7,222	0,375
Quercetin	11,188	0,251

5.2. Effet du Nickel et du manganèse sur le poids corporel et le poids des organes

L'étude a porté sur la détermination du poids corporel et le poids des organes, chez les rats âgé de 21 jours intoxiquées au Ni ou Mn et Ni-Mn comparés aux rats témoins.

5.2.1. L'effet du Nickel et ou manganèse

Les résultats du poids corporel montrent que les animaux exposés au Ni, Mn et Ni-Mn présentent une diminution significative ($p < 0,05$) du poids corporel à celle des animaux témoins durant les 6 semaines d'expérimentation. Les animaux qui sont exposés au Ni, Mn, Ni-Mn et traités par l'extrait de la plante (EXT) présentent une augmentation significative ($p < 0,05$) du poids corporel par rapport aux rats intoxiqués non traités (Tableau 08).

Les résultats trouvés chez les animaux intoxiqués révèlent également une baisse significative ($p < 0,05$) des poids du cerveau, foie, rein (Tableau 08). Ceci montre que le Ni, Mn et Ni-Mn induisent un retard de croissance des organes chez les rats traités par ces éléments métalliques. Par contre, les animaux qui ont été traités par EXT présentent une augmentation significative ($p < 0,05$) des poids étudiés relatifs du cerveau, foie, rein par rapport aux rats exposés uniquement à ces métaux.

Tableau 08 : Evaluation des paramètres pondéraux des rats T, Ni, Mn, Ni-Mn et traité par EXT.

	Organes	Ni	Mn	Ni-Mn	Ni-EXT	Mn-EXT	Ni-Mn-EXT	T
Poids corporel (g)		157,85 ± 19,26 *	170,28 ± 7,319 *	147,42 ± 25,19 *	183,857 ± 5,843 *	208,42 ± 10,11 *	183,42 ± 14,38 *	210,28 ± 17,11
Poids relatif (g)	Cerveau	1,91 ± 0,01 *	1,86 ± 0,03 *	1,67 ± 0,08 *	1,97 ± 0,01 *	2,09 ± 0,17 *	1,85 ± 2,39 *	2,62 ± 0,04
	Foie	9,90 ± 0,05 *	8,02 ± 0,02 *	4,90 ± 0,13 *	10,40 ± 0,39 *	11,55 ± 0,93 *	7,17 ± 0,80 *	12,72 ± 0,155
	Rein	1,77 ± 0,07 *	1,83 ± 0,12 *	1,08 ± 0,22 *	1,86 ± 0,13 *	2,45 ± 0,40 *	1,57 ± 0,16 *	2,09 ± 0,074

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM (*: p<0.05).

5.3. Tests neurocomportementaux

5.3.1. L'épreuve de la nage forcée (Forced Swimming Test)

5.3.1.1. L'effet du Nickel, manganèse et la co-exposition Ni-Mn

Les résultats relatif à ce test présentent un temps d'immobilité (TIM) significativement supérieur (p<0,05) chez les rats intoxiqués aux Nickel, manganèse et la co-exposition Ni-Mn comparé à celui des rats témoins .Cette augmentation explique l'incapacité de l'animal à nager ceci est due à une diminution du tonus musculaire et l'instauration d'un comportement de désespoir.

Dans le même contexte, l'administration de EXT à montré une diminution de TIM des rats intoxiqués traité par l'EXT à celui des rats intoxiqués (Figure 07).

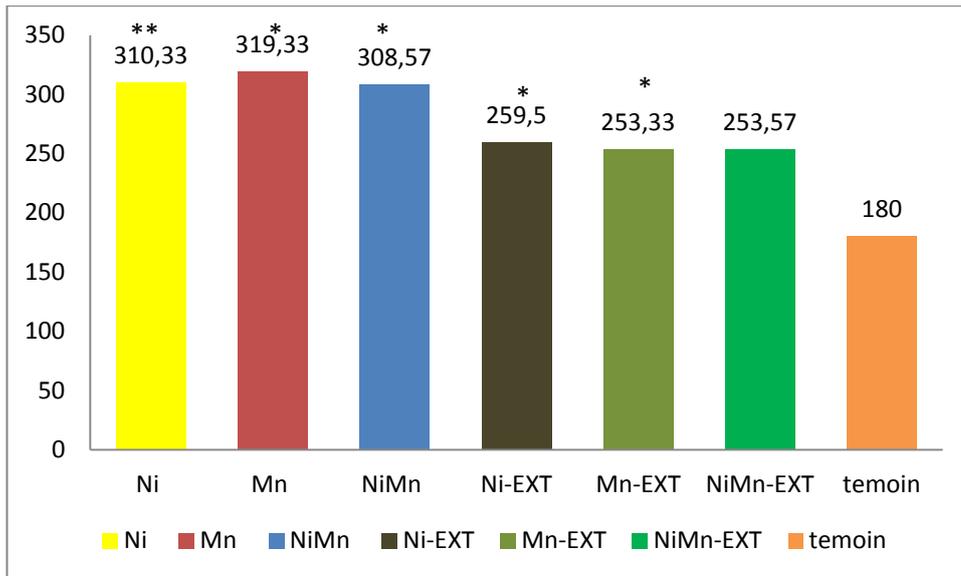


Figure 07 : Le temps d'immobilité durant le test de la nage forcée des rats témoins, intoxiqués aux (Ni,Mn,Ni-Mn) et intoxiqués et traités à l'EXT.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; (Ni,Mn,Ni-Mn) vs T ($p < 0,05$), (Ni,Mn,Ni-Mn)-EXT vs (Ni,Mn,Ni-Mn) ($p < 0,05$).

5.3.2. Open Field

Ce teste permet d'évaluer la réaction de l'animal vis-à-vis d'un environnement nouveau et spécial, ainsi que son désire à exploré les espaces.

5.3.2.1. L'effet du Nickel

Les rats qui ont été exposés au Ni représentent une hypoactivité locomotrice (horizontale et verticale) qui est représentée par le nombre de carreaux traversés et le nombre de redressement respectivement ($p < 0,05$; $p < 0,001$).

Par ailleurs les résultats ont montré l'installation d'un état d'anxiété chez le groupe intoxiqués au Ni qui est observé par une baisse significative des visites au centre comparé aux rats témoin ($p < 0,05$). De plus les rats intoxiqués et traités à l'EXT présentent une augmentation significative en termes de visites au centre ($p < 0,05$). (Figure 08)

De même, au cours de ce test aucune différence significative n'est observée en termes de nombre de défécations et nombre de toilettage entre les rats intoxiqués et ceux qui ont reçu que de l'eau distillée et les rats intoxiqués et ceux traités à l'extrait ($p > 0,05$). (Figure 08).

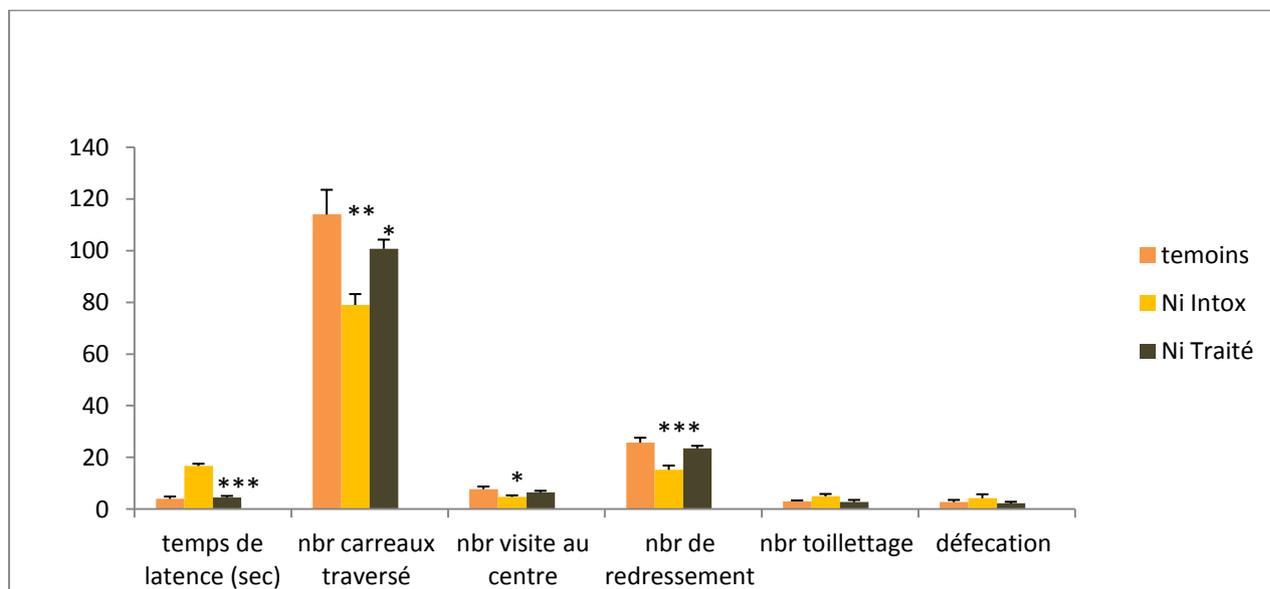


Figure 08 : La comparaison des différents paramètres du test d'open-field entre les jeunes rats témoins, intoxiqués au Ni, intoxiqués et traités à l'EXT.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; Ni vs T (***: $p < 0.001$) (*: $p < 0.05$); Ni-EXT vs Ni (**: $p < 0.01$)(*: $p < 0.05$).

5.3.2.2. L'effet du manganèse

Les résultats portant sur l'évaluation du temps de latence après 06 semaines d'exposition au Mn présentent une diminution significative comparée aux jeunes rats témoins ($p < 0.05$), ce qui signifie que les jeunes rats intoxiqués au $MnCl_2$ présentent un état de stress. En revanche, l'administration de l'EXT durant les 15 jours de traitement par injection intrapéritonéal aux jeunes rats préalablement intoxiqués présentent une élévation significative ($p < 0.05$) du temps de latence comparés à celui des jeunes rats exposés au $MnCl_2$.

Par ailleurs, les résultats portant sur l'appréciation du comportement locomoteur les rats intoxiqués au $MnCl_2$ révèlent une réduction significative de l'activité locomotrice comparés à celle des jeunes rats témoins ($p < 0.05$) (Figure 09).

Les résultats portant sur le nombre de redressement chez les rats intoxiqués au $MnCl_2$ se traduit par une diminution significative de l'activité locomotrice verticale vis-à-vis les rats témoins ($p < 0.05$), reflétant leur incapacité exploratrice. On a également pu constater une baisse du nombre de redressement chez les rats traités comparés aux jeunes rats intoxiqués au $MnCl_2$ ($p < 0.05$).

L'étude statistique ne révèle aucune différence significative du comportement stéréotypé (Figure 09).

