République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique
Université de Jijel
Faculté des sciences
Département de biologie
Option ; Biochimie

BC.15/06

Mémoire

En vue de l'obtention de diplôme d'études supérieures

(D.E.S)

Retentissement de l'exposition subchronique au Cadmium sur la fonction hépatique chez les rats Albinos de souche Wistar (Ratus ratus)

Président :
M^er LAÏB S.

Examinateur :
M^er KRIKA A.

Promoteur :
Melle GHORAB I.

Présenté par :
* LAOUICI Souhila
* LAKRIOUI Lynda
* NIMOUR Fatma Zohra

جامعة جيجل
مكتبة الكلية
كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

Promotion Juillet 2006

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم﴾

سورة البقرة الآية 32

«رب أشرح لي صدري ويسر لي أمري وأحلل عقدة
من لساني يفقهوا قولي»

جامعة جيجل
مكتبة الكلية
كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

Remerciements

Au Nom de Dieu Clément et Miséricordieux.

Nous tenons à remercier tous ceux qui, par leurs encouragements et leur aide, nous ont permis de mener nos travaux à leur terme:

Mlle GHORAB Ismahene, notre encadreur pour ces précieux conseils.

Messieurs LAÏB Saïd, KRIKA Abderrezek etLlaamirat Saad pour leur disponibilité et leur aide documentaire.

Les personnels des laboratoires centraux de Jijel et Taher qui nous ont permis de procéder aux analyses biochimiques.

Mr TAREK et à l'ensemble du personnel du laboratoire biologique de Jijel.

A vous tous, merci !

Dédicace

Au Nom de Dieu Clément et Miséricordieux

Grâce à dieu et par sont aide j'arrive au bout de chemin laborieux.

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents, source de tendresse, soutien, courage et patience que dieu me les protègent.

Mes frères : Amine, Yakoub, Karim et mes sœurs Amel, Farida.

Mon fiancé Mohammed et tout sa famille.

Tout ma belle famille, mes tantes, mes oncles et tout ses enfants.

Mes amies et surtout mes collègues de ce travail Fatma Zohra et lynda.

Soubila

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma mère en témoignage de mon affection et mon admiration Pour son courage et sa dignité...

A mon père qui m'a tout donné et qui a su de ses précieux conseil m'inspirer le sens de la dignité, du courage et du travail...

A mon frère Mouloud et mes sœurs Messaouda, Salima, et Leila aux quels je souhaite beaucoup de réussite

Aux familles Lakrioui, Chelgham et Chaabane.

A mes collègues de travail Fatma-zohra et souhila.

A touts mes amis (es) surtout Naima, Lila, Assia, Fatiha... et mes camarades de promotion.

A tous ceux qui m'ont aidé à l'élaboration de ce travail.

Lynda

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

الى من قال فيهما الله سبحانه و تعالى : ﴿وَاخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذُّلِّ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا﴾

إلى من وهب لي عمره و غمرني بفيض كرمه و سقاني من عرق جبينه إلى من أهداني هذا النجاح

إلى روح "أبي الحبيب" الطاهرة رحمه الله و اسكنه فسيح جنانه.

إلى قرة عيني و مهجة فؤادي إلى الشمعة التي احرقت نفسها لتنير دربي إلى "أمي الغالية" حفظها الله.

إلى اخوتي وأخواتي : كريمة، كريم، نور الدين، مسعود، ممدوح، سمير.

إلى أخي محمد و زوجته هدى و اولادهما : أميرة، وليد، هشام، دينة.

إلى أخي حفيظ و زوجته منى و أولادهما: عبد الرحمان، و الكتكوتة لامية.

و إلى أخي رشيد و زوجته دنيا مع شكر خاص له على دعمه لي في هذا العمل.

إلى كل العائلة و الصديقات و رفقاء دربي

إلى من تقاسمن معي مشقة و متعة هذا العمل: ليندة و سهيلة.

إلى أساتذة التعليم الابتدائي، الأكمالي، الثانوي و الجامعي و لهم جزيل الشكر و العرفان.

و إلى كل من سيتصفح هذا العمل في يوم من الأيام.

فاطمة الزهراء

SOMMAIRE

Introduction 01

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I. Le cadmium.

I-1. Description du cadmium 02
I-2. Propriétés du cadmium 02
I-2-1. Propriétés physiques 02
I-2-2. Propriétés chimiques 02
I-3. Les sources d'exposition dans l'environnement 03
I-3-1. Les sources non professionnelles 03
I-3-1-1. L'air 03
I-3-1-2. L'eau 03
I-3-1-3. Le sol 03
I-3-1-4. Le tabac 04
I-3-1-5. L'aliment 04
I-3-2. Les sources professionnelles 04
I-4. L'utilisation 04
I-5. Les voies de pénétrations 05
I-5-1. Par voie digestive 05
I-5-2. Par voie respiratoire 05
I-6. Métabolisme et toxicité du cadmium 05

CHAPITRE II. Toxicité du cadmium.

II-1. Les types d'intoxication 08
II-1-1 Intoxication aiguë 08
II-1-2. Intoxication subaiguë 08
II-1-3. Intoxication chronique 08
II-2. Effets toxiques du cadmium 09

II-2-1. Pouvoir mutagène 09
II-2-2. Pouvoir cancérogène 09
II-2-3. Pouvoir tératogène et effets sur la procréation 10
II-2-4. Effets sur la reproduction 10
II-2-5. Atteinte osseuse 10
II-2-6. Effets néphrotoxiques 11
II-2-7. Effets sur le foie 11

CHAPITRE III. Paramètres biochimiques.

III. Les paramètres biochimiques..... 12
III-1. La glycémie 12
III-2. Le cholestérol..... 12
III-3. Les triglycérides..... 13
III-4. Les protéines totales..... 14
III-5. L'albumine..... 14
III-6. La bilirubine..... 15

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I. Matériels et méthodes.

I-1. Animaux..... 18
I-2. Préparation du traitement..... 18
I-3. Traitement des animaux..... 18
I-3-1. Observation systémique pendant l'essai 18
I-4. Prélèvement du sang..... 18
I-5. Les dosages biochimiques..... 19
I-5-1. Dosage de glucose..... 19
I-5-1-1. Méthode..... 19
I-5-1-2. Principe..... 19
I-5-1-3. Composition des réactifs..... 20
I-5-1-4. Préparation de réactif de travail 20

I-5-1-5. Echantillon..... 20
I-5-1-6. Mode opératoire..... 20
I-5-1-7. Calcul..... 21
I-5-2. Dosage du cholestérol..... 21
I-5-2-1. Méthode..... 21
I-5-2-2. Principe..... 21
I-5-2-3. Composition des réactifs..... 22
I-5-2-4. Préparation de réactif de travail..... 22
I-5-2-5. Echantillon..... 22
I-5-2-6. Mode opératoire..... 22
I-5-2-7. Calcul..... 23
I-5-3. Dosage des triglycérides..... 23
I-5-3-1. Méthode..... 23
I-5-3-2. Principes..... 23
I-5-3-3. Composition des réactifs..... 23
I-5-3-4. Préparation de réactif de travail..... 24
I-5-3-5. Echantillon..... 24
I-5-3-6. Mode opératoire..... 24
I-5-3-7. Calcul..... 25
I-5-4. Dosage des protéines totales..... 25
I-5-4-1. Principe..... 25
I-5-4-2. Composition des réactifs..... 25
I-5-4-3. Préparation de la solution de travail..... 25
I-5-4-4. Echantillon..... 25
I-5-4-5. Mode opératoire..... 25
I-5-4-6. Résultats..... 26
I-5-5. Dosage d'albumine..... 26
I-5-5-1. Méthode..... 26
I-5-5-2. Principe..... 26
I-5-5-3. Composition des réactifs..... 26
I-5-5-4. Préparation de réactif de travail..... 27
I-5-5-5. Echantillon..... 27
I-5-5-6. Mode opératoire..... 27

I-5-5-7. Calcul..... 27
I-5-6. Dosage de la bilirubine..... 27
I-5-6-1. Méthode..... 27
I-5-6-2. Principe..... 27
I-5-6-3. Composition des réactifs..... 28
I-5-6-4. Préparation de réactif de travail..... 28
I-5-6-5. Echantillon..... 28
I-5-6-6. Mode opératoire..... 28
I-5-6-7. Calcul..... 28
I-6. Analyse statistique..... 29

CHAPITRE II. Résultats.

II-1. Evolution pondérale des animaux..... 30
II-1-1. Chez les témoins..... 30
II-1-2. Chez les traités à la dose 0.2 g /l..... 31
II-1-3. Chez les traités à la dose 0.4 g /l..... 32
II-2. Variation de la concentration des paramètres biochimique 34
II-2-1. L glycémie..... 34
II-2-2. Le cholestérol..... 35
II-2-3. Les triglycérides..... 36
II-2-4. Les protéines totales..... 37
II-2-5. L'albumine..... 39
II-2-6. La bilirubine..... 40

CHAPITRE III. Discussion.

Discussion..... 41

Conclusion..... 43

Liste des tableaux :

Tableau	Page
Tableau n°01 : Dosage de la glycémie.	21
Tableau n°02 : Dosage biochimique du cholestérol.	22
Tableau n°03 : Dosage biochimique des triglycérides.	24
Tableau n°04 : Dosage biochimique des protéines totales.	26
Tableau n°05 : Dosage biochimique d'albumine.	27
Tableau n°06 : Dosage biochimique de la bilirubine.	28
Tableau n°07 : Variation du poids corporel (g) chez les témoins au cours des six semaines.	30
Tableau n°08 : Variation du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.2 g /l au cours des six semaines du traitement.	31
Tableau n°09 : Variation du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.4 g /l au cours des six semaines du traitement.	33
Tableau n°10 : Variation de la concentration de la glycémie (g /l) chez les témoins et les traités au cours des six semaines du traitement.	34
Tableau n°11 : Variation de la concentration du cholestérol (g /l) chez les témoins et les traités au cours des six semaines du traitement.	36
Tableau n°12 : Variation de la concentration des triglycérides (g /l) chez les témoins et les traités au cours des six semaines du traitement.	37
Tableau n°13 : Variation de la concentration des protéines totales (g /l) chez les témoins et les traités au cours des six semaines du traitement.	38
Tableau n°14 : Variation de la concentration d'albumine (g /l) chez les témoins et les traités au cours des six semaines du traitement.	39
Tableau n°15 : Variation de la concentration de la bilirubine (g /l) chez les témoins et les traités au cours des six semaines du traitement.	40

Liste des figures :

Figure	Page
Figure n°01 : Structures de glucose (Weil, 2001).	12
Figure n°02 : Structure de cholestérol (Article de wikipédia : Encyclopédie libre, 2006).	13
Figure n°03 : Structure de base des triglycérides (Wattiaux, 2006)	13
Figure n°04 : Origine de la bilirubine (Hamladji, 1990).	16
Figure n°05 : Conjugaison de la bilirubine dans le foie (Silbernagl et Despopoulos, 1992).	16
Figure n°06 : Excrétion de la bilirubine (Silbernagl et Despopoulos, 1992).	17
Figure n°07 : Prélèvement du sang à partir du sinus rétro orbital de l'œil	19
Figure n°08 : Evolution du poids corporel (g) chez les témoins pendant six semaines.	31
Figure n°09 : Evolution du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.2 g /l pendant six semaines du traitement.	32
Figure n°10 : Evolution du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.4 g /l pendant six semaines du traitement.	33
Figure n°11 : Evolution du poids corporel (g) chez les témoins et les traités aux doses 0.2 et 0.4 g /l pendant six semaines.	34
Figure n°12 : Concentration de la glycémie (g /l) chez les témoins et les traités.	35
Figure n°13 : Concentration du cholestérol (g /l) chez les témoins et les traités.	36
Figure n°14 : Concentration des triglycérides (g /l) chez les témoins et traités.	37
Figure n°15 : Concentration des protéines totales (g /l) chez les témoins et traités.	38
Figure n°16 : Concentration d'albumine (g /l) chez les témoins et les traités.	39
Figure n°17 : Concentration de la bilirubine (g /l) chez les témoins et les traités.	40

Introduction

Un métal est une matière, issue le plus souvent d'un minerai ou d'autre métal doté d'un éclat particulier, bon conducteur de chaleur et d'électricité, ayant des caractéristiques de dureté et de malléabilité, se combinant aisément avec d'autres éléments pour former des alliages utilisables dans l'industrie, l'orfèvrerie (Miquel, 2001).

On appelle métaux lourds, les éléments métalliques naturels dont la masse volumique dépasse 5 g/cm3. Ceux-ci sont présents le plus souvent dans l'environnement sous forme de traces; Mercure, Plomb, Cadmium, Cuivre, Arsenic, Nickel, Zinc, Cobalt et Manganèse. Les plus toxiques d'entre eux sont le Plomb, le Cadmium et le Mercure (Boisset, 1996) Par extension, les toxicologues ont tendance à classer dans les métaux lourds un grand nombre de toxiques minéraux. L'Arsenic par exemple a été placé dans cette catégorie bien que se soit un métalloïde. De même, pour l'Aluminium dés qu'il a été accusé de causer des maladies dégénérative du système nerveux, il s'est retrouvé classé dans les métaux lourds (Boudene, 2005). Le Cadmium est un élément hautement toxique qui se trouve dans la nourriture et dans l'eau et il est accumulé dans le foie et le rein. Il est connu que le Cadmium est un des plus dangereux métaux lourds capable de provoquer des maladies rénales, hépatiques et testiculaires (Suzuki *et al.*, 1989).

L'homme a utilisé les métaux lourds et continue à les utiliser, parfois avec excès, souvent avec inconscience ou pire, en toute conscience. Si les métaux lourds ont fait la civilisation, ils peuvent la défaire, car les métaux lourds sont aussi des toxiques puissants (Miquel, 2001). Ils peuvent altérer les fonctions biochimiques et physiologiques normales des plantes et des animaux, et avoir des effets nocifs sur certains tissus, sur la reproduction et la croissance. Ils peuvent aussi causer l'anémie, des désordres du système nerveux et un affaiblissement du système immunitaire qui entraîne une augmentation de la mortalité et d'autres conséquences sur les niveaux de population. (PAN, 2002).

Dans la présente étude nous nous sommes intéressés à l'évaluation des paramètres biochimiques liés à la fonction hépatique à savoir la glycémie, le cholestérol, les triglycérides, les protéines totales, l'albumine et la bilirubine. Et ce dans le but de montrer l'effet toxique du Cadmium sur le foie.

Partie théorique

CHAPITRE I

Cadmium

Il réagit avec les acides et les bases.

