# AVIS DE SOUTENANCE D'UNE THESE DE DOCTORAT

Le Doyen de la Faculté des Sciences a le plaisir d'informer le public qu'une soutenance de thèse de Doctorat en

« **Sciences de la vie et de l'environnement**»

aura lieu le 16/09/2023 à la Faculté des Sciences Kénitra

La Thèse sera présentée par Mr **ZGHARI OUSSAMA**

Sous le thème :

**Effet neuroprotecteur de la mélatonine sur les troubles affectifs et cognitifs induits par des injections intrapéritonéales chroniques ou par une injection intracérébrale unique d'aluminium chez le rat Wistar mâle**

Devant le jury composé de :

| Nom et Prénom | Titre | Etablissement |
|---|---|---|
| OULAYA MRABET | Président / Rapporteur | **Faculté des Sciences, Kénitra** |
| KHALID TAGHZOUTI | Rapporteur | **Faculté des Sciences, Rabat** |
| FATIHA LAHJOUJI | Rapporteur | **Hôpital des Spécialités, Rabat** |
| YOUSSEF SQALLI HOUSSAINI | Examinateur | **Faculté des Sciences, Kénitra** |
| TARIK TOUIL | Examinateur | **ISPITS, Rabat** |
| BOUCHRA TAIB | Examinateur | **IMS, Kénitra** |
| ABOUBAKER EL HESSNI | Expert | **Chercheur indépendant** |
| ABDELHALEM MESFIOUI | Directeur de thèse | **Faculté des Sciences, Kénitra** |

**Nom et Prénom : ZGHARI OUSSAMA**
**Date de soutenance : 16/09/2023**
**Directeur de Thèse : ABDELHALEM MESFIOUI**

## Sujet de thèse:

# Effet neuroprotecteur de la mélatonine sur les troubles affectifs et cognitifs induits par des injections intrapéritonéales chroniques ou par une injection intracérébrale unique d'aluminium chez le rat Wistar mâle

## Résumé:

L'aluminium (Al) est un agent très répandu dans la nature et le métal le plus abondant connu pour sa neurotoxicité. Il affecte diverses régions du cerveau et provoque de nombreuses anomalies neuropathologiques et neurocomportementales ainsi qu'un stress oxydatif (SO). À l'inverse, la mélatonine (MEL) est considérée comme une substance antidépresseur, anxiolytique et protège les neurones du SO. La présente étude vise à évaluer les effets neuroprotecteurs de la MEL à 4 mg/kg vis-à-vis la neurotoxicité de l'Al administré de manière chronique par voie intrapéritonéale pendant huit semaines à une dose de 1 mg/kg ou par une injection intracérébrale unique de 2 µl d'AlCl3 pour une dose de 2 mg/kg au niveau de l'hippocampe droit chez les rats Wistar mâles. Après l'analyse des tests comportementaux, des marqueurs du SO et des modifications morphologiques dans la CA3 de l'hippocampe, nous avons montré que la MEL exerce des propriétés anxiolytiques et antidépresseurs, exerce des effets positifs sur la mémoire et l'apprentissage, réduit le SO au niveau de l'hippocampe et améliore le nombre de cellules pyramidales de l'hippocampe des groupes traités par la MEL et l'Al par rapport aux rats traités avec l'Al seul soit chroniquement par voie intrapéritonéale ou aigûment par voie intracérébrale, ce qui dépeint son action protectrice.

En conclusion, la MEL :

- Exerce à la fois des effets anxiolytiques et antidépresseurs ;
- Améliore les propriétés cognitives en comparant à l'Al seul ;
- Réduit les niveaux de LPO et de NO et rétablit l'activité de la SOD au niveau de l'hippocampe ;
- Améliore les altérations histologiques constatées au niveau de l'hippocampe chez les rats traités par l'Al.

Mots clés : Aluminium, Mélatonine, Dépression, Anxiété, Mémoire, Stress oxydatif

## Abstract:

Aluminum (Al) is a very common agent in nature and the most abundant known for its neurotoxicity. It affects various regions of the brain and causing many neuropathological and neurobehavioral abnormalities as well as oxidative stress (OS). Conversely, melatonin (MEL) has been considered as an antidepressant, anxiolytic substance and protects neurons from OS. The aim of this study was to evaluate the neuroprotective effects of MEL at 4 mg/kg against the neurotoxicity of Al, as aluminum chloride (AlCl3), chronically administered intraperitoneally for eight weeks at a dose of 1 mg/kg or by a single intracerebral injection of 2 µl AlCl3 at a dose of 2 mg/kg into the right hippocampus in male Wistar rats. By analysing behavioural tests, OS markers and morphological changes in the CA3 hippocampal area, we showed that MEL exerts anxiolytic and antidepressant properties, has positive effects on memory and learning, reduces hippocampal SO and improves the number of hippocampal pyramidal cells in the MEL+Al-treated groups compared to rats treated chronically intraperitoneally or intracerebrally with Al alone, depicting its protective effects.