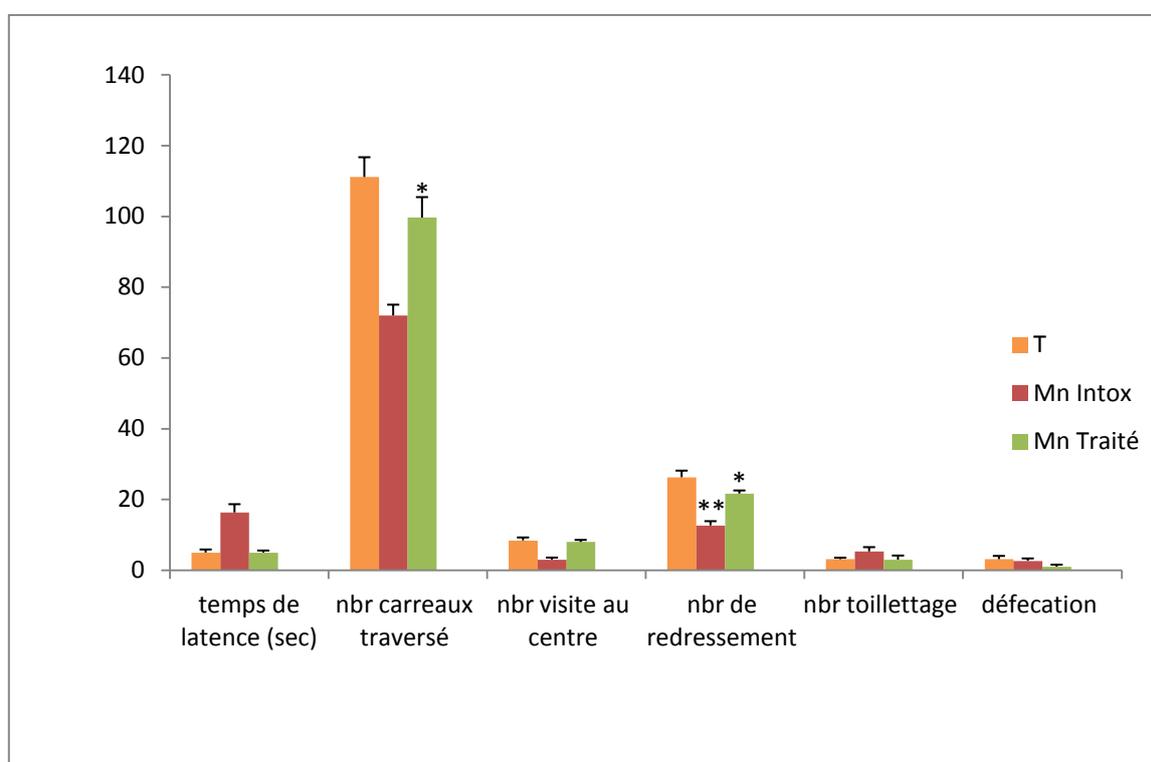


Figure 09 : La comparaison des différents paramètres du teste Open-field entre les jeunes rats témoins, intoxiqués au Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; Mn vs T (**: $p < 0.01$); Mn-EXT vs Mn (*: $p < 0.05$).

5.3.2.3. L'effet de la co-exposition au Nickel et au manganèse

Les rats qui ont été exposés au Ni-Mn représentent une hypoactivité locomotrice (Horizontale et verticale) qui est représentée par le nombre de carreaux traversés et le nombre de redressement respectivement.

Par ailleurs les résultats ont montré l'installation d'un état d'anxiété chez le groupe intoxiqué au Ni-Mn qui est interprété par une baisse significative des visites au centre comparé au lot témoin. De plus les rats intoxiqués et traités à l'EXT ne représentent aucune différence significative en termes de visites au centre (Figures 10).

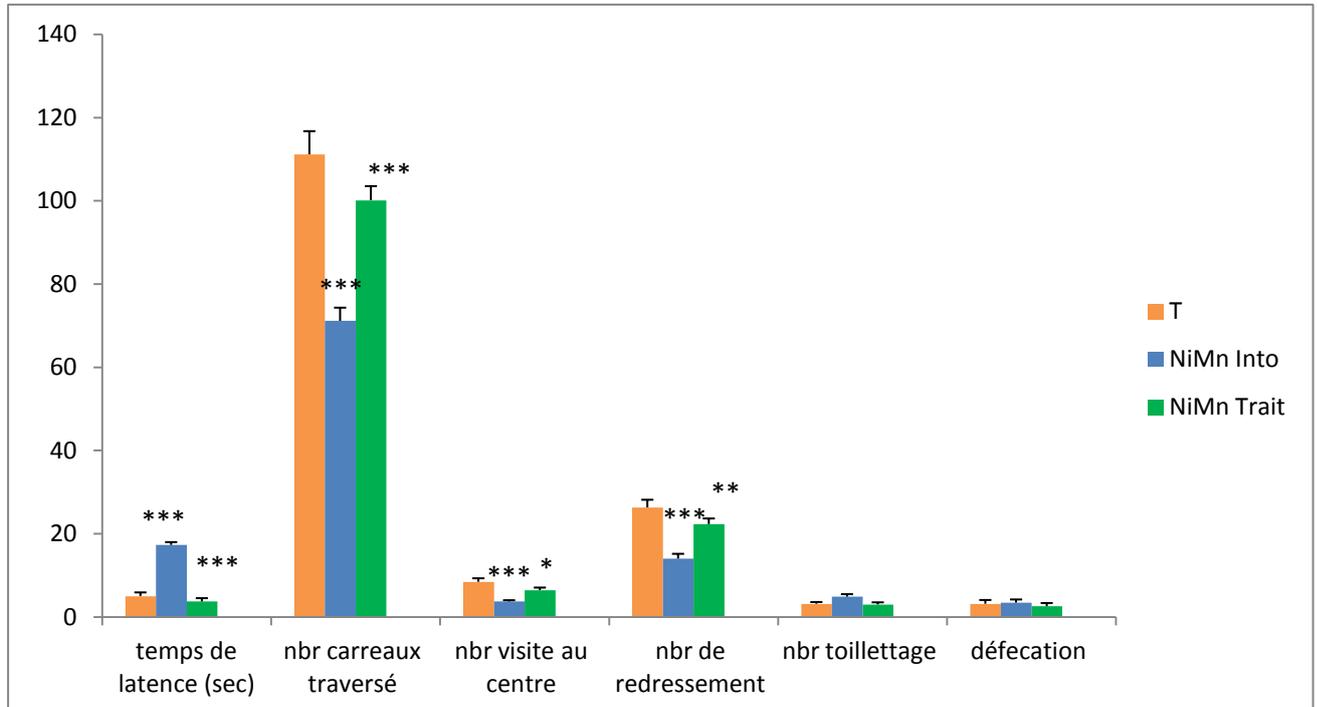


Figure 10 : La comparaison des différents paramètres du teste Open-field entre les rats témoins, intoxiqués au Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; Ni-Mn vs T (***: $p < 0.01$); Ni-Mn-EXT vs Ni-Mn (**: $p < 0.01$).

5.4. Le test du compartiment obscurité/ lumière (Light Dark Test)

5.4.1. L'effet du Nickel, manganèse et la co-exposition Ni-Mn

Les résultats enregistrés concernant ce test d'anxiété, montrent que les rats wistar intoxiqués (Ni, Mn, Ni-Mn) présentent un temps de séjour dans le compartiment éclairé significativement important comparé à celui des rats témoins. Ce qui reflète que les sujets exposés à ces éléments métalliques dévoilent un état d'anxiété élevé par rapport au sujets

témoins. Ces résultats montrent bien que ces éléments toxiques induit l'instauration d'un état de stress (figure 11).

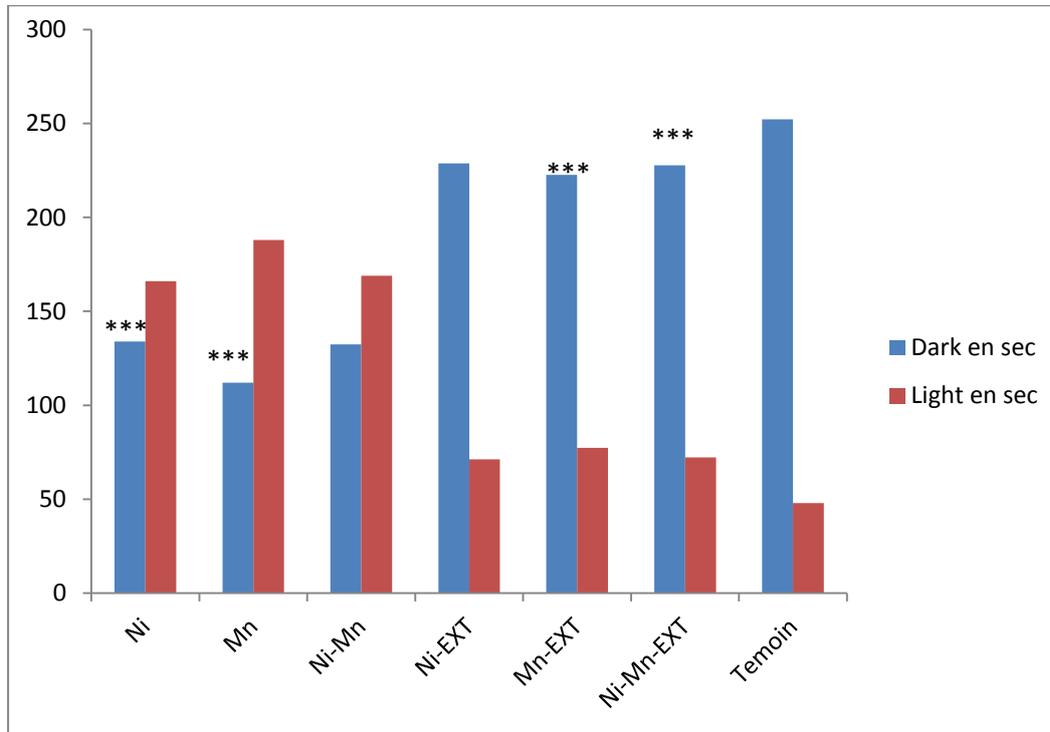


Figure 11 : La comparaison des différents paramètres du teste du compartiment obscurité/ lumière entre des rats témoins, intoxiqués aux (Ni,Mn,Ni-Mn) et intoxiqués et traités à l'EXT.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; Ni-Mn vs T (***: $p < 0.001$); Ni-Mn-EXT vs Ni-Mn (***: $p < 0.001$).

6. Dosage biochimique

6.1. Dosage de glycémie

Les résultats montrent une augmentation significative du taux de la glycémie chez les rats intoxiqués au Ni ou Mn et Ni-Mn ($p < 0.001$), respectivement par rapport aux rats témoins ainsi que les animaux exposer au Ni ou Mn et Ni-Mn ont présenté une diminution significative du taux de glucose ($p < 0.001$) sanguin et cela après traitement au EXT (Figure 12).

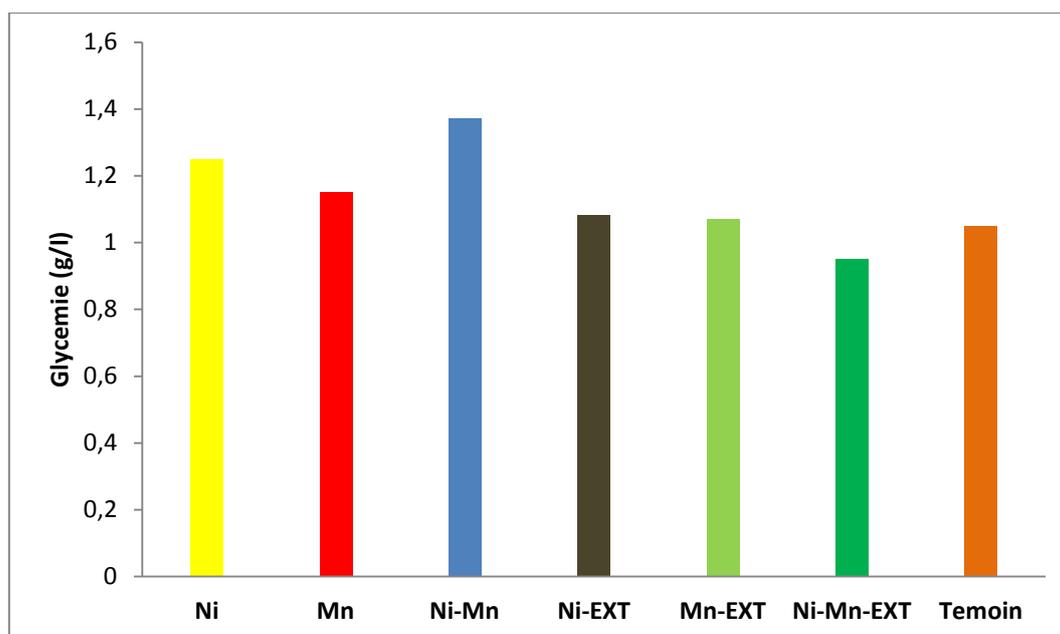


Figure 12 : Le dosage de la glycémie chez les rats témoins, intoxiqués aux Ni, Mn et Ni-Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM ; Mn vs T (*: $p < 0.05$); Mn-HE vs Mn (*: $p < 0.05$)

6.2. Fonction rénale

L'analyse biochimique des biomarqueurs rénaux à la fin de l'expérimentation à montré une élévation significative de la créatinine et de l'urée chez les rats exposés par le Ni ou par le Mn et Ni-Mn comparés aux rats témoins. Ce qui montre que le Nickel et le manganèse provoquent un dysfonctionnement rénal (Tableaux 09).