Le Cadmium est soluble dans l'acide nitrique dilué, et dans les acides chlorhydrique et sulfurique concentrés et chauds.

La masse molaire atomique du cadmium est de 112,4 g/mol. (Lauwerys, 2000).

I-3. Les sources d'exposition dans l'environnement

I-3-1. Les sources non professionnelles

I-3-1-1. L'air

L'air peut également contenir du Cadmium; quelques nanogrammes par mètre cube, ont été trouvés à Paris, provenant de l'usure de pièces mécaniques d'automobiles qui contenaient du Cadmium. Les pneus peuvent, également, en être la cause : ils sont susceptibles de contenir de l'oxyde de Zinc : qui dit "Zinc ", dit "Cadmium ". (Boudene, 2005).

Les fortes concentrations de Cadmium dans l'air sont le produit des villes très industrialisées, notamment, celles possédant des usines de raffinage et des fonderies (Hiatt et Huff, 1975). et peuvent y être des centaines de fois supérieures à celles, mesurées dans les régions non polluées (Friberg *et al.*, 1974).

I-3-1-2. L'eau

La concentration de Cadmium dans l'eau douce, non polluée, est généralement < 0,001 mg/l (Webber et Singh, 1999 ;Rapport APCD, 1976), et celle dans l'eau de mer, d'environ : 0,00015 mg /l (Hiatt et Huff, 1975; Fleischer, 1974).

Les eaux superficielles, contenant plus que quelques microgrammes de Cadmium par litre, sont probablement polluées par les rejets des usines métallurgiques, des ateliers d'électroplastie, des fabriques de pigments cadmiés, de textiles, de plastiques stabilisés au Cadmium et d'accumulateurs au Nickel Cadmium et par les boues d'épuration (Fleischer, 1974).

I-3-1-3. Le sol

La pollution du sol prend dans le cas du Cadmium, une ampleur particulière car elle peut se faire, non seulement par retombées atmosphériques, comme c'est le cas pour de nombreux autres métaux au voisinage d'une fonderie ou d'une usine de fabrication de batteries d'accumulateurs (Fleischer, 1974), mais aussi par le rejets d'ateliers de galvanoplastie, l'emploi de phosphates impurs comme engrais et les décharges de boues industrielles de plus en plus utilisées actuellement comme engrais (Boudene, 2005).

I-3-1-4. Le tabac

Les fumeurs s'exposent également au Cadmium : une cigarette pèse un gramme et contient un microgramme de Cadmium; ce dernier étant très volatil passe dans la fumée.

Or, si le taux d'absorption de ce métal par voie digestive est de 5 à 10 % en revanche, il atteint 50 % par voie pulmonaire : il a été observé que le taux de Cadmium était deux fois plus élevé dans le sang d'un fumeur, que dans celui d'un non fumeur (Boudene, 2005).

I-3-1-5. Les aliments

L'absorption du Cadmium se fait essentiellement par la nourriture. Les aliments qui sont riches en Cadmium peuvent augmenter de façon importante la concentration en Cadmium du corps humain (Lenntech, 2003).

Une étude de santé au Canada, réalisée en 2003, a révélé la présence de Cadmium dans plusieurs produits alimentaires dont le cèleri, le chou, la pêche et les repas congelés (UQAM, 2005).

Il a été constaté que les coquilles saint-jaques et les huîtres, en filtrant l'eau de mer retiennent les particules élémentaires. Egalement, dans les abats notamment, le foie et les reins, une accumulation du Cadmium dans ces organes a été constaté (Boudene, 2005).

I-3-2. Les sources professionnelles

Au niveau professionnel, les risques d'intoxications sont bien connus. Les ouvriers, travaillant dans l'industrie du Cadmium ou du Zinc (souvent associé au Cadmium), doivent respecter les règles d'hygiène pour éviter l'absorption de poussière par voie digestive (Boudene, 2005).

Les sels de Cadmium, sont aussi présents dans l'air, sous forme de très fines particules solides (fumées ou poussières). Lors d'exposition professionnelle, ces particules peuvent être inhalées et se déposer principalement dans les alvéoles pulmonaires.

La métallurgie du Zinc, la production de pigments, la fabrication d'accumulateurs, et le décapage de peintures sont classés parmi les sources principales d'exposition aux sels de Cadmium (Miquel, 2001).

I-4. L'utilisation

L'hydroxyde de Cadmium est utilisé comme l'un des deux principaux élément de l'électrode dans les batteries CdNi, lesquelles ont des applications diverses : applications dans l'industrie ferroviaire et aéronautique (comme énergie pour le démarrage des moteurs et les cas d'urgence), applications commerciales (outils sans fils : téléphone mobile, caméra, ordinateur portable) et autres applications domestiques et les jouets (Morrow et Keating, 1997).

Le sulfide de Cadmium et les sulfosélinides de Cadmium sont utilisés dans les plastiques, les céramiques, les verres, les émaux et les peintures pour artistes, comme pigments, allant du jaune brillant au rouge profond. Les pigments au Cadmium sont connus pour leur capacité de résister à de hautes températures et de hautes pressions sans se détériorer ; ils sont donc utilisés dans les applications nécessitant une haute pression et une haute température (Cook, 1994).

Les enduits au Cadmium sont utilisés dans les fixations et les assemblages en Acier, en Aluminium et autres métaux non ferreux, pour garantir une meilleure résistance à la corrosion, particulièrement en milieu salin et alcalin, et un faible coefficient de frottement. (Morrow, 1996).

Ils sont, aussi, utilisés dans beaucoup d'applications électriques et électroniques, pour lesquelles une bonne combinaison, entre la résistance à la corrosion et une basse résistivité électrique est requise.

De plus, les enduits au Cd fournissent d'excellentes caractéristiques d'enrobage pour un grand nombre de substrats, ont une bonne comparabilité galvanique avec l'Aluminium et se prêtent très bien à la soudure (Morrow, 1996).

I-5. Les voies de pénétration

I-5-1. Par voie digestive

L'absorption d'une faible quantité de ces substances est suivie de troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée) ; ces troubles peuvent, dans des cas sévères, se compliquer d'une déshydratation grave de l'organisme (Miquel, 2001).

I-5-2. Par voie respiratoire

L'inhalation de fumées, ou de poussières respirables (d'un diamètre inférieur à 5 microns), à des concentrations supérieures à 200 microgrammes par m^3, et de façon plus ou moins prolongée, peut provoquer rapidement un trouble pulmonaire grave. (Miquel, 2001).

Miquel, 2001, rapporte qu'il ne semble pas y avoir de relation proportionnelle entre le niveau d'exposition par inhalation au Cadmium et son absorption par l'organisme : celle-ci dépend essentiellement des dimensions et de la forme des particules de poussières.

I-6. Métabolisme du Cadmium

Le Cadmium peut être absorbé par les voies respiratoires et digestives. Le taux d'absorption du Cadmium ingéré (± 6% chez l'adulte masculin) est cependant plus faible que celui du Cadmium déposé dans les voies respiratoires (±50%) (Nordberg, 1974).

En milieu professionnel, l'inhalation constitue sans nul doute la voie principale d'absorption du Cadmium que l'ingestion puisse jouer un rôle non négligeable que les travailleurs ne respectent pas les règles d'hygiène (manger et fumer avec les mains contaminées).

Divers facteurs (âge, déficience en Fer, en Calcium) semblent influencer l'absorption intestinale du Cadmium. (Fox, 1979).

Le Cadmium s'accumule surtout dans les poumons, les reins, le foie, le pancréas, la glande thyroïde, les testicules et les glandes salivaires (Friberg, 1957; Lucis *et al.*,1969; Shaikh et Lucis,1972).

Le foie et le rein sont les principaux sites de stockage (environ 50% de la charge corporelle) son élimination à partir du foie est cependant, plus rapide qu'à partir du pancréas et du rein de sorte qu'après un certain temps, la concentration du Cadmium dans ces deux organes dépasse celle du foie (Nordberg et Nishiyama, 1972). La charge totale en Cadmium de l'organisme adulte non professionnellement exposé au Cadmium est de 10 à 50 mg (Lewis *et al.*, 1972).

Dans le sang, il est en majeure partie (90-95%) intra érythrocytaire, fixé à l'hémoglobine (Carlson et Fridberg, 1957) et à la métallothionine (Nordberg *et al.*, 1971). dans les tissus, il se fixe sélectivement sur une protéine de faible poids moléculaire, riche en groupement SH, la métallothionine, dont la synthèse est d'ailleurs stimulée suite à l'exposition au Cadmium (Wisniewska *et al.*, 1971; Shaikh et Lucis,1972; Colucci *et al.*, 1975). Selon Nordberg *et al.*, 1975, le transport du Cadmium du foie vers les autres organes se ferait sous forme de complexe cadmium-métallothionine lequel serait d'ailleurs plus toxique pour les reins que les sels de Cadmium (Cherian *et al.*,1976).

Il semble cependant, que la protéine non circulante synthétisée *in vivo* suite à l'accumulation de Cadmium dans les organes protégerait ceux-ci contre la toxicité du Cadmium. Ce serait lorsque le Cadmium est amené à l'organe déjà lié à la métallothionine ou lorsque la synthèse intra cellulaire de cette protéine n'est plus proportionnelle à la quantité de Cadmium accumulé que les lésions (en particulier rénales) apparaissent (Kotsonis et Klaassen, 1978).

Le Cadmium absorbé s'élimine en partie par les voies urinaires et intestinales et par les phanères. Le Cadmium excrété par voie biliaire est éventuellement par le pancréas et en majeure partie réabsorbé par le tube digestif (Caujolle *et al.*, 1971; Nordberg et Nishiyama, 1972), l'excrétion par voie biliaire est cependant faible. Dans la bile, le Cadmium est lié à deux groupes de protéines (poids moléculaires élevé et faible), contrairement au Mercure qui lui est uniquement fixé aux protéines de poids moléculaire élevé (Haverdova *et al.*, 1974).

Le Cadmium est un toxique cumulatif qui s'élimine très lentement de l'organisme. Sa demi-vie biologique est de plusieurs années (>10 ans) (Nordberg et Nishiyama, 1972).

CHAPITRE II

Toxicité du Cadmium

II-1. Les types d'intoxication

II-1-1. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë d'une substance a été définie comme «les effets adverses survenant dans un court laps de temps après administration d'une dose unique ou de multiples doses reparties sur 24 heures» (Hagan, 1959).

Par voie oral, les symptômes observés sont : une gastro-entérite avec crampes épigastriques, des vomissements, des diarrhées et des myalgies. L'effet émétique du cadmium est un facteur pouvant expliquer la faible mortalité par cette voie (wisnieweska-knypl *et al.*, 1971).

Une intoxication mortelle a cependant été observée suite à l'ingestion volontaire de 5g d'Iodure de Cadmium (Wisniewska-Knypl *et al.,* 1971).

Par inhalation, dans le cas d'intoxication aiguë sévère par les fumées de Cadmium, la mortalité est estimée de 15 à 20% de ceux qui développent une pneumonie chimique. La mort survient souvent 1 à 3 jours après l'exposition, les effets observés pendent cette période de1 à 3 jours sont une irritation pulmonaire sévère accompagnée de dyspnées, de cyanoses et de toux (Lauwerys, 1990).

II-1-3. Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë est la mise en évidence d'effet toxique après l'administration répétée quotidienne ou fréquente d'une ou de plusieurs doses de la substance à tester, la durée n'excède pas 90 jours (Derache, 1986).

Dans ce cas des expositions fréquentes ou répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines sont nécessaires avant que les symptômes n'apparaissent (Shoderet, 1988).

II-1-2. Toxicité chronique

La toxicité chronique est la mise en évidence d'effets toxiques après l'administration ou l'application répétée quotidienne ou fréquente d'une ou plusieurs doses de la substance à tester pendant une période de temps longue supérieure à 90 jours (Derache, 1986) cette durée peut aller jusqu'à 18 mois pour les rongeurs et jusqu'à 12 ou 24 mois voir plus, chez les non rongeurs (Bernes, 1960).

L'exposition chronique au Cadmium, par inhalation ou ingestion, a comme conséquences des atteintes rénales qui peuvent continuer de progresser même après la cessation de l'exposition (Bastarache, 2003). L'exposition de longue durée par inhalation à de bas niveaux peut causer une diminution de la fonction pulmonaire et l'emphysème (Bastarache, 2003).

Même si l'absorption par ingestion est basse, l'exposition chronique à des niveaux élevés de Cadmium dans la nourriture a causé des désordres osseux, incluant l'ostéoporose et l'ostéomalacie. L'ingestion à long terme par une population Japonaise d'eau et de nourriture contaminées par le Cadmium, a été associée à une condition incapacitante, la maladie "Itaï-Itaï" (aie-aie) (Bastarache, 2003).

Elle se caractérise par des douleurs au dos et dans les articulations de l'ostéomalacie (rachitisme adulte), des fractures osseuses, et occasionnellement de la défaillance rénale. Cette maladie affecte le plus souvent les femmes et les facteurs de risque sont la multiparité et l'alimentation de pauvre qualité (Bastarache, 2003).

Les autres conséquences de l'exposition chronique au Cadmium sont : anémie, coloration jaunâtre des dents, rhinite, ulcération occasionnelle de septum nasal, dommages au nerf olfactif et perte de l'odorat (Bastarache, 2003).

II-2. Effets toxiques du Cadmium

II-2-1. Pouvoir mutagène

Des études *in vitro* et *in vivo* des propriétés mutagènes du Cadmium ont donné des résultats discordants. À tout prendre, il semble que certains composés de ce métal sont faiblement mutagènes (De Koning, 1973).

Il s'avère également que le Cadmium a la capacité de modifier le matériel génétique, en particulier les chromosomes (Bastarache, 2003).

II-2-2. Pouvoir cancérogène

Les données epidemiologiques concernant des travailleurs exposés à long terme soumises à des réévaluations périodiques, ont mis en évidence une relation très nette entre l'exposition professionnelle à long terme aux poussière et fumée d'oxyde de Cadmium, par la voie respiratoire et l'apparition de certains cancers dont les cancers du poumon, du naso-pharynx, et de manière beaucoup plus discutable, de la prostate. Pour ces raisons, le Cadmium est considéré comme un cancérogène pour l'homme (Boisset, 1996).

Une étude de mortalité réalisée chez une population Japonaise exposée au Cadmium *via* l'alimentation (riz contaminé) a mis en évidence l'absence d'augmentation de mortalité par cancer, tous sites confondus et par cancer du foie ou de l'estomac en particulier. En revanche, cette étude a montrée l'augmentation de mortalité par cancer prostatique. Les niveaux étant de 0.02 à 0.1 ppm dans les zones non polluées (Shigematsu *et al.*, 1982).