In conclusion, the MEL:

- Has both anti-anxiety and antidepressant effects;
- Improves cognitive properties by comparing to Al-treated groups;
- Reduced LPO and NO levels and restored SOD activity in the hippocampus;
- Improves histological alterations in the hippocampus in Al-treated groups.

Keywords: Aluminum, Melatonin, Depression, Anxiety, Memory, Oxidative Stress

## ملخص :

الألومنيوم ( Alهو عنصر شائع جدًا في الطبيعة والمكون الثالث من القشرة الأرضية (8٪ من وزنها) بعد الأكسجين (47٪) والسيليسيوم (28٪) وهو أكثر المعادن استخدامًا بعد الحديد في مختلف المجالات وأكثرها وفرة ومعروف بسميته العصبية. إذ يصل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي ويتراكم في مناطق مختلفة ويمكن أن يكون عاملاً مؤثرًا على الاضطرابات العاطفية والمعرفية لدى كل من البشر والحيوانات، ويؤدي إلى الإجهاد التأكسدي والتنكس العصبي لدى الفئران. تشير العديد من الدراسات مؤخرًا إلى أن هرمون «الميلاتونين» ( MELهو مادة وقائية عصبية ضد التأثيرات السمية العصبية للألمنيوم. الغاية من هذه الدراسة هو تقييم التأثيرات الوقائية العصبية لـ MELعند 4 ملغم/كجم فيما يتعلق بالسمية العصبية لـ Al، على شكل كلوريد الألومنيوم ((AlCl3، يتم إعطاؤه بشكل مزمن لمدة ثمانية أسابيع بجرعة 1 ملغم/كجم أوعن طريق حقنة واحدة داخل المخ 2 ميكرو لتر AlCl3بجرعة 2 ملغم/كجم في الحصين الأيمن لدى ذكور الفئران من نوع ويستار، بالإضافة إلى آثاره الضارة على القدرات السلوكية والبيو كيميائية والنسيجية. بعد تحليل أداء الفئران في الاختبارات السلوكية والتحليل البيو كيميائي لعلامات الإجهاد التأكسدي ( SOوالتغيرات المورفولوجيا في المناطق ذات الاهتمام، وخاصة الحصين. لقد أظهرنا في هذه الدراسة أن الألومنيوم الذي يتم إعطاؤه بشكل مزمن أو بشكل حاد يصيب الفئران بالقلق («اختبار المجال المفتوح ( «OFTو «متاهة الزائد المرتفعة ( «(EPMكما يظهر عليهم تأثيرات الاكتئاب («اختبار السباحة القسري ( .(«FSTبالإضافة إلى ذلك، تظهر البيانات التي تم الحصول عليها من خلال اختبارات " متاهة موريس المائية ( " (MWMو" متاهة " (Y-maze) Yأن التعرض لـلألومنيوم يسبب ضعف إدراكي يتميز بضعف الذاكرة العاملة ويؤثر على التعلم المكاني وأداء الذاكرة. يحفز الألومنيوم السمية العصبية بشكل أساسي عن طريق تحفيز SOعلى مستوى الحصين والذي يشكل أصل كل هذه الاضطرابات السلوكية الملحوظة. في الواقع، أظهرت نتائج القياسات التي تم إجراؤها زيادة كبيرة في مستويات أكسدة الدهون ( LPOوأكسيد النيتريك ( NOوانخفاض في الأنشطة الإنزيمية ( superoxide dismutase (SOD)).بالإضافة إلى ذلك، أكدت هذه المعطيات البيو كيميائية التغيرات النسيجية التي لوحظت في الحصين لدى الفئران المعالجة. على العكس من ذلك، كشفت النتائج من خلال اختبارات OFTو EPMأن الميلاتونين تمارس خصائص مضادة للقلق، ومن خلال اختبار FSTحيث يمارس هذا الهرمون أيضًا تأثيرات مضادة للاكتئاب. بالإضافة إلى ذلك، تظهر البيانات التي تم الحصول عليها من اختبارات MWMو Y-Mazeأن الميلاتونين لها آثار إيجابية على الذاكرة والتعلم، مما يؤدي إلى تحسين الذاكرة العاملة وأداء التعلم المكاني مقارنة بالفئران التي تم حقنها بواسطة الألومنيوم وحده. أيضًا، خفضت الميلاتونين بشكل كبير مستويات LPOو NOواستعادت نشاط انزيم SODعلى مستوى الحصين. بالإضافة إلى ذلك، تكشف نتائج الدراسة النسيجية عن تحسن في عدد الخلايا في الحصين للمجموعات المعالجة بالميلاتونين مقارنة بالفئران المعالجة بالألومنيوم. في الختام، فإن الميلاتونين:

- له آثار مضادة للقلق ومضادة للاكتئاب؛
- تحسن الخصائص المعرفية؛
- تخفض مستويات LPOو NOواستعادة نشاط انزيم SODفي الحصين؛
- يعالج التغييرات النسيجية في الحصين.

الكلمات المفتاحية: الألومنيوم، الميلاتونين، الاكتئاب، القلق، الذاكرة، الإجهاد التأكسدي