Après 2 semaines de traitement par l'EXT, on observe une nette correction des teneurs plasmatiques de la créatinine et l'urée créatinine et l'urée chez les rats préalablement intoxiqués.

Tableau 09 : Effet de l'extrait de la plante *S.fruticosa* sur le taux plasmatique de la créatinine et l'urée chez les rats intoxiqué au (Ni, Mn, Ni-Mn) et les rats témoins.

	Ni	Mn	Ni-Mn	Ni-EXT	Mn-EXT	Ni-Mn-EXT	T
Créatinine (mg/dl)	16.96 ± 0.08 *	16.92 ± 0.84 *	17,77 ± 0.81 *	13.88 ± 0.04 *	12,785 ± 1.03 *	14,25 ± 0.89 *	11,2 ± 0.7
Urée (g/l)	0,48 ± 0,03 *	0,44 ± 0,009 *	0,57 ± 0,07 *	0,37 ± 0,03	0,34 ± 0.006 *	0,39 ± 009 *	0,32 ± 0.02

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM (**: p<0.01, *: p<0.05).

6.3. Exploration de la fonction hépatique

L'analyse des marqueurs de la fonction hépatique, indique qu'au niveau sérique l'activité de TGO et TGP sont significativement plus élevées chez les rats intoxiqués (Ni ou Mn et Ni-Mn) vis à vis aux rats témoins (p<0.05). Le traitement par l'extrait de la plante *S.fruticosa* a permis d'observer une diminution significative dans les activités transaminases (TGO et TGP) comparée aux rats intoxiqués au (Ni, Mn, Ni-Mn) (Tableau 10). L'exposition au Nickel ou au manganèse augmente la teneur en bilirubine totale chez les animaux intoxiqués (Ni, Mn, Ni-Mn) comparées aux animaux témoins. L'administration de l'extrait de plante réduit significativement les teneurs de la bilirubine totale chez aux rats intoxiqués au (Ni ou Mn) et traités par l'huile essentielle de *S.fruticosa* comparé aux rats intoxiqués (p<0.05) (Tableau 10).

Tableau 10: Effet de l'extrait de la plante *S.fruticosa* sur l'activité des enzymes hépatiques et la teneur en bilirubine chez des rats intoxiqués par (Ni, Mn, Ni-Mn) comparés aux rats témoins.

	Ni	Mn	Ni-Mn	Ni-EXT	Mn-EXT	Ni-Mn-EXT	T
TGO (UI/l)	82,06 ± 5,02 *	74,13 ± 5,82 *	89,96 ± 0,38 *	35,24 ± 1,42 *	29,75 ± 0,55 *	40,81 ± 2,39 *	23,1 ± 10,46
TGP (UI/l)	68,55 ± 3,04 *	53,65 ± 0,77 *	73,88 ± 6,58 *	37,37 ± 3,02*	30,60 ± 0,57 *	42,96 ± 3,83 *	26,87 ± 2,19
Bilurbine totale (mg/dl)	5,81 ± 1.22 *	5,98 ± 0.44 *	6,91 ± 0.40 *	4.45 ± 0,13 *	3,9 ± 0.46 *	5.09 ± 0.05 *	3,63 ± 0.55

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM (*: p<0.05).

7. Détermination des paramètres hématologiques

Les résultats du tableau 11 montrent une diminution significative du taux de globule blanc (GB), des globules rouges (GR), hémoglobine (Hb), hématocrite (Ht), chez les rats intoxiqués aux (Ni, Mn, Ni-Mn) par rapport aux rats témoins. Et augmentation du taux des plaquettes chez les rats intoxiqués aux (Ni, Mn, Ni-Mn) par rapport aux rats témoins. De plus une augmentation significative est observée du taux de globule blanc (GB), des globules rouges (GR), hémoglobine (Hb), hématocrite (Ht), et diminution significative du taux des plaquettes chez les rats intoxiqués et traités par rapport aux rats intoxiqués. (Tableau 11)

Tableau 11 : La Détermination des paramètres hématologiques chez les rats témoins, intoxiqués aux Ni, Mn et Ni-Mn, intoxiqués et traités à l'EXT.

	Ni	Mn	Ni-Mn	Ni-EXT	Mn-EXT	Ni-Mn-EXT	Temoin
GB (10³/ul)	4,09 ± 2,40 *	4,69 ± 0,70 *	3,52 ± 1,90 *	6,02 ± 2,82 *	6,35 ± 3,11 *	5,64 ± 0,14 *	7,15 ± 0,56
GR(10⁶/ul)	4,53 ± 0,17 *	5,23 ± 0,21 *	4,95 ± 0,07 *	5,97 ± 0,85 *	6,24 ± 0,36 *	5,88 ± 0,08 *	7,26 ± 2,28
HGB (g/l)	103 ± 2,12 *	112 ± 0,31 *	98 ± 4,24 **	117 ± 11,31 *	129 ± 5,44 *	113,5 ± 0,70 *	141,5 ± 44,54
HCT %	29,25 ± 0,35 *	32,95 ± 1,06 *	27,7 ± 1,97 *	35,56 ± 1,75 *	39,65 ± 11,52 *	32,85 ± 0,49 *	42,55 ± 14,07
PLT(10³/ul)	579,5 ± 19,09 *	526 ± 21,20 *	667,5 ± 31,11 *	468.5 ± 24,46 *	498 ± 31,81 *	454.5 ± 24,74 *	424 ± 21,92

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM ; Mn vs T (*: p<0.05); Mn-EXT vs Mn (*:p<0.05)

7.1 Frottis sanguin

Le frottis de sang permet d'étudier avec précision la morphologie cellulaire et de caractériser les différents types de cellules.

7.1.1 Frottis sanguin des groupes de rats témoins

L'observation des lames au grossissement (×100) montre la présence des globules rouge (érythrocytes) de taille normale, ainsi que la présence des leucocytes (Ex : Basophile), et des plaquettes (figure 13 A).

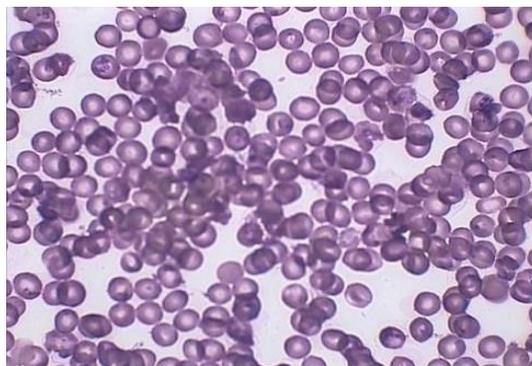


Figure 14 : Image de frottis sanguin d'un rat témoin.

7.1.2 Frottis sanguin des groupes de rats intoxiqués

L'observation des lames au grossissement ($\times 100$) montre des anomalies de forme des tailles (poikilocytose) des différents globules rouges avec des couleurs pale caractérisé par un taux faible d'hémoglobine, on observe aussi une augmentation des acanthocytes qui sont caractérisée par des hématies crénelées en forme de feuille d'acanthé ou spicules en forme d'oursin, on les appelle aussi échinocytes. Présence de dacaryocytes, plus une diminution de nombre des hématies probablement la cause d'une anémie centrale, ainsi qu'une augmentation des plaquettes et l'absence des globules blancs.(figure14 Ni,Mn,NiMn).

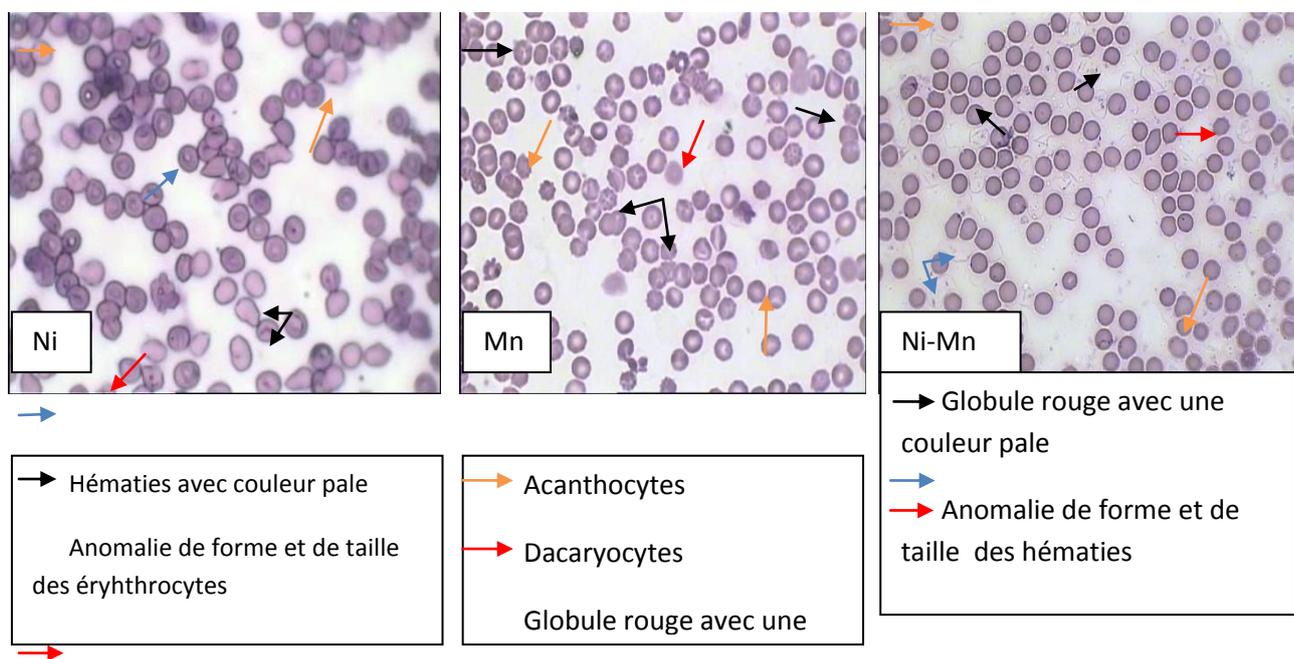
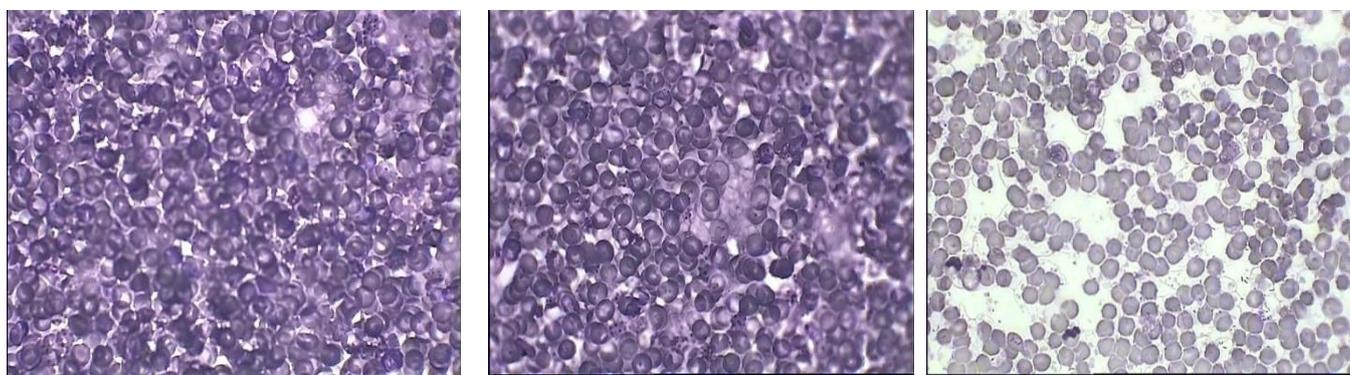