Dans une étude Chinoise, les facteurs de risques pouvant induire un cancer hépatique primaire semblent bien moyenne entre 0 et 90 µg (Campbell *et al.*, 1990).

II-2-3. Pouvoir tératogène et effets sur la procréation

Il n'a été connu aucun cas de tératogenèse parmi les populations exposés au Cadmium, mais l'administration par voie parentérale de dose de 1.25 mg de composé du Cadmium par kilogramme à des rats s'est révélée tératogène. Le Cadmium inhibe le transfert placentaire du Zinc (Nordberg *et al.*, 1971). L'administration par voie orale de doses de 10 mg /kg par jour pendant six semaines a produit des malformations congénitales chez des rats (Henke *et al.*, 1970).

II-2-4. Effets sur la reproduction

Le Cadmium produit des effets à tous les stades de la production ; les doses actives sont souvent faibles mais varient généralement selon la voie d'administration (action faible par voie orale, car absorption peu importante) et le composé.

Les testicules semble être chez les mammifères les organes les plus sensibles à la toxicité du Cadmium : une seule injection parentérale à la dose de 1 mg Cd /kg ou de 3.7 mg /kg de Chlorure de Cadmium, entraîne chez la souris, le rat ou le hamster mâle des lésions sévères et irréversibles (œdème et hyperémie des tubules séminifères et de la glande interstitielle en quelques heures dégénérescence et nécrose en quelques jours). La production de spermatozoïdes est définitivement altérée par administration orale répétée, les effets sont du même type, mal beaucoup moins marquée (lésions légères après 1 ans d'une alimentation contenant 50 ppm de Cadmium) (Hagvender, Furon, 1951; Commission of the European communities, 1979 ; Friberg, Nordberg et Youk, 1979 ; Barlow, Sullivan, 1982 ; Fielder., 1983).

Les effets sur les organes femelles de reproduction sont beaucoup moins sévères et rapidement réversibles (hémorragies ovariennes, perturbation du cycle menstruel chez le rat et la gerboise après une injection sous cutanée de 3 à 5 mg Cd /kg (Hagvender et Furon, 1951; Commission of the European communities, 1978 ; Friberg, Nordberg et Youk, 1979 ; Barlow, Sullivan, 1982 ; Fielder, 1983).

II-2-5. Atteinte osseuse

Les lésions osseuses ont été décrites initialement chez les travailleurs exposés à de haute concentration de Cadmium puis chez les patients atteints de la maladie « Itaï Itaï » Elles se caractérisent par de l'ostéomalacie, parfois associée à de l'ostéoporose, des fractures spontanées et de violentes douleurs dans le bassin et des membres inférieurs (Bach *et al*, 1991).

II-2-6. effets néphrotoxiques

L'exposition chronique au Cadmium, qu'elle soit d'origine professionnelle ou environnementale entraîne l'apparition d'une néphropathie irréversible, peuvent évoluer vers l'insuffisance rénale, qui a été étudié extensivement chez les rongeurs et chez l'homme.
Le mécanisme de la néphropathie induite par l'exposition à long terme au métal commence à être bien connu (Fowler, 1992).

Des études effectuées chez des travailleurs exposés au Cadmium ont révélé l'existence d'une protéinurie de haut poids moléculaire (excrétion accrue d'albumine, de transferrine et d'immunoglobulines) qui pouvait survenir isolément ou se superposer à la protéinurie tubulaire classique pour engendrer une protéinurie mixte (Fowler, 1992).

Il a été démontré que la protéinurie cadmique peut entraîner une réduction de la filtration glomérulaire plus intense que celle normalement associé au vieillissement (Bach *et al.*,1991).

II-2-7. Effet sur le foie

Le foie, du fait de l'accumulation du Cadmium dans les tissus hépatique, présente des altérations structurales plus tardives mais irréversibles touchant non seulement les hépatocytes, mais aussi les voies sanguines et biliaires (Lemaire-Gony, 1993).

Les expériences de Lemaire-Gony, 1993 sur des poissons (*Anguilla anguilla*) traités au Cadmium ont révélé qu'une radioactivité a été détectée au niveau du foie dés 15 heures de contamination, mais seulement chez deux individus sur les quatre testés. Après 24 heures le facteur de concentration est de 0.016, et il s'accroît avec la durée d'exposition pour atteindre 0.103 après 72 heures.

L'administration parentérale d'une solution soluble salée du Cadmium aux rats provoque une accumulation rapide de Cadmium dans le foie. Une nécrose hépatique a été remarquée chez les rats et souries après une exposition aiguë au Cadmium (Dudeley *et al.*, 1982 ; Theocharis *et al.*, 1991).

ChAPI RE III

Paramètres biochimiques

III. Les paramètres biochimiques

III-1. La glycémie

Les hydrates de carbone sont la source de glucose de l'organisme humain (Figure 1) Avec une concentration post prandiale de 5 mmol /l, il est le principal monosaccharide dans le sang. Il est également le substrat énergétique indispensable aux fonctions cellulaires. La dégradation du glucose a lieu lors de la glycolyse. Les dosages du glucose sont pratiqués pour le diagnostic et le suivie thérapeutique des affections du métabolisme des hydrates de carbone, telle que le diabète sucré, l'hypoglycémie néonatale, l'hypoglycémie idiopathique et lors de tumeurs des cellules pancréatiques des îlots de Langerhans (Trinder, 1969; Thomas, 1992 ; Creiling et Gressner, 1995).

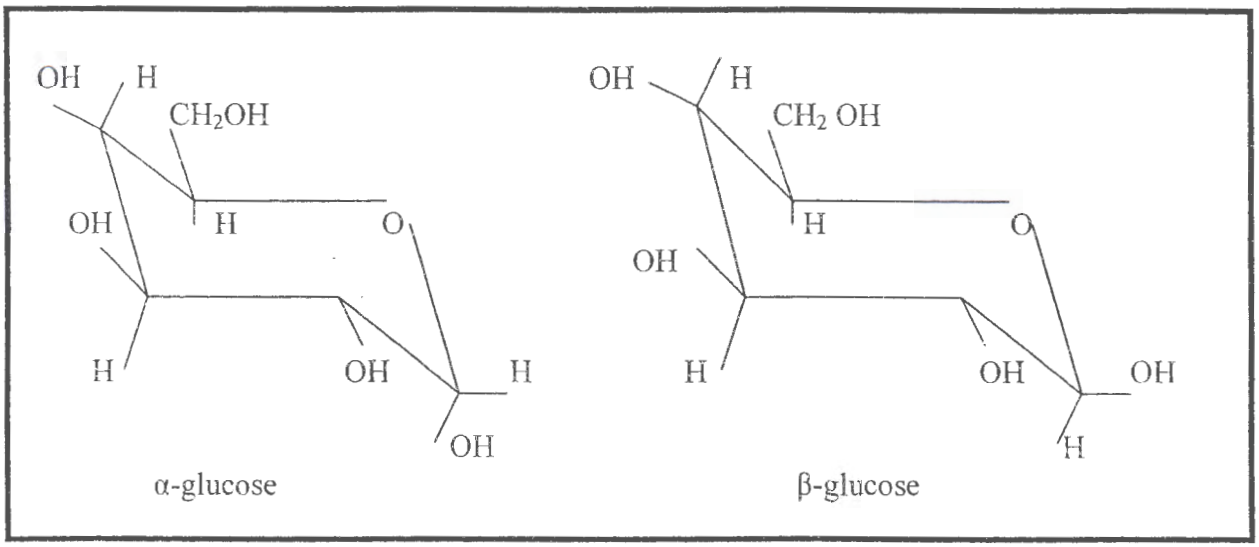

Figure 1 : Structures de glucose (Weil, 2001).

III-2. Le cholestérol

Le cholestérol est un stéroïde possédant un groupe hydroxyle secondaire en position C_3 (Figure 2). Il est synthétisé dans de nombreux tissus, en particulier dans le foie et la paroi intestinal. Les trois quarts environ du cholestérol sont synthétisés dans l'organisme et un quart est apporté par l'alimentation (Greiling et Gressner, 1995).

Les dosages de cholestérol sont utilisés pour le dépistage d'un risque d'athérosclérose ainsi que pour le diagnostic et le traitement de maladie avec taux de cholestérol élevé et de trouble de métabolisme des lipides et des lipoprotéines (Greiling et Gressner, 1995).

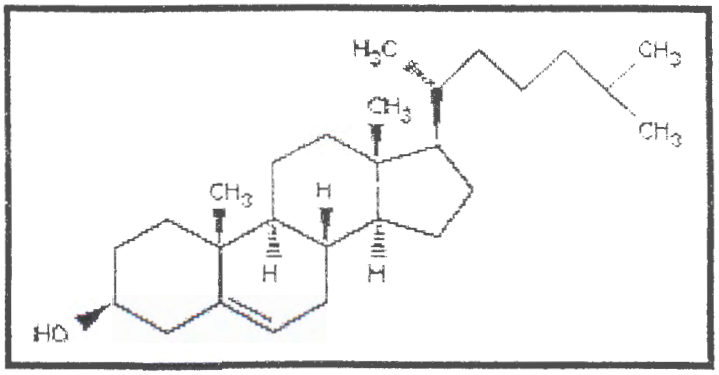

Figure 2 : Structure du cholestérol (Article de wikipédia : Encyclopédie libre, 2006).

III-3. Les triglycérides

Les triglycérides constituent 95% des graisses stockées dans les tissus et leur principal rôle et de fournir de l'énergie aux cellules. Ils sont synthétisés d'une part dans l'intestin à partir des graisses de l'alimentation et d'autre part dans le foie à partir des saccharides ingérés, puis sont transportés dans le sang par les chylomicrons et les lipoprotéines de très baisse densité (VLDL) (Figure 3).

Des taux élevés de triglycérides sont associés à des risques importants d'athérosclérose. Ils peuvent être dus à des maladies telles que différents troubles du métabolisme des lipides (hyper protéinémie, déficit d'activité lipase, déficit en apolipoprotéine C II), mais aussi aux diabètes, à des troubles rénaux ou endocriniens (NCEP, 2001; Naito, 2003).

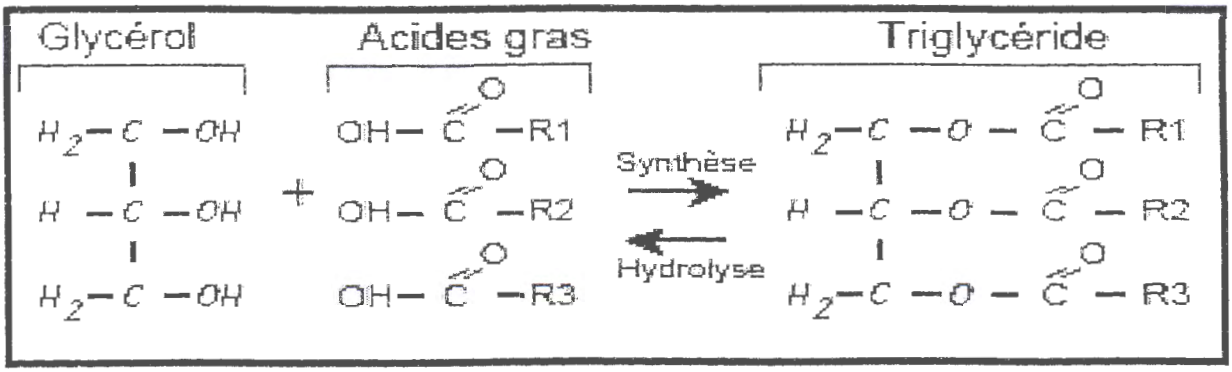

Figure 3 : Structure de base des triglycérides. Les radicaux (R1, R2 et R3) sont composés de chaîne de carbone d'une longueur et d'un degré de saturation variable (Wattiaux, 2006)

III-4. Les protéines totales

La composition globale en protéines d'un sérum ou d'un plasma de patient doit être étudiée par détermination du contenu en protéines totales et en suite en examinant sa composition par électrophorèse.

La diminution du volume d'eau plasmatique (hémoconcentration), fréquente en cas de déshydratation (vomissement aiguë, diarrhées, maladie d'Addison ou acidose diabétique), se traduit par une hyper protéinémie relative. L'hémodilution (augmentation du volume d'eau plasmatique) apparaissant dans les cas d'intoxication par l'eau ou les syndromes de rétention de sel, pendant une perfusion intraveineuse, et physiologiquement en cas d'allaitement prolongé se traduit par une hypoprotéinémie relative. Souvent et pour différentes raisons, l'hypoprotéinémie peut aussi due à une diminution de la concentration en albumine. L'augmentation de protéines spécifiques peut également conduire à une hyperprotéinémie moyenne (infection). Une hyperprotéinémie marquée peut être due à une augmentation importante des immunoglobulines monoclonales produit lors de myélome multiples ou autres hyperparaprotéinémies malignes (Tietz, 1999).

III-5. L'albumine

L'albumine est une protéine non glyqueé qui représente environ 55 à 65 % des protéines plasmatiques. Elle sert au maintien de la pression oncotique, au transport et au stockage d'un grand nombre de ligands et constitue également une source d'acides aminés endogènes.

L'albumine se lie à diverses substances qu'elle solubilise, comme par exemple, la bilirubine, le Calcium et les acides gras à longue chaîne. L'albumine peut également se lier aux ions métalliques lourds toxiques et à de nombreux médicaments (Grant *et al*, 1987; Marshall, 1989).

Une diminution du taux d'albumine dans le sang peut donc avoir d'importantes répercussions pharmacocinétiques.

L'hyperalbuminémie n'a en dehors des déshydratations qu'une faible signification clinique. L'hypoalbuminémie se rencontre dans de nombreuses maladies et est causée par divers facteurs :

Troubles de la synthèse de l'albumine dus à une affection hépatique ou à une diminution de l'apport protéique : augmentation du catabolisme en raison de lésions tissulaires (brûlures sévères)

ou d'inflammation ; malabsorption des acides aminés (maladie de crohn) ; protéinurie liée à un syndrome nephrotique ; pertes protéique fécales (maladies neoplasiques) dons des cas graves d'hypoalbuminémie, les taux d'albumine dans le plasma, sont inferieure à 2,5gr/dl. En raison de la faible pression osmotique du plasma, l'eau passe des capillaires dans les tissus (œdème).

La détermination de l'albumine permet également de surveiller la réponse à un apport nutritionnel chez un patient et constitue un excellent test de la fonction hépatique (Grant *et al.*, 1987 : Marshall, 1989).