Figure 15: Image du frottis sanguin des rats intoxiqué aux (Ni,Mn et Ni-Mn)

7.1.3 Frottis sanguin des groupes de rats traités

L'observation des lames au grossissement (x100), des groupes de rats traités par



l'extrait, montre des améliorations aux niveaux des différents éléments figurés du sang. On observe une disparition intéressante des acanthocytes et la présence des leucocytes ainsi

Ni-EXT élimination des plaquettes Mn-EXT Ni,Mn, Ni-Mn). Ni-Mn-EXT

Figure 16 : Image du frottis sanguin des rats intoxiqué et traité.

Les métaux lourds sont un groupe de produits chimiques environnementaux, qui sont universels et non biodégradables. Bien que les effets indésirables émanant de leur exposition sont largement connus, leur utilisation et leurs concentrations dans l'environnement sont croissante (**Zhao et al., 2014**).

De nombreuses études ont mis en évidence la toxicité des métaux individuels pour les systèmes vivants (**Taylor et al., 2014**), cependant, ces métaux n'existent pas en tant individuel, mais aussi sous forme de mélanges dans l'environnement (**GE et al., 2014**).

Le nickel comme étant un des métaux lourds est un polluant environnemental. C'est un cancérigène responsable de cancers du poumon en milieu professionnel. Chez l'animal, il s'accumule au niveau des reins et il induit des lésions au niveau des glomérules et une protéinurie. Il produit aussi des perturbations sexuelles. Des études ont montré qu'il entraîne une peroxydation lipidique, qui serait en relation avec la production de radicaux hydroxyles. Il peut ainsi altérer le statut antioxydant de la cellule (**Hfaiedh et al., 2004 ; Das et al., 2008**)

Le manganèse est un élément essentiel à la vie des humains et des animaux, Il joue un rôle de premier plan dans la constitution d'enzymes et de métallo enzymes, le manganèse n'en est pas moins toxique, en raison de sa large utilisation dans l'industrie, notamment en métallurgie où il est souvent associé au fer. Les principales manifestations de sa toxicité chronique concernent le système nerveux central et se manifestent par des troubles neurologiques de type parkinsonien (rigidité, bradykinésie, akinésie tremblements) Mais également respiratoires, cardio-vasculaires et sur l'hématologie (**Pascal. 2001**).

Alors que, pour de nombreux métaux toxiques, il existe des chélateurs efficaces de détoxification. En parallèle à l'utilisation des médicaments modernes et surtout synthétiques, il est aussi possible de faire recours à la médecine alternative et traditionnelle.

Suaeda fruticosa Forssk. (Amaranthacea) est l'un de ces plantes qui poussent en abondance le long des marais salants côtiers et déserts de sel de l'Algérie et utilisé comme importante plante médicinale.

1. Composition chimique de l'extrait de *S.fruticosa*

Les analyses chromatographiques de l'extrait de *S.fruticosa* ont permis d'identifier 04 composés qui représentent principalement les polyphénols cherché : Catechine 1,668mg/g ; Acide Gallique 0,450mg/g ; Resorcinol 0,375 mg/g et Quercetine 0,251 mg/g. Les résultats obtenus corrobord avec les travaux de (Ullah et al., 2012; Qasim et al.,2016 ; Abbas et al., 2016).

2. Effet du Nickel et du manganèse sur le poids corporel et le poids des organes

Les résultats enregistrés montrent clairement que le poids des animaux exposés aux (Ni, Mn et Ni-Mn) est significativement inférieur à celui des animaux témoins qui se traduit par une diminution du gain corporel. Toutefois, l'anorexie causée par ces métaux peut être justifiée par leurs action sur plusieurs neurotransmetteurs qui sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, comme la sérotonine, la dopamine, norépinephrine, et le glutamate pourraient jouer un rôle primordial dans le contrôle de la satiété (Diané et al., 2005; Harris et al., 1998; Torres and Nowson, 2007).

Dans les mêmes séries d'expériences, nous avons observé une réduction significative du poids du cerveau, le foie et le rein chez les rats intoxiqués (Ni, Mn) comparé aux témoins. Cela peut être dû au ralentissement dans le développement des organes internes (foie et rein), cerveau inclus (Bisson, 2012)

Les résultats obtenus montrent que l'exposition aux (Ni,Mn et Ni-Mn) cause des effets délétères sur la structure et la physiologie des organes (Ajibade et al.,2011 Ramesh et al., 2012 ; Ming et al., 2015).

Plusieurs travaux réalisés sur la partie arienne de la plante on montré la présence des tanins, flavonoïdes, anthocyanes, coumarines, les alcaloïdes, stérols et triterpènes (Abbas et al., (2016) ; Oueslati et al.,2012).

Par conséquent, l'administration de l'extrait *Suaeda fruticosa* a des rats préalablement exposés aux (Ni, Mn et Ni-Mn) a permis d'observer une nette augmentation dans le gain corporel ceci comparé aux animaux intoxiqués. Ce regain de poids enregistré pourrait être dû à la présence de composés terpénoïdes qui agissent en stimulant le transport du glucose dans les cellules (Vinay Dwivedi et al.,2011). Vu que, les variations du glucose et l'hormone d'insuline dans le sang sont liées à l'appétit, à la faim et à différents besoins en nourriture, particulièrement des besoins en hydrates de

carbone. En contrôlant le taux de ces paramètres dans le sang, elle constitue donc un complément efficace pour corriger la perte de poids chez l'animal (**Judpentiene et Mockute, 2004**).

3. Effet du Nickel et du manganèse sur le comportement cognitif chez le rat

Les résultats ont montré des modifications dans le comportement des rats intoxiqués traités par l'EXT de *Suaeda fruticosa*, témoins et intoxiqués non traité et cela dans les différents tests. Toutefois, les résultats relatifs au test de la nage forcée montrent un temps d'immobilité (TIM) significativement élevé chez le groupe exposé aux (Ni, Mn et Ni-Mn) par rapport à celui du groupe témoin. Nos résultats sont en accord avec **kahloula et al., (2014)** ; **Adli et al.,(2014)** qui confirme que l'administration du Ni et Mn engendre un effet dépressif. Cela peut être dû fait que le Mn agit comme un élément causant la dépression en agissant sur les systèmes monoaminergiques en particulier le système sérotoninergique dans différentes parties du cerveau , principalement le striatum, l'hippocampe et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ces résultats sont un bon argument qui confirme que les rats intoxiqués par le $MnCl_2$ ont un comportement dépressif qui est détecté par le test de la nage forcée. Certains auteurs, expliquent cela par l'effet du Mn sur la sérotonine (5-HT) qui métabolisé en acide 5-hydroxyindoloacétique (5-HIAA). Il a été reporté une diminution de la sérotonine au niveau du globus pallidus et les ganglions de la base (**Kimura et al., 1978; Moreno et al., 2009**). La plupart des antidépresseurs agissent en augmentant la disponibilité de la 5-HT au niveau cérébral, en inhibant sa recapture et en favorisant son interaction avec des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2 (**Elhwuegi et al., 2004; Rauhuz et al., 2008**). De plus, le Ni se manifestant par une réduction dans la nage et l'installation d'un état de désespoir qui est la conséquence de la perturbation de la voie sérotoninergique au niveau cérébral principalement striatum, hippocampe et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cependant, la dépression est une pathologie qui serait liée à un hypofonctionnement du système sérotoninergique central (**Meltzer et al., 1987**).

Le test d'open field a permis initialement d'observer que les rats intoxiqués au (Ni, Mn et Ni-Mn) présentent un état de stress important dans un nouveau environnement qui a pour conséquence une élévation significative du temps de latence comparé à celui des rats témoins. Certains auteurs rapportent des résultats similaires (**Moreno et al., 2009**). De plus, les animaux exposés au Mn présentent une diminution significative dans le nombre des carreaux traversés et dans l'activité locomotrice verticale ce qui indique une hypoactivité

locomotrice comparés aux rats témoins. Ces résultats sont compatibles à ceux des différents auteurs (**Marreilha et al., 2012; Molina et al., 2011; Oszlanczia et al., 2010**).

Nos résultats sont en accord avec certains auteurs qui démontrent que l'administration intrapéritonéale de 2 mg/kg de chlorure de Ni pendant 7 jours a provoqué une diminution de la dopamine dans le cortex cérébral et les noyaux gris centraux (**Fatehyab et al., 1980**). De plus, l'exposition au Ni induit une perturbation de la neurotransmission chez le rat (**Nation et al., 1985**). En effet, ce métal produit des changements de l'expression des gènes liés à la dopamine (**Slotkin et al., 2007 ; Jameson et al., 2006**). De plus, **Kita et Van Der Kloot**, (1973) indiquent que les déterminations précises des données comportementales sont difficiles à identifier suite à une exposition au Ni.

De même, que pour le test du compartiment obscurité/lumière (dark and light test) qui est utilisé pour déterminer l'état de stress chez les rongeurs, sachant que ces derniers ont généralement horreur des endroits très éclairés. Ainsi, plus l'animal est anxieux plus son exploration se réduira au compartiment sombre (**Langen et al., 2005**). En effet, nous avons noté que le temps de séjour des rats dans le compartiment lumineux plus important celui des rats témoins. Ces observations s'accordent avec d'autres chercheurs (**Leret et al., 2003**), (**Soeiro et al., 2017**) qui confirment que l'administration du Ni à une dose de 0.2% durant la période du développement engendre un effet anxiogène cela peut être expliqué par l'influence du Ni sur le développement de neurones monoaminergiques. Ce comportement anxieux des rats pourrait être traduit par une interaction du Ni avec les neurones sérotoninergiques et dopaminergiques de l'hippocampe. Ces systèmes semblent être impliqués dans la régulation du corticotropine releasing factor qui joue un rôle important dans le comportement d'anxiété. De plus, le système sérotonergique a un rôle central dans la modulation d'anxiété (**Voigt et al., 1998**); une augmentation du niveau de 5-HT dans l'hippocampe est à l'origine d'un effet d'anxiogène (**Leret et al., 2003**)

Cependant, d'autres auteurs ont montré que cet état d'anxiété est dû essentiellement à l'effet inhibiteur du Ni sur la production des nouveaux neurones sérotoninergiques au niveau du gyrus denté de l'hippocampe et que le Ni induit un retardement de la prolifération des cellules souches neuronales qui dérivent des neurones embryonnaires (**Schneider et al., 2005 ; Schneider et al., 2001**).

De plus, les récepteurs 5-HT sont impliqués au niveau central et périphérique. Ils jouent un rôle primordial dans le contrôle de divers désordres psychiatriques à savoir l'anxiété et la dépression. À cet effet, le Ni inhibe la recapture de la sérotonine ainsi il

augmente sa concentration synaptique et renforce son effet sur la fibre post synaptique (**Boudréne et al., 1997**). Leret et al., 2003 rapportent que l'hippocampe est considéré comme étant un site préférentielle d'accumulation du Ni au niveau cérébral. Cet accumulation entrainent une élévation du taux de la sérotonine qui contrôle le comportement dépressif.

La co-exposition du Ni-Mn a montré une hypoactivité et un effet déresseur et anxiété importante en comparant avec l'intoxication seule du nickel et manganèse ce qui infère que l'effet de la co-exposition est agoniste ou sénergique.

Dans ce travail, on montre que l'extrait de *Suaeda fruticosa* diminue significativement le temps d'immobilité chez les rats exposés aux (Ni, Mn et Ni-Mn) dans le test de la nage forcée ce qui indique que les animaux traités au EXT présentent un état de dépression moins important par rapport aux animaux exposés. Cela est dû à l'effet antidépresseur de l'EXT.

Les effets anxiolytique de *Suaeda fruticosa* pourraient être due à l'interaction de nombreux flavonoïdes et des alcaloïdes (constituant chimique de *Suaeda fruticosa*) avec le complexe l'acide γ -aminobutyrique / récepteur de benzodiazépine dans le cerveau (**Nishikava et Funakami, 2004; Tiwari et al., 2014**).

L'administration de l'EXT aux rats précédemment intoxiqué par Ni ou $MnCl_2$ entraîne une diminution significative de l'activité motrice horizontale et verticale par rapport aux rats témoins. Cette hypoactivité est dû essentiellement à l'effet sédatif de l'un des polyphenol (**Avila-Peña et al., 2007; Sharma et al., 2012**). En effet, les polyphénols naturels peuvent exercer un rôle chimiopréventif dans les pathologies neurodégénératives (**Esposito et al., 2002**).

4. Impact du Ni, Mn et Ni-Mn sur les paramètres biochimiques

L'exposition aux (Ni, Mn et Ni-Mn) a permis d'enregistrer une hyperglycémie chez les rats intoxiqués comparés aux rats témoins. Ces résultats concordent avec ceux de **Kasdallah et al., 2005** qui confirment que l'exposition au Mn engendre un effet stressant qui se traduit par une hyperglycémie sous l'action des hormones de stress. de plus, **Huang et al., 1989** rapportent que l'administration chronique du manganèse entraine un dysfonctionnement du métabolisme énergétique cette augmentation de la concentration sanguine de glucose est probablement le résultat de la glycogénolyse, néoglucogenèse qui est confirmé par une atteinte hépatique pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme.

Certains auteurs confirment que l'exposition au Ni engendre un effet stressant qui se traduit par une hyperglycémie sous l'action des hormones de stress à savoir : la corticotropine releasing factor, la corticotropine et la cortisone au niveau de l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale respectivement, activant ainsi les enzymes du métabolisme glucidique (**Kasdallah et al., 2005**).

L'analyse biochimique du sang révèlent quant à elle, plusieurs anomalies aux seins des différents organes, décrites par des changements des teneurs plasmatiques des bio-indicateurs rénaux (urée/créatinine) ce qui est en similitude avec les expériences de **Dorman et al., 2001 ; Lafferty et al., 1990**, qui en examinant les effets d'une perfusion de $MnCl_2$ à des rats normaux et de son interaction avec la filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal ont déduits une augmentation de façon significative du taux de l'urée et créatinine sanguine, ceci est due à l'effet antagoniste du manganèse sur les ion calcique (Ca^{+2}) durant les processus de filtration glomérulaire. Ces résultats obtenus corroborent aussi avec ceux de **Sánchez-González. et al., 2015 ; Hlengiwe et al. 2012** ont trouvé que le Mn joue un rôle dans l'insuffisance rénale chronique ce qui provoque l'augmentation du taux de l'urée et de créatinine. Cette hypercréatininémie peut être originaire de l'accumulation du manganèse dans les différents compartiments des cellules du rein.

De plus, les données obtenues en termes de teneurs sériques en urée et créatinine révèlent des augmentations qui peuvent être expliqué par une augmentation de la dégradation des protéines totales qui reflète un dysfonctionnement rénale. **Vyskocil et al., (1994)** ont confirmé que l'insuffisance rénale chez des rats traités par le nickel peut être interprétée par l'augmentation des concentrations d'urée et de la créatinine par rapport aux témoins.

L'accumulation de nickel dans l'organisme par suite d'une exposition chronique peut entraîner, des maladies rénales, les préoccupations les plus graves ayant trait à l'activité cancérogène du nickel (**Vladimir Ilic et al., 2007**)

Des effets néphrotoxiques, comme un œdème suivi d'une hyperémie et d'une dégénérescence du parenchyme, ont été observés chez des travailleurs qui ingéraient accidentellement de l'eau de boisson contaminée par du sulfate et du chlorure de nickel. De plus, il y a eu une élévation des concentrations urinaires-albumines (68, 40 et 27 mg / g de créatinine), qui sont revenues à la normale le cinquième jour après l'exposition. Les résultats suggèrent une légère néphrotoxicité transitoire. (**Sanford et al., 1988**). Une dégénérescence tubulaire rénale a été rapportée chez des rats recevant de l'acétate de nickel alimentaire (0,1 à 1,0%) pendant

plusieurs semaines. Douze femmes exposées professionnellement à des composés de nickel solubles (concentration moyenne de 0,75 mg Ni/m³) ont montré une augmentation des concentrations urinaires de protéines totales. Bien que les biomarqueurs altérés reflètent un dysfonctionnement tubulaire (**Vyskocil et al., 1994**) .

Toutefois, les résultats montrent qu'il existe un effet toxique du manganèse vis-à-vis de la fonction hépatique par l'augmentation des enzymes hépatiques. Notamment celle des transaminases qui sont significativement élevées. l'augmentation de la (TGP) étant un indicateur très sensible et souvent accompagné de l'élévation de la (TGO) (**Huang et al., 1993**). Ces deux enzymes sont situés dans le cytosol et l'augmentation de leurs concentration au niveau de sérum est due à leur relargage possible à partir du cytoplasme suite à la destruction de la membrane plasmique et au stress subit par la cellule (**Shyamala et al., 2003**). Ces résultats pourraient résulter d'un dysfonctionnement hépatique.

Les résultats obtenus pour l'exploration de la fonction hépatique montrent une augmentation de la concentration TGO et TGP et bilirubine totale chez les rats intoxiqués par le nickel à celui des rats témoins qui reflète une lésion cellulaire, en particulier au niveau hépatique induite par cet élément chimique. Plusieurs études ont rapporté que le nickel induit une forte hépatotoxicité et provoque des changements dans l'architecture de l'hépatocyte, conduisant à une forte augmentation des transaminases (**Das et al., 2007**).

La co-exposition du Ni-Mn a montré une augmentations importante des paramètres biochimiques en comparant avec l'intoxication seule du nickel et manganèse ce qui infère que l'effet de la co-exposition est agoniste ou sénergique.

Les excellentes propriétés médicinales de ces halophytes sont principalement attribué à leurs constituants antioxydants. Parmi les différentes sortes d'antioxydants naturels, les polyphénols constituent les principaux composés puissants, en raison de leurs multiples applications dans l'industrie des aliments comme additifs, cosmétiques, pharmaceutiques et des matériaux médicaux (**Maisuthisakul, Suttajit et Pongsawatmanit, 2007**). En outre, les constituants polyphénoliques de diverses plantes ont été signalé à contenir plusieurs propriétés biologiques. **Ur Rehman et al., (2013)** ont montré que l'extrait de *S. fruticosa* significatif diminuait les taux accrus d'enzymes hépatiques et de bilirubine totale induits par le paracétamol d'une manière dépendante de la dose.

Le potentiel antioxydant de l'extrait aqueux-méthanolique de *S. fruticosa* est supposé être dû à la présence de flavonoïdes et de tanins régénérer les hépatocytes et stabiliser le plasma

membrane des hépatocytes en piégeant les radicaux libres. (**Ur Rehman et al., 2013**). L'étude histopathologique des tissus révèle que phytoconstituants comme les flavonoïdes et les tanins qui sont présents dans l'extrait de plante a montré excellent la protection de l'architecture du foie presque comparable à les groupes traités à la silymarine, montrant son potentiel activité hépatoprotectrice dans le modèle animal. Ainsi, l'extrait a également présenté l'hépatoprotecteur significatif activité d'une manière dépendante de la dose par la réduction le niveau élevé d'enzyme biochimique quand ils sont traité avec du paracétamol. (**Ur Rehman et al., (2013)**).

5. Effet de Ni-Mn sur les paramètres hématologique

Les résultats obtenus des analyses hématologiques indiquent une diminution significative des globules rouges, hémoglobine et des leucocytes chez les rats intoxiqués par le (Ni, MN et Ni-Mn) à celui des témoins. Nos résultats sont du même ordre que celles de **Indravathi et al., 2014**, qui montrent que le manganèse induit une diminution des globules rouges, hémoglobine, hématocrite et une diminution des globules blancs, L'intoxication par le manganèse réduit le taux de l'hémoglobine ce qui provoque l'anémie, Cette dernière pourrait être ainsi de l'inhibition de la production des érythrocytes, augmentation dans la destruction de l'érythrocyte et la perturbation de l'absorption de fer (**Agrawal et Srivastava., 1980**). En revanche, il a été bien établi que le manganèse induit le stress oxydatif et réactives la production d'espèces de l'oxygène. Ces molécules peuvent attaquer la membrane des érythrocytes, produisant une anémie hémolytique. (**Dolci et al., 2013**)

Aucune étude humaine n'a été trouvée concernant les effets hématologiques après inhalation ou exposition cutanée au nickel. Concernant l'exposition orale, une étude a rapporté une augmentation transitoire des réticulocytes sanguins chez les travailleurs qui buvaient de l'eau d'une fontaine contaminée par du sulfate de nickel, du chlorure de nickel et de l'acide borique (dose estimée de 7,1-35,7 mg Ni / kg) (**Sunderman et al.,1988**)

Un certain nombre d'altérations hématologiques ont été observées dans les études de Weischer et al.,1980 et National Toxicology Program (NTP) 1995. Une augmentation transitoire des réticulocytes sanguins a été observée chez les travailleurs hospitalisés après avoir bu de l'eau pendant un quart de travail d'une fontaine contaminée par du sulfate de nickel, du chlorure de nickel et de l'acide borique. Une exposition de durée intermédiaire à >

0,7 mg Ni / kg / jour en tant que divers sels de nickel a produit des effets hématologiques chez les rats.

Les effets comprenaient une diminution du taux d'hémoglobine chez les rats exposés à 25 mg Ni / kg / jour d'acétate de nickel dans l'alimentation pendant 6 semaines.

Une augmentation des taux de leucocytes a été observée chez des rats exposés à 0,49 mg de Ni / kg / jour sous forme de chlorure de nickel dans l'eau potable pendant 28 jours et une augmentation des numérations plaquettaires chez les rats administrés par gavage à 8,6 mg Ni / kg par jour. pendant 91 jours a été observée (American Biogenics Corporation ,1988).