III-6. La bilirubine

La bilirubine est formée dans le système réticulo-endothélial lors de la dégradation des érythrocytes âgés. La partie hémique de l'hémoglobine et des autres protéines présentant un hème est séparée, métabolisée en bilirubine et transportée vers le foie complexé à la sérumalbumine (Figure 4). Au niveau hépatique la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique pour la solubiliser et permettre son transport par le canal biliaire et son élimination *via* le tractus digestif (Figure 5) (Balistreri et Shaw, 1987).

L'excrétion biliaire de la bilirubine est de 200 à 250 mg par jour, dont 15% environ sont à nouveau réabsorbés par l'intestin, uniquement sous forme non conjuguée (cycle entérohépatique) (Figure 6) (Silbernagl et Despopoulos, 1992).

Les maladies ou les conditions dans lesquelles le processus hémolytique produit plus rapidement de la bilirubine que le foie de bilirubine (indirecte) non conjuguée circularte. Une immaturité hépatique et certaines autres troubles au cours desquels le mécanisme de conjugaison de la bilirubine est altéré, entraînent une augmentation similaire de la bilirubine non conjuguée circulante. Une obstruction du canal biliaire ou une altération de la structure hépatocellulaire entraîne à la fois une augmentation des taux de bilirubine (directe) conjuguée et de bilirubine (indirecte) non conjuguée dans la circulation (Balistreri et Shaw,1987).

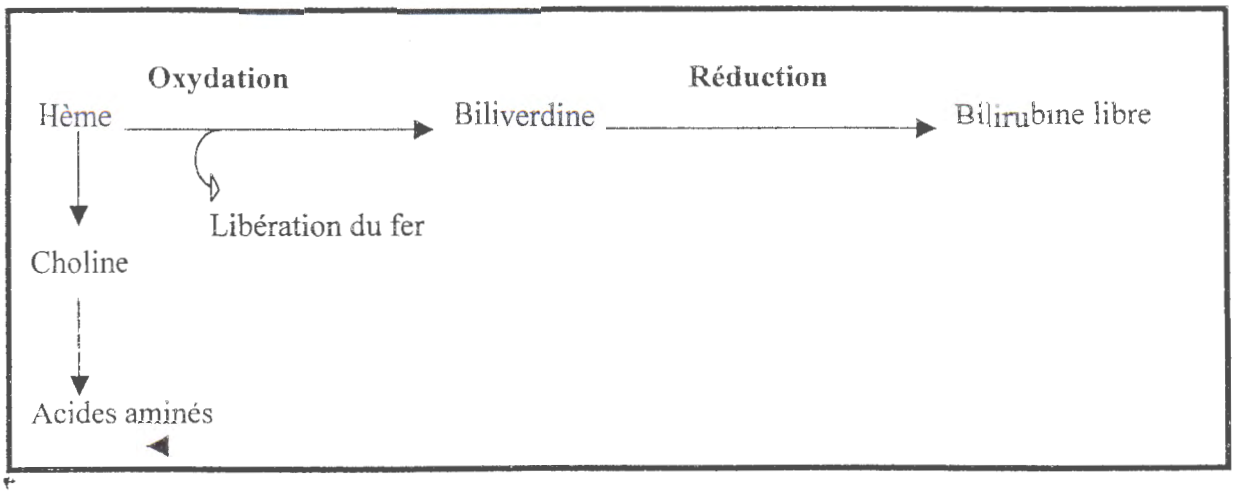

Figure 4 : Origine de la bilirubine (Hamladji, 1990).

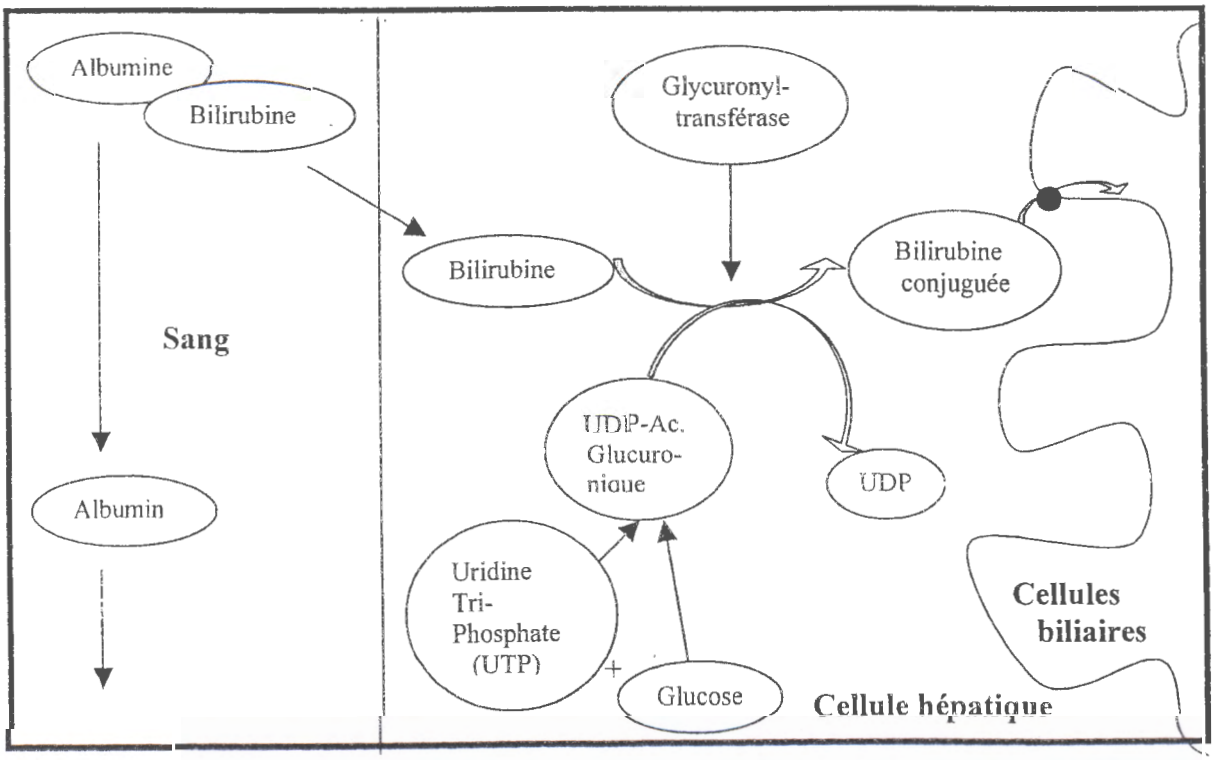

Figure 5 : conjugaison de la bilirubine dans le foie (Silbernagl et Despopoulos, 1992).

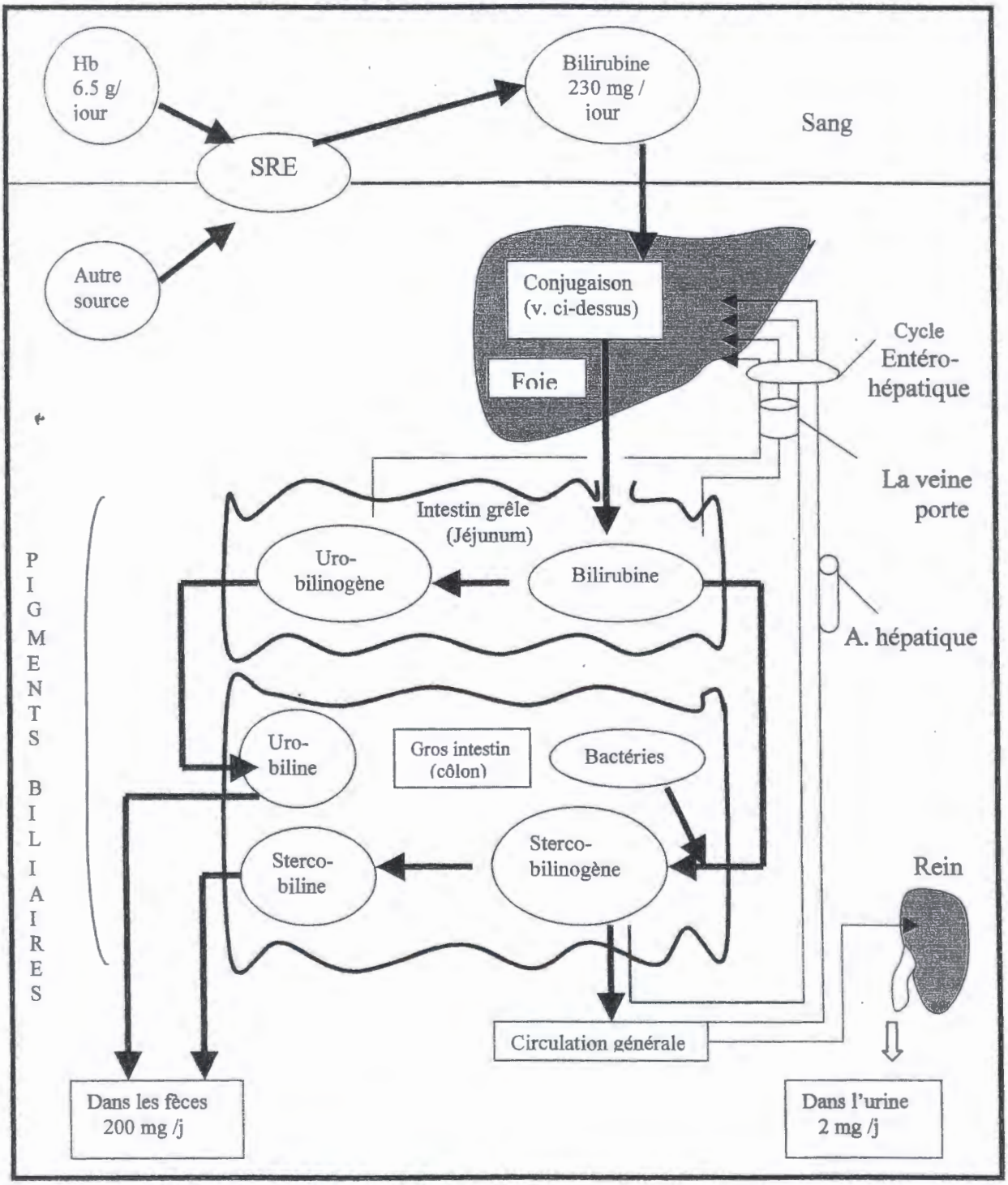

Figure 6 : Excrétion de la bilirubine (Silbernagl et Despopoulos, 1992).

II Partie pratique

CHAPITRE I

Matériels et méthodes

I-1.Animaux

Nous avons utilisé 15 rats Albinos de souche ***Wistar*** (Ratus ratus) répartis en trois lots, de poids corporel compris entre 35,5-112,6 g.

Les rats ont été mis dans des cages en plastique où ils peuvent avoir de la nourriture en forme de croquette et de l'eau , les cages ont été nettoyés un jour sur deux régulièrement avec renouvellement de la litière .

L'animalerie est maintenue à une température de 22°C-24°C, est soumise à une photopériode de 12/24h. L'aération de l'animalerie est assurée par deux extracteurs.

I-2.Préparation du traitement

Dans cette étude, nous avons utilisées le Chlorure de Cadmium comme traitement, les rats ont été traités par deux doses différentes 0,2 g /l et 0,4 g /l, qui ont été choisie selon la bibliographie (Fowler *et al*, 1975; Rjanna *et al*, 1984; Boisset, 1996). La préparation du traitement a été effectuée par la dissolution des quantités préalablement pesées (0,2 et 0,4 g) du Chlorure de Cadmium, dans un litre d'eau potable.

I-3. Traitement des animaux

Les animaux ont été traités comme suit :

- ✓ Le premier lot : contient 5 rats correspondant à un groupe témoin recevant de l'eau potable.
- ✓ Le deuxième lot : contient 5 rats, recevant de l'eau traitée par 0,2 g/l.
- ✓ Le troisième lot : contient également 5 rats, recevant de l'eau traités par 0,4 g/l.

Le traitement a été étalé sur 6 semaines (42 jours), du 24 -04 -2006 jusqu'au 05 -06 -2006.

I-3-1. Observation systématique pendant l'essai

Le suivi du poids corporel a été effectué par la pesée hebdomadaire des animaux (rats) de chaque lot.

I-4. Prélèvement du sang

Le prélèvement du sang s'effectue à partir du sinus rétro orbitale de l'œil, à l'aide d'un micro capillaire (Figure 7). Ce prélèvement a été réalisé sur des tubes hépariné. Ensuite le sang récolté a été centrifugé à 3000 tours /min pendant 10 min.

Le but de se prélèvement est d'étudier la toxicité du cadmium sur quelques paramètres biochimiques liés à la fonction hépatique.

Figure 7 : Prélèvement du sang à partir du sinus rétro orbital de l'œil.

I-5. Les dosages biochimiques

I-5-1. Dosage de glucose

I-5-1-1. Méthodes : selon (Trinder, 1969 ; Burrin et Price, 1985).

Enzymatique : colorimétrique.

I-5-1-2. Principe

Détermination du glucose selon les réactions :

$$\text{Glucose} + O_2 \xrightarrow{\textbf{Glucose oxydase}} \text{Acide gluconique} + H_2O_2.$$

$$2\,H_2O_2 + \text{phénol} + 4\text{AAp} \xrightarrow{\textbf{Peroxydase}} \text{Quinonéimine} + 4\,H_2O.$$

4 AAp : Amino-4-antipyrine.

I-5-1-3. Composition des réactifs

- **Réactif 1 : R1.**

Tampon phosphate, pH 7.40	100 mmol /l
Phénol	1 mmol /l

- **Réactif 2 : R2.**

Glucose oxydase	≥10000 U /l
Peroxydase	≥ 600 U /l
Amino-4-antipyrine	270 µ mol /l

- **Standard : std**

Glucose	1g /l
	100 g /l
	5.56 mmol /l

I-5-1-4. Préparation de réactif de travail

Dissoudre le réactif 2 dans le réactif 1comme indiqué sur le flacon de réactif 2. Attendre environ 15 minutes avant utilisation.

I-5-1-5. Echantillon

- Sérum non hémolysé.
- Plasma recueilli sur fluorure ou héparine iodoacétate ou tout anticoagulant inhibant la glycolyse.
- Liquide céphalorachidien (LCR).

I-5-1-6. Mode opératoire

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants :

Longueur d'onde :	500 nm (492 – 550).
Température :	37°C.
Cuve :	Trajet optique 1cm.
Zéro de l'appareil :	Blanc réactif.