Une autre étude utilisant du sulfate de nickel chez le rat par Das et al., (2007) a révélé que l'administration intrapéritonéale du composé diminuait significativement la numération érythrocytaire, la valeur de l'hématocrite (PCV%) et la concentration d'hémoglobine comparativement aux témoins non traités.

Des auteurs ont également signalé une augmentation significative du temps de coagulation, suivie d'une diminution du nombre de plaquettes et de leucocytes après le traitement au nickel chez les rats. Une telle diminution pourrait entraîner une anémie induite par le nickel (anémie non régénérative) résultant d'une lésion des cellules souches hématopoïétiques. Le sulfate de nickel diminue probablement tous les types de cellules sanguines chez le rat en inhibant l'activité de la moelle osseuse (**Das et al., 2007**).

Cependant, Qasim et al., 2016 ont montré que l'EXT de *S. fruticosa* a la capacité de réprimer le stress oxydant et la peroxydation lipidique vu qu'ils s'interfèrent en améliorant l'activité des GSH, CAT et GPx cellulaires ce qui permet de réduire le taux des ERO. Cependant, Oueslati et al., 2012 ont rapporté que l'EXT *S. fruticosa* riche en polyphénol responsable de modifier le taux des enzymes anti-oxydantes résultantes d'un stress oxydant., de plus on a pu remarquer une nette amélioration des différents paramètres hématologique dont une augmentation de (HB , GR, et une augmentation des leucocytes) Ceci est dû aux différentes vertus thérapeutiques et prophylactiques de l'EXT de *S. fruticosa*.

Notre travail a porté sur l'impact de l'intoxication chronique au sulfate du nickel et chlorure du manganèse sur plusieurs approches: neurocomportementale, biochimique et hématologique, et aussi d'apprécier l'efficacité de l'extrait de *Suaeda fruticosa* à rétablir ou non les dommages causé par ces métaux.

En effet, l'analyse chromatographique liquide à haute performance a permis d'identifier 04 composants : Catechine 1,668mg/g ; Acide Gallique 0,450mg/g ; Resorcinol 0,375 mg/g et Quercetine 0,251 mg/g

Cependant, les résultats trouvés ont montré que l'exposition chronique des rats aux sulfate du nickel et chlorure du manganèse provoquent une diminution dans le poids corporel et le poids des organes chez les rats exposés aux nickel et manganèse et la co-exposition (Ni-Mn) comparés aux rats témoins.

Ainsi, les résultats des tests du comportement plus précisément ceux de la dépression (forced swimmin teste), de l'anxiété (compartiment obscure/lumière) et de l'activité locomotrice (openfield), dévoilent que l'intoxication aux nickel et manganèse et la co-exposition (Ni-Mn) provoquent des troubles neurocomportementaux se traduisant par une hypoactivité locomotrice et une réduction du comportement d'exploration du milieu qui reflète l'instauration d'un état de stress, d'anxiété et dépression.

Tandis qu'au niveau sanguin, nous avons observé que l'intoxication aux Ni-Mn induit une série de changement métabolique (hyper-glycémie), et une augmentation des biomarqueurs du fonctionnement rénal (Urée – Créatinine) et ceux du fonctionnement hépatique (TGO – TGP – Biluribine totale).

Dans le même contexte, les effets du nickel et le manganèse provoquent une anémie par la diminution significative des globules rouges, hématocrite, hémoglobine et les globules blancs comparés aux témoins.

Par ailleurs, le traitement chronique par l'extrait de *Suaeda fruticosa* a permis d'observer une augmentation dans le regain corporel et le poids des organes, ainsi une correction de l'état dépressif, l'anxiété et hypoactivité locomotrice des rats intoxiquée aux nickel et manganèse et la co-exposition (Ni-Mn) par rapport aux rats témoins. Et une amélioration dans les différents tests biochimiques, hématologique, ce qui est traduit par le pouvoir régulateurs des différents métabolites, à ses propriétés : hypoglycémique, anti-inflammatoire, anticancéreux, hépato-protective et anti-oxydant.

En termes de perspectives, il serait envisageable d'entreprendre un ensemble de protocole expérimentaux plus approfondi portant sur différents volets :

- ✓ Il serait nécessaire de réaliser de nouvelles expérimentations portant sur l'intoxication des rats durant la période gestation et lactation afin d'analyser l'effet tératogène.
- ✓ Il est intéressant d'élargir la batterie des tests comportementaux afin de clarifier l'effet neurotoxique du nickel et le manganèse sur les voies de transmission nerveuses.
- ✓ Tester l'effet de l'huile essentielle du *Suaeda fruticosa* sur des rats intoxiqués.
- ✓ Tester l'activité anti-oxydante du *Suaeda fruticosa* sur des rats intoxiqués.

A

Adkins B., Richards J.H. and Gardner D.E. (1979) - Enhancement of experimental respiratory infection following nickel inhalation. *Environ Res*, 20, 1, 33-42.

Adli.D.H, Kahloula.K, Slimani.M. et al.(2014). The Efficacy of *Syzygium aromaticum* Essential Oil in Cognitive Disorders against Manganese Chronic Exposure in Rats during Development. 6(2):131-137.

Ambrose AM, Larson PS, Borzelleca JF & Hennigar GR (1976) ‘Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs’. *J Food Sci Technol* 13:181-187.

American Biogenics Corporation. Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Final report submitted to U.S. Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste. Study 410-2520. Submitted by Research Triangle Institute and American Biogenics Corporation; 1988.

Aschner, J. L., et M. Aschner. 2005. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med* 26, no. 4-5:353–62.

Aschner M ,Lukey B , Tremblay A. 2006 . The Manganèse Health Research Program (MHRP): statut report and future research needs and directions ,*Neuro Toxicology* , n°221, pp.131-147.

ATSDR (1997) - Toxicological Profiles for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, Public Health Services.<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.html>.

B

BARCELOIIX D.G.,1999, *Manganese Clinical Toxicology*3, 7(2), 293- 30-7.

Bencko V., Wagner V., Wagnerova M. and Reichrtova E. (1983) - Immuno-biochemical findings in groups of individuals occupationally and non-occupationally exposed to emissions containing nickel and cobalt. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 27, 4, 387-394.

Benrahou S, Hamadouch T., 2016. Contribution à l'étude de l'effet de l'extrait aqueux de la plante *Melissa Officinalis* L chez les jeunes rats Wistar intoxiquée au nickel. Evaluation de la fonction rénale. Thèse de master en biologie, option biochimie, université de Saida. P5

Ben Saadi H, Guemmouda S, (2017), Etude de l'activité antioxydante Et antibactérienne d'extrait de *Suaeda fruticosa*, mémoire de master. Option génie de l'environnement, université de KASDI MARBAH OUARGLA.

Benson JM, Burt DG, & Carpenter RL (1988) 'Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days'. *Fundam Appl Toxicol* 10:164-178.

Benwahhoud M, Hassan J, Eddouks M et al (2001), Hypoglycemic effect of *Suaeda fruticosa* in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Ethnopharmacology*,76 - 35–38

Bisson (2012). Manganèse et ses dérivés. INERIS-fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques 2:5-30.

Bouchard, M. F., Sauve, S., Barbeau, B., Legrand, M., Brodeur, M. E., Bouffard, T., et al. (2011). Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environmental Health Perspectives*, 119, 138–143.

BOUKLI HACENE S,HASSAINE K (2010), Apport à la connaissance de la bioécologie des Coléoptères des milieux salés et humides de l'ouest algérien. *Travaux de l'Institut Scientifique, Série Zoologie, N°47, Tome 1, 31-36.*

Brunet J.F. avec la collaboration de D. Artignan (2006). Synthèse bibliographique sur l'élimination du manganèse dans les eaux d'origine minières. Rapport final. BRGM/RP-54479-FR. 94p., 8 ill., 4ann.

Brun R. (1979). Nickel dans les aliments et eczéma de contact. *Dermatologica*. 159: 365-70.

e

CARTERS .D.,HEIN J.F.,R EHNBERG G.L. & LASKEY J.W.,1980,Chronic manganese oxide ingestion in rats. Hematological effects, *Journal of Toxicology and Environmental Health*,6,207-216.

[Chang Gung Med J](#). 2007 Parkinsonism induced by chronic manganese intoxication--an experience in Taiwan ;30(5):385-95.

Chashschin VP, Artunina GP & Norseth T (1994) 'Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers'. *Sci Total Environ* 148 : 2-3, 287-291.

Chaudhry, M.S. and M. Arshad, 1987. Some medicinal plants of Cholistan. Research Report, Cholistan Institute of Desert Studies, Islamia University, Bahawalpur.

Clary JJ (1975) 'Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 31:55-65.

Clemons GK & Garcia JF (1981) 'Neuroendocrine effects of acute nickel chloride administration in rats '. *Toxicol Appl Pharmacol*. 3:343-8.

Cornell R.G. and Landis J.R. (1984) - Mortality patterns among nickel/chromium alloy foundry workers. *Nickel in the Human Environment*. Lyon, France, IARC scientific publication, vol n.53, pp. 87-93.

Cotzias J.C. (1958) - Manganese in health and disease. *Physiol Rev*, 38, 503-532.

Cox J.E., Doll R., Scott W.A. and Smith S. (1981) - Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br J Ind Med*, 38, 3, 235-239.

CROMPTON M., 1999, The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death, *The Biochemical Journal*, 341 (2), 233 -249.

D

Daldrup T., Haarhoff K. and Szathmary S.C. (1983) - Fatal nickel sulfate poisoning. *Beitr Gerichtl Med*, 41, 141-144.

Das KK, Buchner V. Effect of nickel exposure on peripheral tissues: Role of oxidative stress in toxicity and possible protection by ascorbic acid. *Rev Environ Health* 2007; 22 :133-49.

Das KK & Dasgupta S (2002). 'Effect of nickel sulfate on testicular steroidogenesis in rats during protein restriction'. *Environ Health Perspect* 110 (9):923-6.

Das, K. K., Das, S. N., & Dhundasi, S. a. (2008). Nickel, its adverse health effects & oxidative stress, *The Indian Journal of Medical Research*, 128(4), 412–25.

David C. Dorman , Melanie F. et al (2006). Application of pharmacokinetic data to the risk assessment of inhaled manganese. *NeuroToxicology* 27 (2006) 752–764.

DAVINOVA I., VACHALKOVA A. & NOVOTLIYL ., 1999, Potential carcinogenicity of some transition Metal ions, *Biological Trace Element Research*, 67, 63:73.

Davis C.D., Zech L. and Greger J.L. (1993) - Manganese metabolism in rats: an improved methodology for assessing gut endogenous losses. *Proc Soc Exp Biol Med*, 202, 1, 103-108.

Denkhaus E. et Salnikow K. (2002). Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Cr. Rev. Oncol. J. Hematol.* 42: 35-56.

Dieter M.P., Jameson C.W., Tucker A.N. *et al.* (1988). Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health.* 24(3): 357-72.

Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL & Boorman GA (1988) 'Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water'. *J Toxicol Environ Health* 24 : 356-372.

Dormer, R L, Kerbey A L, McPherson M, Manley S, Ashcroft S J H, Schofield J G, & Randle P J (1973) 'The effect of nickel on secretory systems. Studies on the release of amylase, insulin and growth hormone'. *Biochem. J* 140: 135–142.

Dostal L.A., Hopfer S.M., Lin S.M. and Sunderman F.W. (1989) - Effects of nickel chloride on lactating rats and their suckling pups, and the transfer of nickel through rat milk. *Toxicol Appl Pharmacol*, 101, 2, 220-231.

Dunnick JK, Benson JM, Hobbs CH, Hahn FF, Cheng YS & Eidson AF (1988) 'Comparative Toxicity of Nickel Oxide, Nickel Sulfate Hexahydrate, and Nickel Subsulfide after 12 Days of Inhalation Exposure to F344/N Rats and B6C3F1 Mice'. *Toxicology* 12: 145-156.