Tableau 1 : Dosage biochimique de la glycémie.

	Blanc	Standard	Dosage
Réactif de travail	**1 ml**	**1 ml**	**1ml**
Eau distillée	**10µl**	-	-
Standard	-	**10 µl**	-
Echantillon	-	-	**10 µl**

Mélanger et lire la densité optique (Do) après 10 minutes d'incubation.

La coloration est stable : 1 mois à 20 - 25°C.

3 mois à 2 - 8°C.

I-5-1-7. Calcul

$$\frac{\text{Do Dosage}}{\text{Do standard}} \times n$$

g / l	n = 1
mg / dl	n = 100
mmol / l	n = 5.56

n = concentration du standard.

I-5-2. Dosage de cholestérol

I-5-2-1. Méthode : selon (Allain., 1974 ; Tietz, 1995).

Enzymatique-colorimétique.

Trinder.point final.

I-5-2-2. Principe

Détermination enzymatique du cholestérol total suivant les réaction :

$$\text{Cholestérol estérifié} + H_2O \xrightarrow[\textbf{Estérase}]{\textbf{Cholestérol}} \text{cholestérol} + \text{acides gras.}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow[\textbf{Oxydase}]{\textbf{Cholestérol}} \text{cholest–4éme-3–one } H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{phénol} + 4\text{AAp} \xrightarrow[\textbf{Peroxydase}]{} \text{Quinanéimine} + 4H_2O.$$

4AAp : amino-4-antipyrine.

I-5-2-3. Composition des réactifs

- **Réactif : R**

Tampon pipes, pH 6,7.	50 mmol /l.
Phénol.	24 mmol /l.
Cholate de Sodium.	5 mmol /l.
Amino-4-antipyrine.	0.5 mmol /l.
Cholestérol estérase.	≥ 180 U /l.
Cholestérol oxydase.	≥ 200 U /l.
Peroxydase.	≥ 1000 U /l.

- **Standard : Std**

Cholestérol.	2 g /l
	200 mg /dl.
	5.17 mmol /l.

I-5-2-4. Préparation de réactif de travail

Le réactif et le standard sont prêts à l'emploi.

I-5-2-5. Echantillons

- Sérum.
- Plasma recueilli sur héparine ou EDTA.

I-5-2-5. Mode opératoire

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants :

Longueur d'onde :	500nm.
Température :	37°C.
Zéro de l'appareil :	Blanc réactif.

Tableau 2 : Dosage biochimique du cholestérol.

	Blanc	Standard	Dosage
Réactif de travail	**300ul**	**300ul**	**300ul**
Eau distillée	**3ul**	-	-
Standard	-	**3ul**	-
Echantillon	-	-	**3ul**

Mélanger et lire les absorbances (A) après 325 secondes d'incubation.

I-5-2-6. Calcul

$$\frac{A\ dosage}{A\ standard} \times n$$

n = concentration du standard.

I-5-3. Dosage des triglycérides

I-5-3-1. Méthode : selon (Bucolo et David, 1973 ; Nägele *et al.*, 1984, Naito, 1989).

Enzymatique – colorimétrique.

I-5-3-2. Principe

Détermination enzymatique des triglycérides suivant les réactions :

$$\text{Triglycérides} + H_2O \xrightarrow{\textbf{Lipoprotéine lipase}} \text{Glycerol} + \text{Acides gras.}$$

$$\text{Glycerol} + \text{ATP} \xrightarrow[\textbf{Mg}^{++}]{\textbf{Glycerol Kinase}} \text{Glycerol-3-phosphate} + \text{ADP.}$$

$$\text{Glycerol-3-phosphate} + O_2 \xrightarrow{\textbf{Glycerol-3-phosphate oxydase}} H_2O_2 + \text{DHAp.}$$

$$2\ H_2O_2 + \text{4-AAp} + \text{ESpAS} \xrightarrow{\textbf{Peroxydase}} \text{Quinonéimine} + 4\ H_2O.$$

DHAp : Déshydroxyacétone phosphate.

4-AAp : Amino-4-antipyrine.

ESpAS : N-Ethyl-sulfopropyl-N-antisidine.

I-5-3-3. Composition des réactifs

- **Réactif 1 : R1.**

Tampon pipes, pH 7.50	50 mmol /l.
ESpAS	1 mmol /l.

- **Réactif 2 : R2.**

Lipoprotéine lipase	≥ 1100 U /l.

Glycérol	≥ 800 U /l.
Glycérol-3-phosphate oxydase	≥ 5000 U /l.
Peroxydase	≥ 350 U /l.
Amino-4-antipyrine	0.7 mmol /l.
ATP	0.3 mmol /l.

- **Etalon**

Glycérol (équivalent triglycérides)	2 g /l.
	200 g /l.
	2.28 mmol /l.

I-5-3-4. Préparation de réactif de travail

Dissoudre le réactif 2 dans le réactif 1 comme indiqué sur le flacon de réactif 2. Attendre environ 15 minutes avant utilisation.

I-5-3-5. Echantillon

- Sérum.
- Plasma recueilli sur héparine.

I-5-3-6. Mode opératoire

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants :

Longueur d'onde :	546 (520 – 570).
Température :	37°C.
Cuve :	Trajet optique 1cm.
Zéro de l'appareil :	Blanc réactif.

Tableau 3 : Dosage biochimique des triglycérides.

	Blanc	Etalon	Dosage
Réactif de travail	**1 ml**	**1 ml**	**1 ml**
Eau distillée	**10 µl**	–	–
Etalon	–	**10 µl**	–
Echantillon	–	–	**10 µl**

Mélangé et lire la densité optique (Do) après 5 minute d'incubation.

La coloration final est stable au moins 30 minutes.

I-5-3-7. Calcul

Do Dosage × n	g /l	n 2.
Do Etalon	mg /l	n 200
n : Concentration de l'étalon	mmol /l	n 2.28.

I-5-4. Dosage des protéines totales

I-5-4-1. Principe : selon (Henry *et al.*, 1974).

En solution alcaline, les protéines forment avec les ions cuivriques un complexe coloré.

I-5-4-2. Composition des réactifs

- **Réactifs**

1 réactif au biuret.

1 A Tensioactif.

- **Etalon (code 6370 seulement)**

Albumine bovine, fraction V, 60 g /l prêt à l'emploi.

I-5-4-3. Préparation de la solution du travail

Attention : le réactif 1 est irritant. Voir l'étiquette de boite.

Solution 1 : diluer le contenu d'un flacon 1 avec les volumes suivants d'eau distillée.

Code 6370 : 500 ml.

Code 6660 : 2000 ml.

Ajouté le contenu d'un flacon 1 A et mélanger en évitant la formation de mousse.

Conserver bien fermé.

Constituants et concentrations

Tartrate de Sodium et de Potassium.	21 mmol /l.
Sulfate de Cuivre	7 mmol /l.
Hydroxyde de Sodium	1.15 N
Lodure d Potassium	6 mmol /l.
Tensioactif	0.5 g /l.

I-5-4-4. Echantillon

Sérum ou plasma.

I-5-4-5. Mode opératoire

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants :

Longueur d'onde :	546 nm (530 - 570 nm).
Température :	ambiante.
Cuve :	1 cm d'épaisseur.
Lecture :	contre un blanc.

Tableau 4 : Dosage biochimique des protéines totales.

Préparer un étalon et un blanc pour chaque série de détermination.

	Blanc	Etalon	Echantillon
Echantillon	_	_	**0.05 ml**
Etalon	_	**0.05 ml**	_
Solution	**2.50 ml**	**2.50 ml**	**2.50 ml**

Mélanger et laisser reposer pendant 20 minutes, au moins à température ambiante. Mesurer l'absorption de l'échantillon (A échantillon) et de l'étalon (A étalon) par rapport au blanc.

La date limite de l'emploi des réactifs conservés à température ambiante (15 – 25°C) est indiquée sur l'étiquette.

La solution 1 est stable pendant 6 mois à 15-25 °C en flacon plastique.

I-5-4-6. Résultats

$$\frac{\text{A échantillon}}{\text{A étalon}} \times 60 : \text{protéines totales g /l.}$$

I-5-5. Dosage d'albumine

I-5-5-1. Méthode : selon (Doumas., 1971 ; Doumas et Biggs, 1972 ; Drupt,1974 ; Tietz, 1995 ; Scherwin, 2003).

Colorimétrique.

Vert de bromocrésol (BCG).

I-5-5-2. Principe

A pH 4.20, le vert de bromocrésol se fixe sélectivement sur l'albumine en donnant une coloration bleue.

$$\text{Albumine + BCG} \xrightarrow{\text{pH = 4.20}} \text{complexe albumine–BCG.}$$

I-5-5-3. Composition des réactifs

- **Réactif : R**

Tampon succinate, pH 4,20.	87 mmol /l.
Vert de bromocrésol.	0.2 mmol /l.
Brij 35.	7.35ml /l.

- **Standard : std.**

Albumine bovine. 50 g /l.

5 g /dl.

I-5-5-4. Préparation de réactif de travail

Le réactif est prêt à l' emploi.

I-5-5-5. Echantillons

- Sérum
- Plasma recueilli sur héparine.

I-5-5-6. Mode opératoire

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants :

Longueur d'onde 628 nm.

Température : 37°C.

Zéro de l'appareil : Blanc réactif.

Tableau 5 : Dosage biochimique d'albumine.

	Blanc	Standard	Dosage
Réactif	**1 ml**	**1 ml**	**1ml**
Eau distillée	**10 µl**	_	_
Standard	_	**10 µl**	_
Echantillon	_	_	**10 µl**

Mélanger et lire la densité optique (Do) après 5 minutes d'incubation.

I-5-5-7. Calcul

$$\frac{\text{Do dosage}}{\text{Do Standard}} \times n \qquad \text{g /l} \quad n = 50. \qquad \text{g /dl} \quad n = 5.$$

I-5-6. Dosage de la bilirubine

I-5-6-1. Méthode: selon (Scherwin et Overnolte, 1984).

Malloy – Evelyn modifiée.

I-5-6-2. Principe

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrate de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthyl sulfoxide (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfanilique diazoté pour donner l'azobilirubine. En absence de DMSO, seule la bilirubine directe réagit (bilirubine conjuguée).

I-5-6-3. Composition des réactifs

- **Réactif 1 : R_1.**

Acide sulfanilique.

Acide chlorhydrique.

Diméthyl sulfoxide.

- **Réactif 2 : R_2.**

Nitrite de sodium.

I-5-6-4. Préparation de réactif de travail

Les réactifs sont prêts à l'emploi.

I-5-6-5. Echantillons

- Sérum nom hémolysé.
- Plasma recueilli sur héparine.

I-5-6-6. Mode opératoire

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants :

Longueur d'onde : 555 nm (530-580).

Température : 37°C.

Cuve : Trajet optique 1 cm.

Tableau 6 : Dosage de la bilirubine.

	Blanc Echantillon	**Dosage Echantillon**
Réactif 1	**1.5 ml**	**1.5 ml**
Réactif 2	**_**	**50 µl**
Echantillon	**100 µl**	**100 µl**

Mélanger et lire la densité optique (Do) après 5 minutes d'incubation.

La coloration final est stable au moins 1 heure.

I-5-6-7. Calcul

Avec facteur.

(Do Dosage Echantillon – Do Blanc Echantillon) × F.

- Bilirubine totale.

mg /l F = 216.

mg /dl F = 21.6.

m mol /l F = 367.

I-6. Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats obtenus a été effectuée par le logiciel STATISTICA® 5.1. La comparaison des moyennes entre les témoins-traités à 0.2 g/l, témoins-traités à 0.4 g/let traités à 0.2 g/l-traités à 0.4 g/l a été réalisée par le test « t » de Student, les différences significative seront mentionnées dans les tableaux, les moyennes sont données ± écart type (M ± SD)

CHAPITRE II

Résultats

II. Résultats

II-1.Evolution pondérale des animaux

I-1-1. Chez les témoins

Nous avons constaté une augmentation progressive du poids corporel des rats témoins au cours dès six semaines: le poids varient de 74.18 ± 19.94 à 199.54 ± 33.13 (Tableau 7, figure 8).

Tableau 7 : Variation du poids corporel (g) chez les témoins au cours des six semaines (M±SD, n=5).

Semaines Lots	0	1	2	3	4	5	6
1	35.5	49.8	60.8	83.9	125	160.4	173.3
2	92	128.8	185.6	193.8	175	244.7	254.5
3	63	77.2	91	105	119	133	147
4	82.2	111.7	152.3	171.3	194	215.5	227.6
5	92.2	128.4	157.7	169.3	182	186.5	195.5
M ± SD	**74.18 ± 19.94**	**99.18 ± 28.54** s_0-s_1**	**129.48 ± 42.86** s_1-s_2*	**144.66 ± 40.17** s_2-s_3**	**159.00 ± 29.60**	**188.02 ± 33.66**	**199.54 ± 33.13** s_5-s_6***

* : Seuil de signification.

s_0-s_1** : Différence très significative du poids corporel entre la première semaine et avant le traitement ($p = 0.0054$, $p < 0.01$).

s_1-s_2* : Différence significative du poids corporel entre la première et la deuxième semaine de traitement ($p = 0.023$, $p < 0.05$).

s_2-s_3** : Différence très significative du poids corporel entre la deuxième et la troisième semaine de traitement ($p = 0.0045$, $p < 0.01$).

s_5-s_6** : Différence très significative du poids corporel entre la cinquième et la sixième semaine de traitement ($p = 0.001$, $p < 0.01$).