Dunnick J.K., Elwell M.R., Benson J.M., Hobbs C.H., Hahn F.F., Haly P.J., Cheng Y.S. and Eidson A.F. (1989) - Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 12, 3, 584-594.

Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, Benson JM, Hahn FF, Nikula KJ, Barr EB & Hobbs CH (1995) 'Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res*, 55, 22, 5251-5256

ε

ELBETIEHA A., BATAINEH H., DARMANI H.& AL-HAMOOD M.H.,2001, Effects of long-term Exposure to manganese chloride on fertility of male and female mice, *Toxicology Letters*,119,193-201.

Enterline P.E. and Marsh G.M. (1982) - Mortality among workers in a nickel refinery and alloy manufacturing plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst*, 68, 6, 925-933.

Eramet. <http://www.eramet.com/nos-activites/extraire-valoriser/le-manganese/notre-activite>.
[2013](#)

7

Fatehyab S, Hasan M, Hasan MZ, Anwar J. Effect of nickel on the levels of dopamine, noradrenaline and serotonin in different regions of the rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980;47:318—20.

9

GAVIN C.E., GUNTERK .K. & GI-JNTERT .E., 1990, Manganese and calcium efflux kinetics in brain Mitochondria. Relevance to manganese toxicity, *The Biochemical journal*,266,329-334.

GAVIN C.E., GUNTERK .K. & GUNTERT .8.,1999, Manganese and calcium transport in mitochondria: Implications for manganese toxicity, *Neurotoxicology*, 20 (2 -3), 44 5 - 4 54.

GAVIN C.E.,G LTNTERK .K. & GUNTERT .8.,1992, Mn²⁺ sequestration by mitochondria and inhibition of oxidative phosphorylation,*Toxicology and Applied Pharmacology*,1 15(1), 1-5.

Ge. H, Liu.S, Su.B and Qin.T.2014.Predicting synergistic toxicity of heavy metals and ionic liquids on photobacterium Q67, J,Hazard, Mater, (268) 77–83.

Gerber, G.B., Leonard, A., Hantson, P.L., 2002. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 42, 25–34.

Gillet, B., Po, C., Dupont, D., Sébrié, C., Méric, P., 2010. Manganèse et imagerie de résonance magnétique du développement cérébral. Comptes Rendus Chimie 13, 459–465.

GUBLERC J..TAYLOR D.S.,EICHWALD E.J., CARTWRIGHT G .E. & WINTTROBME .M.,1954, Copper metabolism XII: Influence of manganese on metabolism of copper, Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine, 86,2 23-227.

Gunnar.f,Nordberg.Bruce. Fowler and Monica. 2015. Nordberg-handbook on the toxicology of métaux,Founth Edition-Academic,Press,P:369.

Gunter, T. E., Gerstner, B., Gunter, K. K., Malecki, J., Gelein, R., Valentine, W. M., et al. (2012). Manganese transport via the transferrin mechanism. Neurotoxicology, 34C, 118–127.

#

HAGUENOER J.M. & FURON D.,1982, Manganèse, in Toxicologie et Hygiène Industrielle (tome2 ,les Dérivés minéraux), Technique & Documentation Paris,4 23-473.

Haley PJ, Shopp GM, Benson JM, Cheng YS, Bice DE, Luster MI, Dunnick JK & Hobbs CH (1990) 'The Immunotoxicity of Three Nickel Compounds Following 13-week Inhalation Exposure in the Mouse'. Fund. Appl. Toxicol15:476-487.

Haro R.T., Furst A. and Falk H.L. (1968) - Studies on the acute toxicity of nickelocene. *Proc West Pharmacol Soc*, 11, 39-42.

Hfaiedh, N., Allagui, M.S., Croute, F., Soleilhavoup, J.P., Guermazi, F., Kammoun,A., El feki, A. (2004). Interactions d'une restriction calorique avec les effets du Nickel sur la reproduction chez le rat, *Andrologie* . 14, 443-451.

Hirano S., Shimada T., Osugi J., Kodama N. and Suzuki K.T. (1994) - Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulfate in rats. *Arch Toxicol*, 68, 9, 548-554.

Horak E& Sunderman FW Jr (1975b) 'Effects of Ni(II), other divalent metal ions, and glucagon upon plasma glucose concentrations in normal, adrenalectomized and hypophysectomized rats'. *Toxicol Appl Pharmacol* 32:316-329.

Horak E& Sunderman FW Jr (1975a) 'Effects of Ni (II) upon plasma glucagon and glucose in rats'. *Toxicol Appl Pharmacol* 33:388-391.

Huang, C.C., Lu, C.S., Chu, N.S., Hochberg, F., Lilienfeld, D., Olanow, W., Calne, D.B., 1993. Progression after chronic manganese exposure. *Neurology* 43, 1479–1483.

Huang X, Zhuang Zx, Frenkel K, Klein Cb& osta M (1994) 'Role of nickel and nickelmediated reactive oxygen species in the mechanism of nickel carcinogenesis'. *Environ Health Perspect* 02: 281-284.

?

INERIS, (2012). Fiche de donnees tox icologiques et env i ronnementales des subs tances chimiques. Manganèse et ses dérivés. 11-117259-10310B.

Ishimatsu S., Kawamoto T., Matsuno K. and Kodama Y. (1995) - Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biol Trace Elem Res*, 49, 1, 43-52.

?

Jacobsen N, Alfheim I, Jonsen J(1978) 'Nickel and strontium distribution in some mouse tissues. Passage through placenta and mammary glands'. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 20 (3):571-84.

Jameson RR, Seidler FJ, Qiao D, Slotkin TA. Chlorpyrifos affects phenotypic outcomes in a model of mammalian neurodevelopment: critical stages targeting differentiation in PC12 cells. *Environ Health Perspect* 2006;114:667—72.

Jason M. Williams, DejanMilatovic, John C. Gore, Michael Aschner, Malcolm J. Avison. Chronic Exposure to Manganese Alters Brain Responses to Amphetamine: A Pharmacological Magnetic Resonance Imaging Study. *Oxford journals, Toxicological Sciences*. 2010. p. 1

JIANG Y., JIPEI L., PEIYI X.,1996, Effects of mangarese on the sexual function and reproductive Outcome of male exposed workers, *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*1,4 (5),271- 273.

Jalil Ur Rehman, Najam Us Saqib , Naveed Akhtar, Muhammad Jamshaid , Hafiz Muhammad Asif d, Sabira Sultana a and Riaz Ur Rehman .2013. Hepatoprotective activity of aqueous-methanolic extract of *Suaeda fruticosa* in paracetamol-induced hepatotoxicity in rabbits. *Bangladesh J Pharmacol* 8: 378-381.

⌘

Kahloula khaled, 2010. Effet de l'exposition chronique au plomb pendant la période de gestation et lactation sur les fonctions neurocomportementales chez les jeunes rats Wistar. Impact sur les récepteurs glutamatergiques. Thèse de doctorat, option biochimie. Université d'Oran Es-Sénia.

Kahloula K, Adli D, Slimani M, Terras H, Achour S., 2014. Effet de l'exposition chronique au nickel sur les fonctions neurocomportementales chez les rats Wistar pendant la période de développement.

Kasdallah AG, Mornagui B, Gharbi N, Machghoul S, El-Fazâa S. Effets métaboliques et endocriniens de la privation hydrique et/ou alimentaire chez le rat. *C R Biol* 2005; 328:463—70.

Kazantzis George 1981, Role of Cobalt, Iron, Lead, Manganese, Mercury, Platinum, Selenium, and Titanium in Carcinogenesis, *Environmental Health Perspectives* Vol. 40, pp. 143-161, 1981.

Kilburn C.J. (1987) - Manganese, malformation and motor disorders: findings in a manganese-exposed population. *Neurotoxicology*, 8, 421-429.

Kita H, Van Der Kloot W. Action of Co and Ni at the frog neuromuscular junction. *Nat New Biol* 1973;245:52—3.

Komura J. and Sakamoto M. (1994) - Chronic oral administration of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl altered brain biogenic amines in the mouse: comparison with inorganic manganese. *Toxicol Lett*, 73, 1, 65-73.

ℒ

LaBella, F., Dular, R., Vivian, S. & Queen, G. (1973b) 'Pituitary hormone releasing or inhibiting activity of metal ions present in hypothalamic extracts'. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 52: 786-791.

LaBella, F. S., Dular, R., Lemon, P., Vivian, S. & Queen, G. (1973a) 'Prolactin secretion is specifically inhibited by nickel'. *Nature* 245: 330-332.

Laila AM, Azza FA, Wafaa EM , Tarek AA, Amany OS& Abir SA. (2003) 'Effect of chelating agent (DMSA) and Vitamin C on nickel induced testicular toxicity in rats: toxicological, biochemical and histological study'. *Toxicology* 15:191(1):52

Lauwerys R, Roles H, Genet P et al ., 1985. Fertility of male workers exposed to mercury vapor or to manganese dust : a questionnaire study . *Am J Ind Med* 7:171-176.

Lloyd G.K. (1980). Dermal absorption and conjugation of nickel in relation to the induction of allergic contact dermatitis Preliminary results. Brown SS Sunderman FW Jr *Nickel toxicology*. London UK Academic Press. 145-148.

Lucchini RG, Guazzetti S, Zoni S, Donna F, Peter S, Zacco A, et al. Tremor, olfactory and motor changes in Italian adolescents exposed to historical ferro-manganese emission. *Neurotoxicology*. 2012;33:687–696.

Lu CC, Matsumoto N & Iijimi S (1979) 'Teratogenic effects of nickel chloride on embryonic mice and its transfer to embryonic mice'. *Teratology* 19:137-142.

Lynda Bensefa-colas, Service de pathologie professionnelles et environnementales, HUPC HOTEL DIEU Lynda.bensefa-colas@aphp.f.

M

Maisuthisakul, P., Suttajit, M., & Pongsawatmanit, R. (2007). Assessment of phenolic content and free radical-scavenging capacity of some Thai indigenous plants. *Food Chemistry*, 4, 1409–1418.

Mas A , Holt D & Webb M. (1985)' the acute toxicity and teratogenicity of nickel in pregnant rats'. *Toxicology* 35(1):47-57.

Matías M.S. A. (2008). Contamination en métaux lourds des eaux de surface et des sédiments du Val de Milluni (Andes Boliviennes) par des déchets miniers. Approches géochimique, minéralogique et hydrochimique. Thèse de doctorat. Université de Toulouse. P13.

Meltzer HY, Lowy MT. Psychopharmacology. In: Meltzer HY, editor. *The third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987. p. 513-26.

Mena I., Horiuchi K., Burke K. and Cotzias G.C. (1969) - Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology*, 19, 10, 1000- 1006.

Ming-Song.Tsai, Kai-Wei.Liao, Chia-Huang.Chang, Ling-Chu.Chien, I-Fang.Mao, Yen-An. Tsai and Mei-Lien.Chen.2015.The critical fetal stage for maternal manganese exposure *Environmental Research*,(137)215–221

MISSY P., LANHERS M.C., GRIGNON Y. & JOYELIX M. & BURNEL D., 2000, In vitro and in vivo chelation of manganese. *Human and Experimental toxicology*,19, 1-9.

Mordukhovich Boris S. Hung M. Phan. Tangential extremal principles for finite and infinite systems of sets II: applications to semi-infinite and multiobjective optimization. *Math. Program., Ser. B* (2012) 136:31–63

Morvai V ,Szakmary E, Naray M & Ungvary G (1992) 'The role of maternal and placental circulation in the embryotoxic and teratogenic effects induced by nickel sulphate' .*Reprod Toxicol* 6:2:183-4.

n

National Toxicology Programme. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. NTP TRS No. 451; 1996.