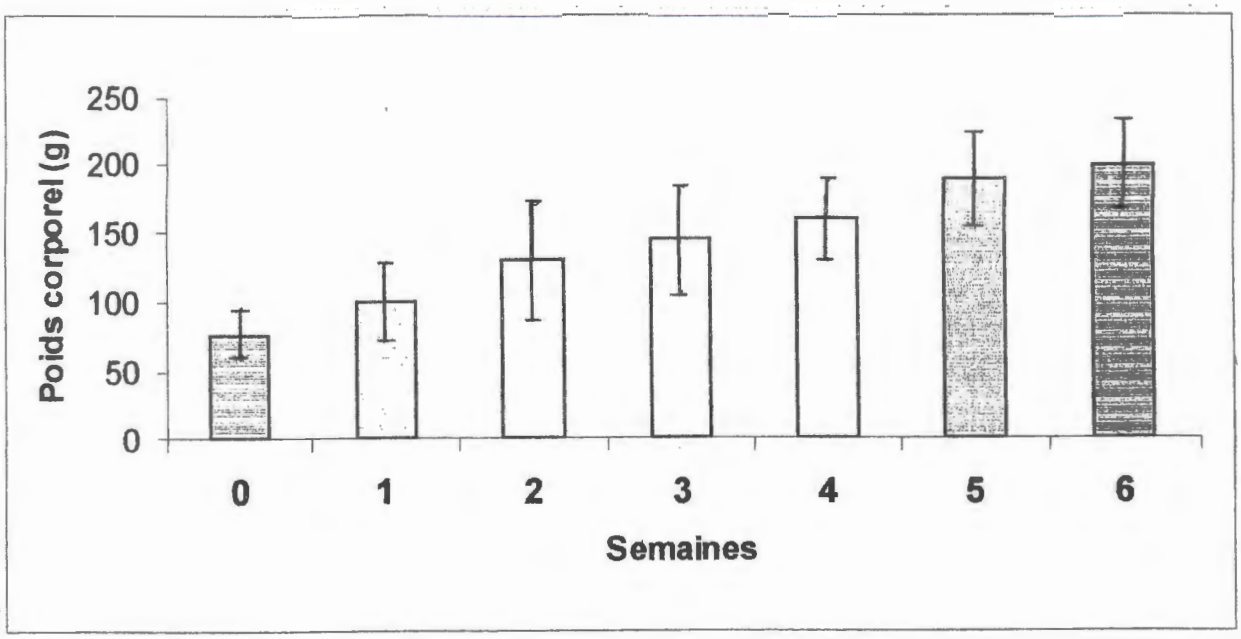

Figure 8 : Evolution du poids corporel (g) chez les témoins pendant six semaines.

I-1-2. Chez les traités à la dose 0.2 g /l

Pour les rats traités à la dose 0,2 g /l, nous avons constaté une diminution du poids corporel au début du traitement, durant la première semaine, avec une augmentation progressive au cours des dernières semaines. (Tableau 8, figure 9).

Tableau 8 : Variation du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.2 g /l au cours des six semaines du traitement (M±SD, n=5).

Semaines Lots	0	1	2	3	4	5	6
1	86.3	74.6	81.4	103.6	113	156.9	**181.7**
2	53.3	47.4	54.4	60.1	86.2	113.8	**142.3**
3	94.4	71.3	72.5	85.8	92.2	133.9	**157.5**
4	93.8	73.5	68.6	80.8	105.7	131	**151.2**
5	112.6	92.5	98.7	115.5	123.2	160.7	**171.2**
M ± SD	**81.95 ± 14.33**	**71.92 ± 9.94** s_0-s_1**	**75.12 ± 11.94**	**89.16 ± 16.31** s_2-s_3**	**104.06 ± 11.89** s_3-s_4*	**139.26 ± 15.63** s_4-s_5***	**160.78 ± 12.54** s_5-s_6**

* : Le Seuil de signification

s_0-s_1** : Différence très significative du poids corporel entre la première semaine et avant le traitement ($p = 0.0053$, $p < 0.01$).

s_2-s_3** : Différence très significative entre du poids corporel entre la deuxième et la troisième semaine du traitement ($p = 0.0066$, $p < 0.01$).

s_3-s_4* : Différence significative du poids corporel entre la troisième et la quatrième semaine du traitement ($p = 0.026$, $p < 0.05$).

s_4-s_5*** : Différence hautement significative du poids corporel entre la quatrième et la cinquième semaine du traitement ($p = 0.0007$, $p < 0.001$).

s_5-s_6** : Différence très significative du poids corporel entre la cinquième et la sixième semaine du traitement ($p = 0.0021$, $p < 0.01$).

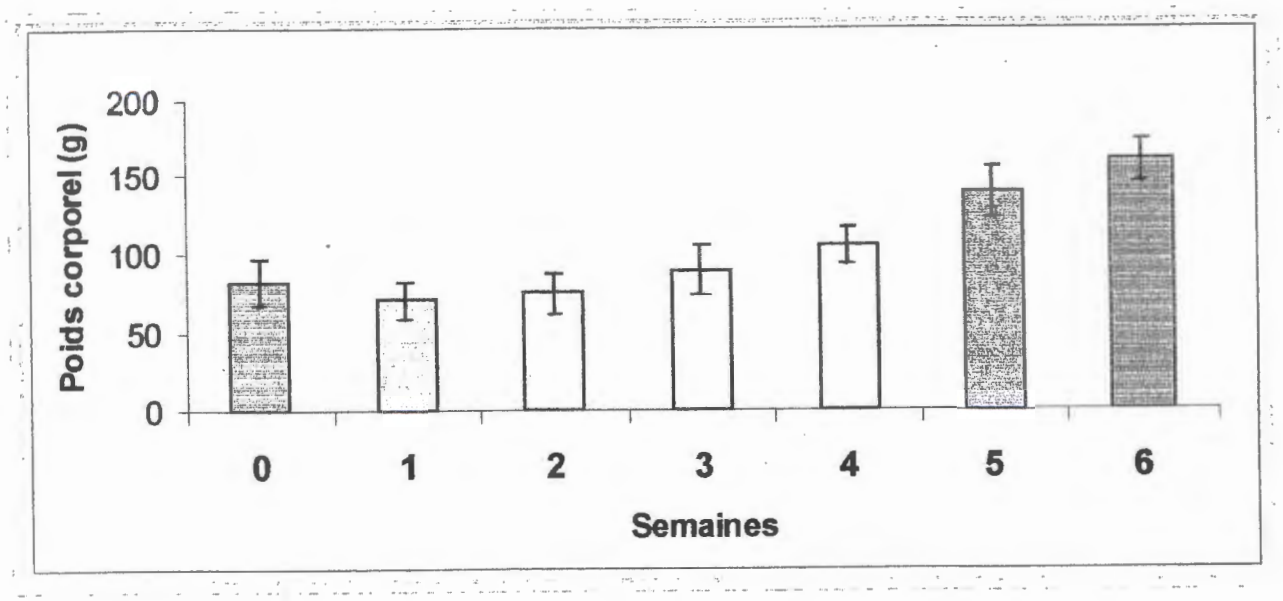

Figure 9 : Evolution du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.2 g /l pendant six semaines du traitement.

I-1-3. Chez les traités à la dose 0.4 g /l

Le poids corporel des rats traités à la dose 0.4 g /l augmente progressivement au cours des semaines mais une diminution a été remarquée lors de la première et la sixième semaine du traitement (Tableau 9, figure 10).

Tableau 9 : Variation du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.4 g /l pendant six semaines du traitement (M± SD, n = 5).

Semaines Lots	0	1	2	3	4	5	6
1	61.1	58.4	59.1	72.6	103	128.9	**120.8**
2	40.4	40.3	44	50.2	71.6	103.1	**109.6**
3	85.6	78.8	97.2	114.1	148	166	**148.8**
4	86.2	76.8	84.1	101.4	122	153	**150**
5	68.2	68.5	81.6	89.5	120	137	**121.4**
M ± SD	**68.30 ± 14.08**	**64.56 ± 12.17**	**73.20 ± 17.32**	**85.56 ± 19.33** s_2-s_3**	**112.92 ± 20.50** s_3-s_4***	**137.60 ± 17.52** s_4-s_5**	**130.12 ± 15.42**

*: Le seuil de signification.

s_2-s_3** : Différence très significative du poids corporel entre la deuxième et la troisième semaine du traitement ($p = 0.0056$, $p < 0.01$).

s_3-s_4*** : Différence hautement significative du poids corporel entre la troisième et la quatrième semaine du traitement ($p = 0.00051$, $p < 0.001$).

s_4-s_5** : Différence très significative du poids corporel entre la quatrième et la cinquième semaine du traitement ($p = 0.0013$, $p < 0.01$).

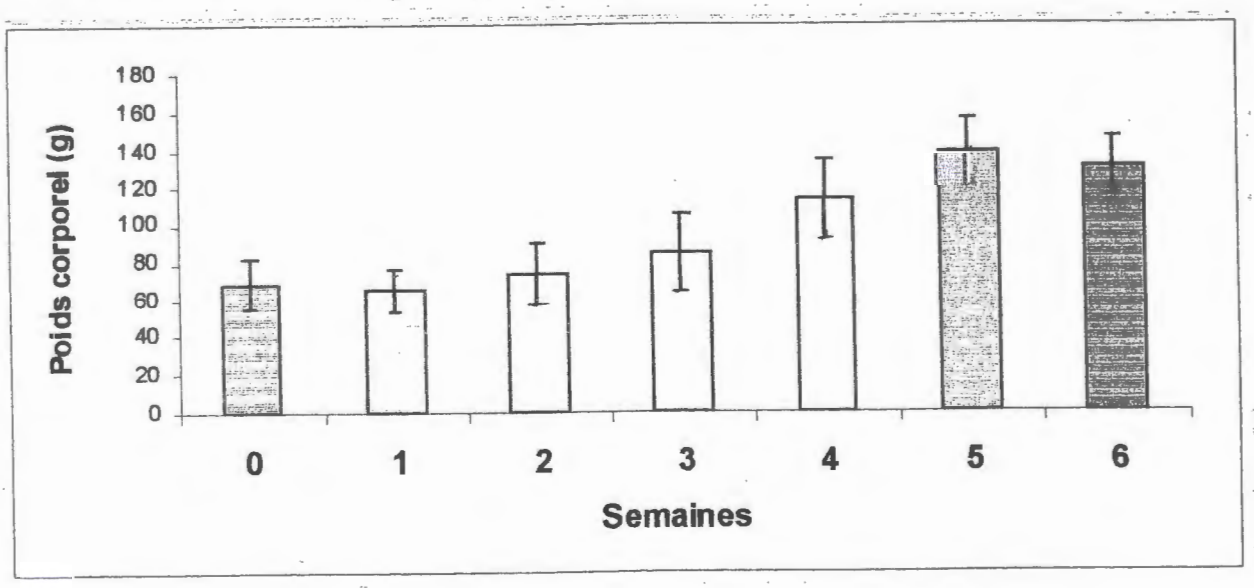

Figure 10 : Evolution du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.4 g /l pendant six semaines du traitement.

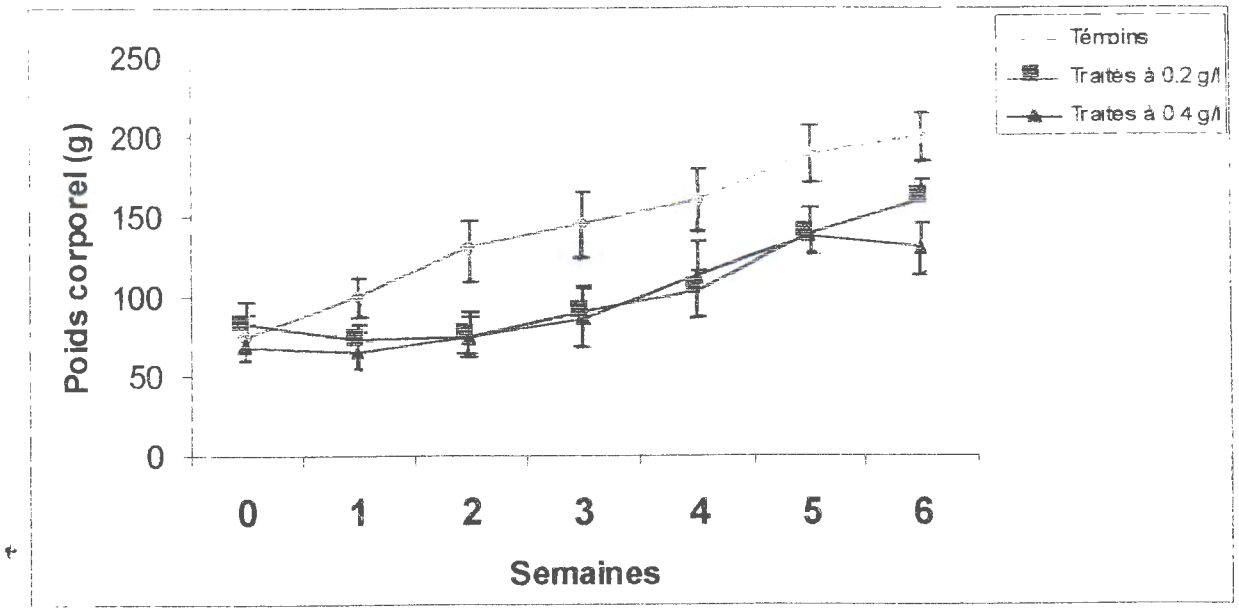

Figure 11 : Evolution du poids corporel (g) chez les témoins et les traités aux doses 0.2 et 0.4 g/l pendant six semaines.

II-1-2.Variation de la concentration des paramètres biochimiques

II-1-2-1.La glycémie

Nous avons constaté une diminution de la glycémie chez les rats traités à la dose 0,2 g /l ($t = 3.3743$, $p = 0.0025$, $p < 0.01$), ainsi que chez les rats traités à la dose 0,4 g /l ($t = 6.6026$, $p = 0.00001$, $p < 0.001$) par rapport aux témoins. Le test « t » de Student révèle qu'il existe une différences significative entre les rats traités aux deux doses ($t = 3.3648$, $p = 0.0025$, $p < 0.01$). (Tableau 10, figure12).

Tableau 10 : Variation de la concentration de la glycémie (g /l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M ± SD, n = 5).

Echantillons	Témoins	Traités 1 : 0.2 g /l	Traités 2 : 0.4 g/l
1	1.82	1.82	1.54
2	2.17	1.99	1.71
3	2.03	1.73	1.40
4	2.27	2.01	1.31
5	1.80	1.56	1.78
M± SD	2.02 ± 0.21	1.82 ± 0.19 a**	1.55 ± 0.20 b*** c**

* : Le seuil de signification.

a** : Différence très significative entre les témoins et les traités à 0.2 g /l.

b*** : Différence hautement significative entre les témoins et les traités à 0.4 g /l.

c** : Différence très significative entre les traités aux doses 0.2 et 0.4 g /l.

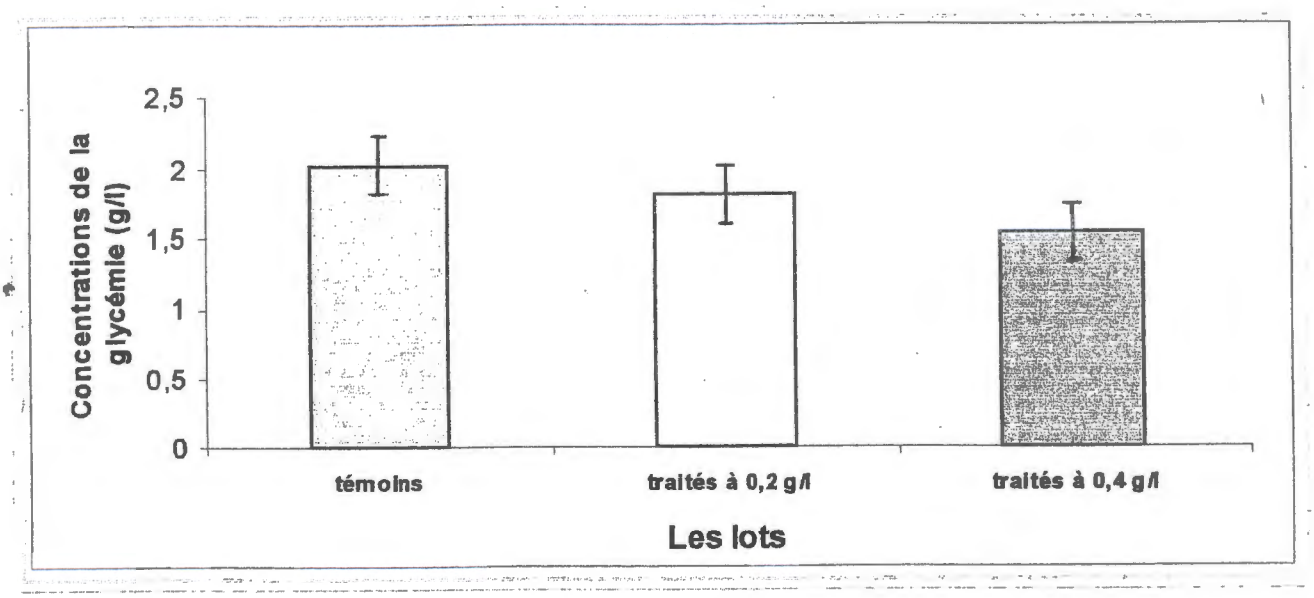

Figure 12 : Concentration de la glycémie (g /l) chez les témoins et les traités.

II-1-2-2.Le cholestérol

La concentration du cholestérol augmente d'une manière très significative chez les traités à 0,4 g /l ($t = -4.6478$, $p = 0.0016$, $p < 0.05$) par rapport aux témoins, alors qu'elle est hautement significative entre les deux traités ($t = -5.05784$, $p = 0.0009$, $p < 0.001$), par contre, on ne note aucune différence significative entre les témoins et les traités à 0,2 g /l; (Tableau 11, figure 13).

Tableau 11 : Variation de la concentration du cholestérol (g /l) chez les témoins et les traités pendant six semaines du traitement (M±SD, n = 5).

Echantillons	Témoins	Traités 1 : 0.2 g /l	Traités 2 : 0.4 g /l
1	0.98	0.93	1.12
2	0.98	0.98	1.27
3	0.93	0.91	1.53
4	0.85	0.92	1.25
5	0.98	0.92	1.23
M ± SD	0.94 ± 0.06	0.94 ± 0.03	1.28 ± 0.15 b** c***

* : Le seuil de signification.

b** : Différence très significative entre les témoins et les traités à 0.4 g /l.

c*** : Différence hautement significative entre les traités aux doses 0.2 g /l et à 0.4 g /l.

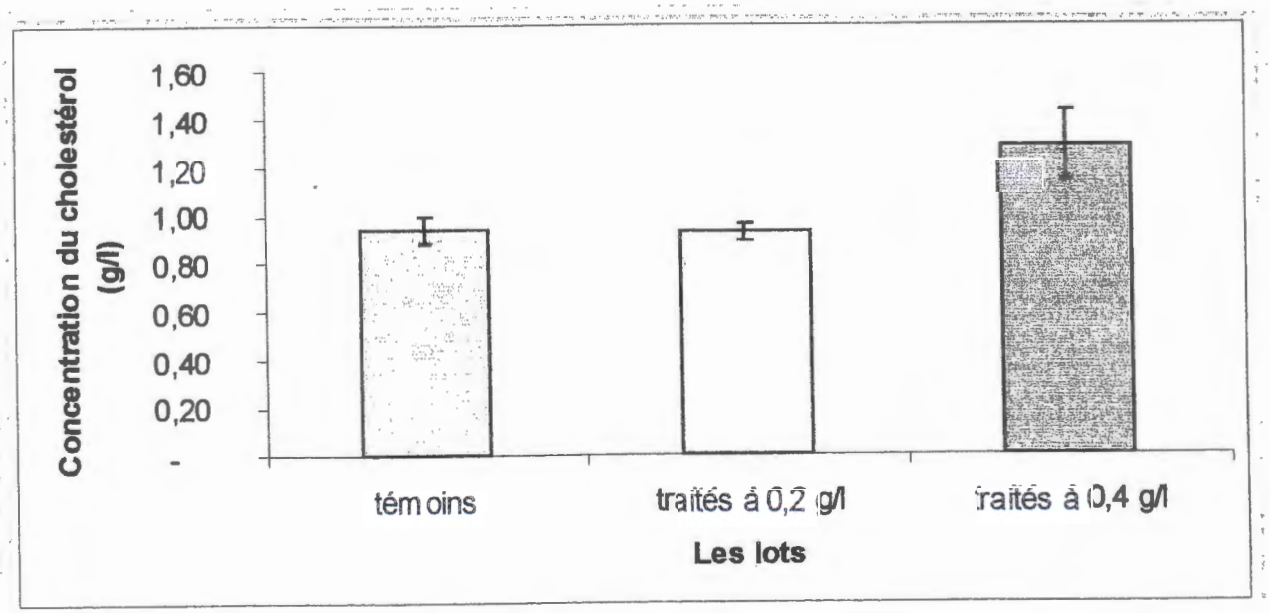

Figure 13 : Concentration du cholestérol (g /l) chez les témoins et les traités.

II-1-2-3.Les triglycérides

Les résultats, obtenus, révèlent qu'il y a une légère diminution de la concentration des triglycérides chez les deux traités par rapport aux témoins sans qu'il ait de différences significative (Tableau 12, figure14).

Tableau 12 : Variation de la concentration des triglycérides (g /l) chez les témoins et traités pendant six semaines de traitement (M ± SD, n = 5).

Echantillons	Témoins	Traités 1 : 0.2 g /l	Traités 2 : 0.4 g /l
1	0.80	0.89	0.54
2	0.83	0.80	0.98
3	0.75	0.81	0.78
4	1.07	0.80	0.90
5	0.86	0.78	0.94
M± SD	0.86 ± 0.12	0.82 ± 0.04	0.83 ± 0.18

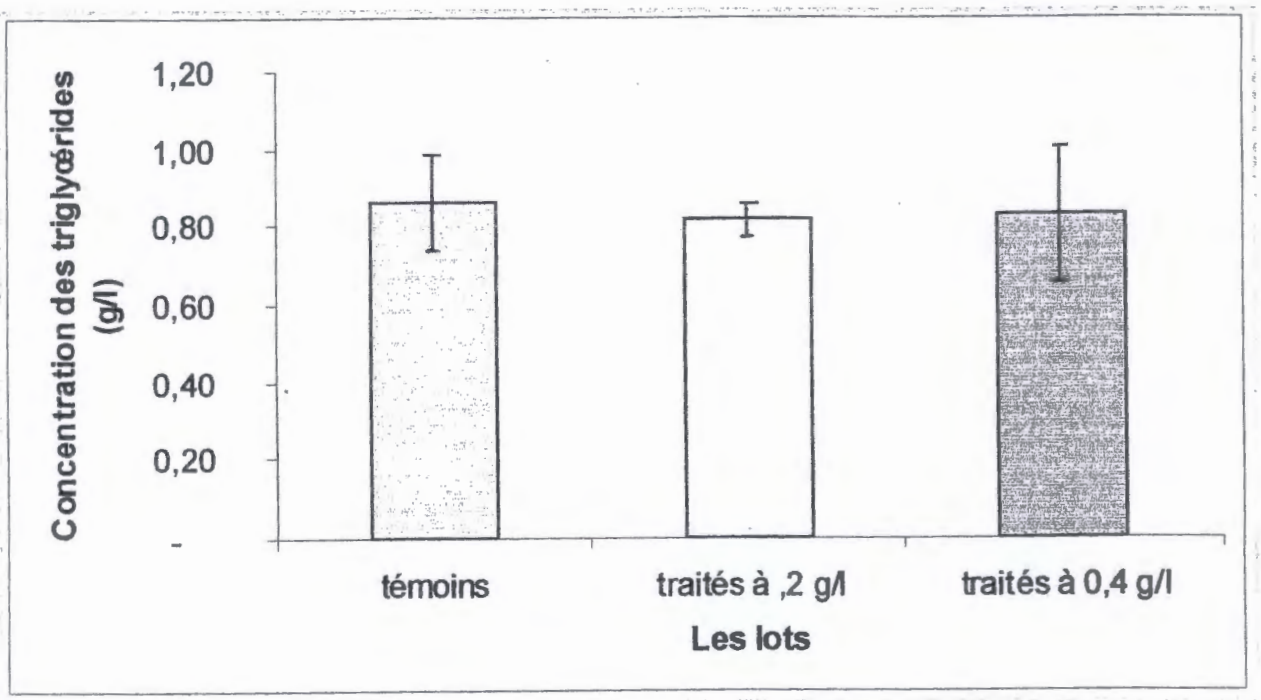

Figure 14 : Concentration des triglycérides (g/l) chez les témoins et les traités.

II-1-2-4.Les protéines totales

La concentration des protéines totales augmente chez les traités à 0.2 g/l d'une manière hautement significative ($t = -7.69763$, $p = 0.0000$, $p < 0.001$) ainsi que chez les traités à 0.4 g/l ($t = -39.7534$, $p = 0.0000$, $p < 0.001$), et ce par rapport aux témoins. Le test « t » de Student révèle un effet dose dépendant ($t = -14.5053$, $p = 0.0000$, $p < 0.001$) (Tableau 13, figure 15)

Tableau 13 : Variation de la concentration des protéines totales (g /l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M ± SD, n = 5).

Echantillons	Témoins	Traités 1 : 0.2 g /l	Traités 2 : 0.4 g /l
1	81.90	76.20	125.60
2	95.50	78.80	109.50
3	92.62	109.20	124.40
4	96.40	122.10	111.60
5	96.70	109.40	98.90
M ± SD	92.62 ± 6.21	99.14 ± 20.45 a***	113.98 ± 11.12 b*** c***

* : Le seuil de signification.

a*** : Différence hautement significative entre les témoins et les traités à 0.2 g /l.

b*** : Différence hautement significative entre les témoins et les traités à 0.4 g /l.

c*** : Différence hautement significative entre les traités aux doses 0.2 et 0.4 g /l.

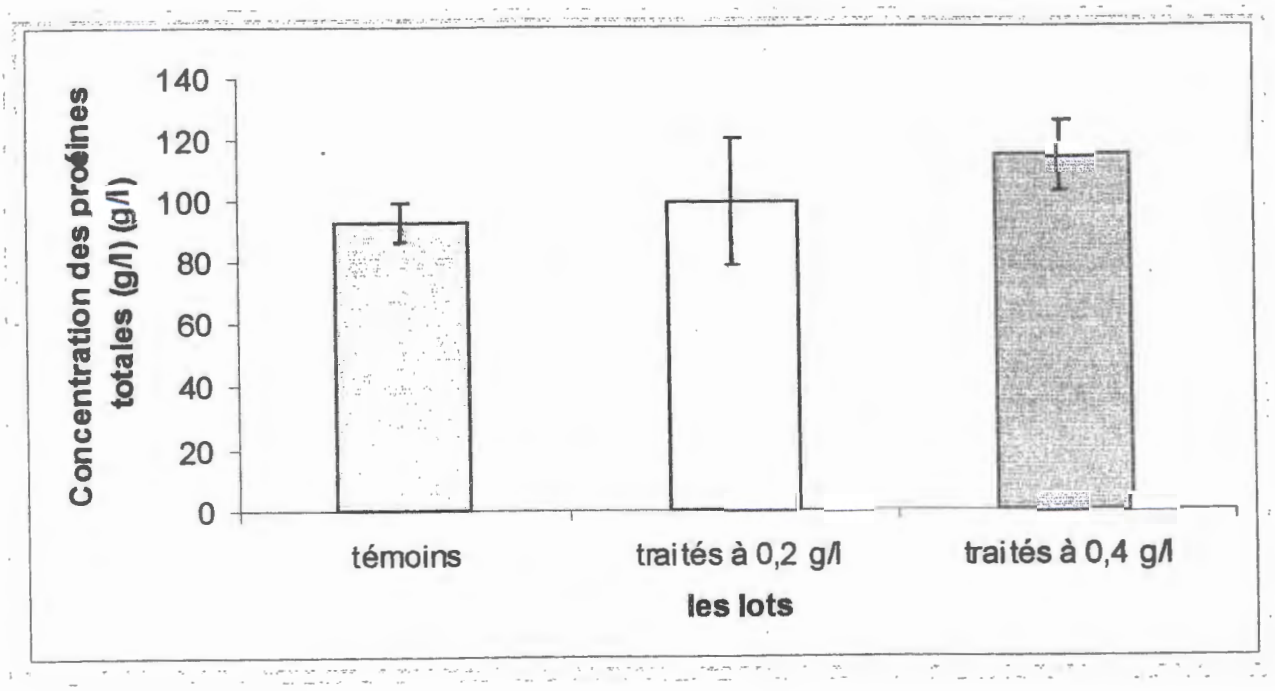

Figure 15 : Concentration des protéines totales (g /l) chez les témoins et les traités.

II-1-2-5.L'albumine

Les résultats obtenus montrent que la concentration d'albumine est diminuée d'une manière hautement significative chez les traités à0.2 g/l ($t = 7.0061$, $p = 0.0000$, $p < 0.001$), ainsi que chez les traités à 0.4 g/l ($t = 7.2794$, $p = 0.0000$, $p < 0.001$) par rapport aux témoins, alors qu'aucune différence significative n'a été signalé entre les deux traités (Tableau 14, figure16).

Tableau 14 : Variation de la concentration de l'albumine (g /l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M ± SD, n = 5).