National Toxicology Programme. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulphide (CAS No. 12035-72-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. NTP-TRS No. 453; 1996.

Nation JR, Hare MF, Baker DM, Clark DE, Bourgeois AE. Dietary administration of nickel: effects on behavior and metallothionein levels. *Physiol Behav* 1985;34:349-53.

Nielson FH, Shuler TR, McLeod TG, Zimmermann TJ. Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic, and toxicologic mechanisms in the rat. *J Nutr* 1984;114:1280–8.

Novelli ELB, Hernandes RT, Filho LVB & Barbosa LL (1998) 'Differential/combined effect of water contamination with cadmium and nickel on tissues of rats. Environmental pollution 103 : 295 -300.

O

Obone E, Chakrabarti SK, Bai C & Kalick MA (1999) 'Toxicity and bioaccumulation of nickel sulphate in Sprague- Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure'. J Toxicol Environmental Health 57: 379-401.

Onkelinx C., Becker J., Sunderman Jr. F.W. (1973). Comportamental analysis of the metabolism of ⁶³Ni(II) in rats and rabbits. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 6: 663-676.
OMS,1981, Organisme Mondial pour la Santé, Le manganèse, in Série des critères d'hygiène de l'environnement, 7, Genève,123 pages.

Oueslati S,Trabelsi N, Mondher B,et al (2012), Evaluation of antioxidant activities of the edible and medicinal Suaeda species and related phenolic compounds, Industrial Crops and Products 36-513–518.

P

Pardeep Sidhu, Garg ML & Dhawan DK (2004) 'Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats'. Chemico-Biological Interactions 150 : 199–209.

Pari L & Prasath A (2008) 'Efficacy of caffeic acid in preventing nickel induced oxidative damage in liver of rats ' Chemico-Biological Interactions 10:1016.

Pascale MISSY.,2001 «Thèse de doctorat de l'université de Metz", Spécialité: toxicologie de l'environnement.;recherche de nouveaux chélateurs du manganèse, en vue de la détoxification de l'organisme études in vivo et in vitro ».

PELNAVERR., 1955, Manganese poisoning Industrial Medicine and Surgery,24,1-7.

Pradyot Patnaik, Ph.D. 2003. Handbook of Inorganic Chemicals.

Prashant Tiwari, Richa Verma, Dheeraj Ahirwar, Anish Chandy, Shubhangi Dwivedi. 2014. Evaluation of anxiolytic effect of *Syzygium aromaticum*: a traditional herb of India. *Asian Pac J Trop Dis* 2014; 4(Suppl 1): S77-S80.

R

RANASINGHE J.G.S., LRU M.-C., SAKAKIBARA Y. & SUIKO M., 2000, Manganese administration induces the increased production of dopamine sulfate and depletion of dopamine in Sprague-Dawley rats, *Journal of Biochemistry*, 128, 4 77-480.

Rashid S , Iftikhar Q , Arshad M et al (2000), Chemical composition and antibacterial activity of *Suaeda fruticosa* Forsk From Cholistan, Pakistan, *Pakistan Journal of Biological Sciences* 3 (2): 348-349.

Rendall RE, Phillips JI & Renton K.A. (1994) 'Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process'. *Ann Occup Hyg*, 38: 6, 921-930.

Rémillard M, Joseph M, Laroche L. 2009. Rapport sur la qualité de l'eau potable à Montréal – 2009 : Qualité de l'eau potable produite par les usines Atwater et Charles-J.-desBaillets et distribué en réseau. Sommaire annuel 2009. Division de l'expertise technique, Ville de Montréal.

Reynolds RP & Fail PA (1990) 'Nickel chloride (Ni⁺⁺)-induced peri-natal toxicity in CD-1 mice may be due to decreased prolactin secretion'. *Toxicologist* 10: 224.

Rezuke W.N., Knight J.A. and Sunderman F.W. (1987) - Reference values for nickel concentrations in human tissues and bile. *Am J Ind Med*, 11, 4, 419-426.

S

Sandstead H. H. (1975) - Some trace elements which are essential for human nutrition : zinc, copper, manganese, and chromium. vol 1, *In: Progress in food and nutrition science.*, Pergamon Eds, 1 6 pp371-391.

Sanford WE, Nieboer E, Bach P, Stace B, Gregg N, Dobrota M. The renal clearance and toxicity of nickel. In: Fourth International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology, Abstracts, Espoo, Finland, 5-9 September 1988, Helsinki, Institute of Occupational Health, p.17.

Sanjay G, Nihal A, Mirza M H&Ramesh C S (2000) 'Involvement of Nitric Oxide in Nickel-Induced Hyperglycemia in Rats'. *Nitric oxide' Biology and Chemistry* 4: 2, 129–138

Santé Canada. (2010). Évaluation du risque pour la santé humaine du manganèse inhalé. 6211-08-009.

SETH P.K., MUSTAQ M. & CHANDRA S.V., 1977,Effect of manganese on neonatal rat. Manganese Concentration and enzymatic alterations in brain, *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 40, 553-560.

Shannon H.S., Julian J.A. and Roberts R.S. (1984) - A mortality study of 11,500 nickel workers. *J Natl Cancer Inst*, 73, 6, 1251-1258.

Shannon H.S., Walsh C., Jadon N., Julian J.A., Weglo J.K., Thornhill P.G. and Cecutti A.G. (1991) - Mortality of 11,500 nickel workers--extended follow up and relationship to environmental conditions. *Toxicol Ind Health*, 7, 4, 277-294.

SINGH J., HUSAIN R., TANDON S.K., SETH P.K. & CHANDRA S.V.,1974, Biochemical and histopathological alterations in early manganese toxicity in rats, *Environmental Physiology and Biochemistry*4.,16-23.

Slotkin TA, MacKillop EA, Ryde IT, Tate CA, Seidler FJ. Screening for developmental neurotoxicity using PC12 cells: comparisons of organophosphates with acarbamate, an organochlorine, and divalent nickel. *Environ Health Perspect* 2007;115:93—101.

Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA & Kimmel GL (1993) 'Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure'. *Environ Res* 61: 200-211.

Smith M.K., Georges E.L., Stober T.R. *et al.* (1993). Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ. Res.* 61: 200-201.

Sobti RC& Gill RK. (1989) 'Incidence of micronuclei and abnormalities in the head of spermatozoa caused by the salts of a heavy metal nickel'. *Cytologia* 54:249-

Spiegelberg Th, Kordel W & Hochrainer D (1984) 'Effects of NiO Inhalation on Alveolar Macrophages and the Humoral Immune Systems of Rats '. *Ecotoxicol. Environ. Saf* 8: 516-525.

Sriram K, Lin GX, Jefferson AM, Roberts JR, Wirth O, Hayashi Y, Krajnak KM, Soukup JM, Ghio AJ, Reynolds SH, Castranova V, Munson AE, Antonini JM. Mitochondrial dysfunction and loss of Parkinson's disease-linked proteins contribute to neurotoxicity of manganese-containing welding fumes. *FASEB J.* 2010b;24(12):4989–5002.

Stokinger H.E. (1981) - *The Metals*. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. New York, John Wiley and Sons, vol 2A, pp. 1749-1769.

Stoltz A., Sauvage C., Lamblin C. *et al.* (2003). Urticaire chronique par allergie alimentaire au nickel. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.* 43: 492-496.

Sunderman F W Jr & Oskarsson A (1988) 'Nickel '. *Metals and their Compounds in the Environment*. E. Merian (éd.), VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (R.F.A.) 1-19.

Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopper SM, Swift T. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulphate and nickel chloride, *Am J Ind Med* 1988; 14 : 257-66.

Sunderman F W Jr FW Jr (1993) 'Search for molecular mechanisms in the genotoxicity of nickel. Scand J Work Environ Health 19:75-80

7

Takeda A., 2003. Manganese action in brain function. Brain Res. Rev. 41, 79–87. Tapin, D., Kennedy, G., Lambert, J., Zayed, J., 2006. Bioaccumulation and locomotor effects of manganese sulphate in Sprague–Dawley rats following subchronic (90days) inhalation exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol. 211 (2), 166–174.

Taylor.F.V, Bugge.D, Jackson.P.B and Chen.C.Y.2014. Pathways of CH₃Hg and Hg ingestion in benthic organisms: an enriched isotope approach, Environ,Sci, Technol. (48) 5058–5065.

Tebani M. (2014). L'apport du sélénium et de la vitamine E dans la toxicité du nickel chez le rat *Wistar Albinos*. Thèse de doctorat. Université de Badji Mokhetar Annaba.

Torjussen W, Haug F& Andersen I (1978) 'Concentration and distribution of heavy metals in nasal mucosa of nickel exposed workers and of controls, studied with atomic absorption spectrometry and with Timms' sulphide silver method. Acta Otolaryngol, 86 : 449-463.

Torjussen, W, Solberg LA & Hogetveit AC (1979a) 'Histopathologic Changes of Nasal Mucosa Nickel Workers: A Pilot Study Cancer 44: 963-974.

Torjussen W, Solberg LA & Hogetveit AC. (1979b) 'Histopathological Changes of the Nasal Mucosa in Active and Retired Nickel Workers' Br J Cancer 40: 568- 579.

1

Vladimir Ilic , Vladmila Bojanic and Biljana Jovic. 2007. EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF NICKEL POISONING. Acta Medica Mediana 2007;46(2):37-44.

Vyskocil A, Senft V, Viau C, Cizkova M & Kohout J (1994a) 'Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds'. Hum Exp Toxicol. 13:257-61.

Vyskocil A, Viau C & Cizkova M (1994b) 'Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats'. Hum Exp Toxicol 13:689-93.

2

Wang XX & Zhu YZ (2003) 'Effect of nickel sulfate on gonad of female rats'. ChungKuo Kung Kung Wei Sheng ; China Public Health 19 : 946-7.

Weischer CH, Kordel W, Hochrainer D. Effects of NiCl₂ and NiO in Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure, respectively. Zentral Bakteriell Mikrobiol Hyg (B) 1980; 171: 336-51.

Weiss, B., 2006. Economic implications of manganese neurotoxicity. Neurotoxicology 27,362–368.

WHITLOCK C.M., AMUSO S.J.& BITTENBENDER J.B., 1966,Chronic neurological disease in two Manganese steel workers, American Industrial Hygiene Association Journal,27, 454-459.

Whanger PD (1973) 'Effects of dietary nickel on enzyme activities and mineral content in rats'. Toxicol Appl Pharmacol 25:323-331.

Wehner A P, Dagle GE & Milliman E M (1981) 'Chronic Inhalation Exposure of Hamsters to Nickel-enriched' Fly Ash Environ Res., 26: 195-216.

3

Zhao.Q, Wang.W, Cao. Y ,Chen.Y , Ren.A Ge.Y, Yu.Z , Wan .S, Hu.A and Bo.Q.2014. Potential health risks of heavy metals in cultivated topsoil and grain including correlations with human primary liver, lung and gastric cancer,in Anhui province, Eastern China, Sci,Total Environ,470 .340–347.

ZHENG W. & GRAZIANO J.H., 1998, Manganese inhibits mitochondrial acotinasea: mechanism of Manganese neurotoxicity, Brain Research, 79 9 (2), 334 - 34 2.

Zhong Z, Troll W, Koenig K & Frenkel K. (1990)'Carcinogenic sulfide salts of nickel and cadmium induce H₂O₂ formation by human polymorphonuclear leukocytes' Cancer Res 50 : 5764-5770.