Echantillons	Témoins	Traités 1 : 0.2 g /l	Traités 2 : 0.4 g/l
1	31.52	37.12	32.80
2	36.30	37.01	34.90
3	37.90	35.61	37.40
4	44.28	38.20	36.98
5	41.85	35.19	38.90
M ± SD	38.37 ± 4.96	36.63 ± 1.22 a***	36.20 ± 2.38 b***

* : Le seuil de signification.

a*** : Différences hautement significative entre les témoins et les traités à 0.2 g /l

b*** : Différence hautement significative entre les témoins et les traités à 0.4 g /l

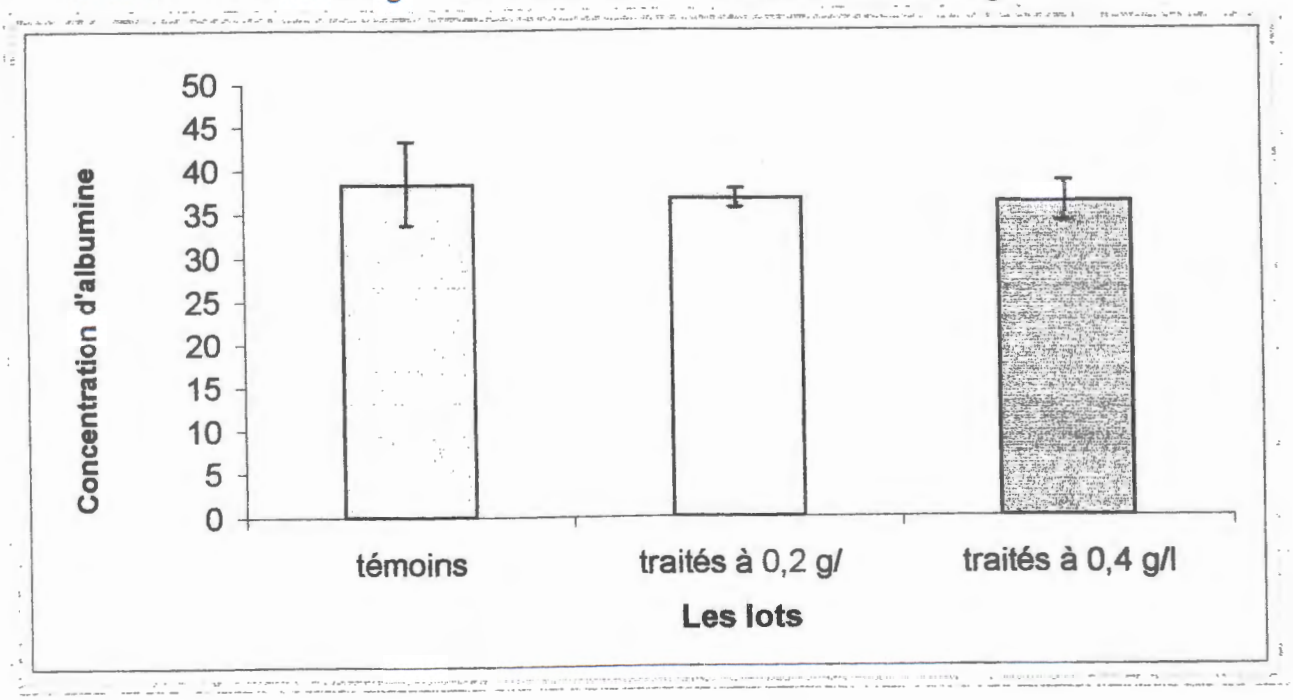

Figure 16 : Concentration d'albumine (g /l) chez les témoins et les traités.

II-1-2-6.La bilirubine

Une diminution hautement significative a été démontrée chez les traités à 0,4 g /l par rapport aux témoins ($t = 14.62086$, $p = 0.0000$, $p < 0.001$) et aux traités à 0,2 g /l ($t = 12.89031$, $p = 0.0000$, $p < 0.001$), alors qu'aucune différence significative n' a été notée entre les traités à 0.2 g /l et les témoins (Tableau 15, figure17).

Tableau 15 : Variation de la concentration de la bilirubine (g /l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M ± SD, n = 5).

Echantillons	Témoins	Traités 1 : 0.2 g /l	Traités 2 : 0.4 g /l
1	5.28	4.73	4.19
2	5.55	5.39	3.62
3	5.28	6.21	3.31
4	6.80	4.73	3.20
5	5.15	6.21	4.05
M ± SD	5.61 ± 0.68	5.45 ± 0.74	3.67 ± 0.44 b*** c***

* : Le seuil de signification.

b*** : différences hautement significative entre les témoins et les traités à 0.4 g /l.

c*** : Différence hautement significative entre les traités aux doses 0.2 g /l et à 0.4 g /l.

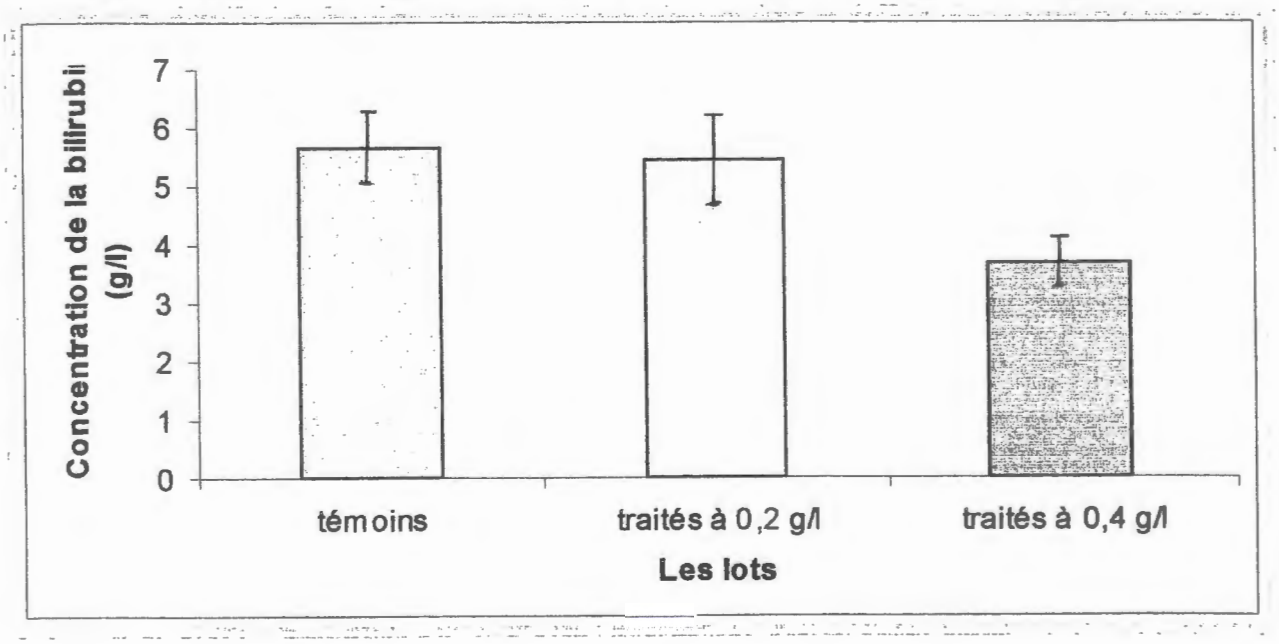

Figure 17 : Concentration de la bilirubine (g /l) chez tes témoins et les traités.

ChAPI RE III

Discussion

III- Discussion

Le prélèvement hebdomadaire du poids corporel a révélé une augmentation progressive du poids corporel des rats témoins durant les six semaines, ce qui montre une croissance normale des rats, alors qu'on enregistre une diminution du poids des rats traités à la dose 0.2 g /l lors de la première semaine et chez les rats traités à la dose 0.4 g /l pendant la première et la sixièmes semaine.

La diminution du poids lors de la première semaine du traitement chez les deux traités est due à l'introduction du Cadmium qui affecte la physiologie de l'organisme puis les rats reprennent leurs poids, ce n'est que les rats traités à la dose la plus élevé que leur poids chute durant la sixième semaine, cette chute peut être expliquer par l'effet toxique que peut entraîner le Cadmium en perturbant le métabolisme des rats. En effet Frank, 1992 rapporte que la diminution du poids corporel est un indice simple, mais sensible, d'effets toxiques.

En ce qui concerne l'analyse biochimique du sérum, cette dernière révèle une hypoglycémie chez les deux lots traités par rapport aux témoins, ceci est du à un défaut de glycogénolyse. Par ailleurs, il a été démontré que le Cadmium provoque une hypoglycémie avec une destruction des hépatocytes (Catilina et mariotti, 2002), ainsi que Fowler, 1992 rapporte que l'exposition au Cadmium entraîne un trouble fonctionnel de la réabsorption des protéines de bas poids moléculaires, d'ions comme Ca^{+2} et de petite molécules comme le glucose et les aminoacides, qui sont normalement présents dans le filtrats glomérulaire.

Nous avant signalé une augmentation des protéines totales chez les deux lots traités par rapport aux témoins avec un effet dose dépendant, cette élévation peut être expliquer par l'augmentation de la synthèse des protéines extra hépatique, telles que les immunoglobulines et la métallothionéine cette dernière est synthétisée dans le fois, le rein, le poumon, et l'intestin lors d'une exposition au Cadmium (Bernard et Lauwerys, 1991).

Quand au dosage de l'albumine, ce dernier à révélé une diminution du taux de l'albumine chez les deux lots traités, cette protéine est exclusivement synthétisée au niveau du foie, diminue lors des atteintes hépatiques (Guilhermino *et al.* 1998). Il est intéressant de signaler que le taux d'albumine diminue en cas d'une atteinte rénale (néphrite, néphrose) et il est connu que le Cadmium entraîne une néphrotoxicité (Fowler, 1992), en affectant les cellules des tubules proximaux (Frank, 1992).

Le dosage de la bilirubine a montré une diminution de celle-ci chez les rats traités aux deux doses, puisque la bilirubine provient de la dégradation de l'hémoglobine et de globules rouges, sa chute chez les rats traités est expliquée par l'anémie hypochrome et microcytaire que entraîne le Cadmium (Gaultier, 1969 ; Kazantzis, 1986 ; Fucikova *et al.*, 1995), cette anémie est due à l'inhibition du transport du Fer au niveau des cellules synthétisant l'hémoglobine par le Cadmium (Kazantzis, 19986) car les ions Cd^{+2} entrent en compétition avec les ions $Fe^{+é}$ sur les sites de fixation au niveau de l'hème (Gaultier, 1969).

Les résultats montrent une augmentation du taux de cholestérol chez les rats traités, la majeur partie du cholestérol est synthétisée à partir de l'acétyl-COA, cette synthèse est signalée au niveau de la plupart des tissus, mais elle est nettement plus importante dans le foie, l'intestin et les glandes endocrines productrices d'hormones stéroïdes (Radouane-Salah, 2001). Par ailleurs, Zimmerman, 1982 rapporte que les modifications quantitatives et qualitatives des lipides plasmatiques sont observées dans la plupart des hépatopathies.

Nous avons enregistré une diminution du taux des triglycérides chez les rats traités par rapport aux témoins, ceci peut être expliqué par le blocage de la libération des triglycérides hépatique dans le plasma, donc d'une accumulation des triglycérides dans le foie qui est un indice d'hépatotoxicité (Zimmerman, 1982).

Associant aux modifications des paramètres biochimiques investigués, l'augmentation des enzymes sériques TGO, TGP et phosphatase alcaline (Chaalal *et al.* 2005), on peut conclure que le Cadmium entraîne une insuffisance hépatocellulaire.

10 Conclusion

Références

Allain C. C . 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* 20. 470.

Article de wikipédia: Encyclopédie libre.2006.

Bach J. F., Imbert J. C., Jasmin C., Nenard J & Neveux J. Y. 1991. Encyclopédie Medico chirurgicale. Tome: 1, 2.

Balistreri W. F & Shaw L. M. 1987. Liver function. *In*: Tietz N.W. edit Fundamentals of chemical chemistry. 3e édition. Philadelphie, PA: WB Saunders Co: 729-761.

Barlow S. M & Sullivan F. M. 1982. Reproductive hazards of industrial chemicals. Londres. *Academic press*. PP., 136-177.

Bastarache E. 2003. Substitution de matériaux céramiques complexes. Communication personnelle du professeur Alfred Bernard, professeur UCL. Directeur de recherche FNRS, aux employés de chez Saft-France.

Bernard A & Lauwerys R. R. 1991. Changes and mechanisms in toxic nephropathies. *CRIT. REV. TOXICOL.* 21. 373-405.

Bernes J. M. 1960. Modern trends in occupational Health-London-Butter Words and Co: 20-32.

Boudene C. 2005. Les effets nocifs du Cadmium. Intoxications et Infections alimentaires; Forum nutrition de Doctissimo.

Boisset M. 1996. Plomb, Cadmium et Mercure dans l'alimentation, évaluation et gestion du risque. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Technique et Documentation. ISBN: 2-7430-0085-6. P.125.

Bucolo G & David. 1973. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin. Chem.*, 19, 476.

Burrin J. M & Price C. P. 1985. Measurement of blood glucose. *Ann. Clin. Biochem*, 22, 327.

Campbell T.C., Chen J., Liu C., Li J & Parpia B. 1990. Non association of aflatoxin with primary liver cancer in a cross-sectional ecological survey in the people's Republic of China. Cancer *Res*, 50, 6882-6893.

Carlson L. A & Friberg L. 1957. The distribution of Cadmium in blood after repeated exposure. Scand *J. Clin and Lab Invest*. 9, 1.

Catilina P & Roure-Mariotti M. C. 2002. Médecine et risque au travail. Guide du médecin en milieu de travail. Masson, Paris. N° 2. 225-83699. P 404.

Caujolle F., Oustrin J., Silve & Many G.1971. Fixation et circulation entero-hépatique du Cadmium. *Europ. J. Toxicol*. 4, 310.

Chaalal F., Gueham A & Halim M. 2005. Contribution à l'étude de l'effet de l'intoxication subchronique par le Cadmium sur quelques paramètres biochimiques liés à la fonction hépatique et rénale chez les rats Wistar. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme des études supérieures en biologie. Option Biochimie. Université de Jijel

Cherian M. G., Goyer R. A & Delaquorriere - Richardson L. 1976. Cadmium metallothionein induced nephropathy. *Toxicol .Appl. Pharmacol*. 38, 399.

Colucci A. V., Winge D & Krasno J. 1975. Cadmium accumulation in rat liver. *Arch. Environ. Health*. 30, 153.

Commission of the European communities-criteria (dose/effect relationships) for cadmium. 1979. Oxford pergamon press, P 202.

Cook M. E. 1994. Cadmium pigments: when should I use them? Inorganic pigments environmental issues and technological opportunities, Industrial Inorganic Chemicals Group, Royal Society of Chemistry, London, January 12.

De Koning H. W. 1973. Lead and Cadmium contamination immediately surrounding the surrette Battery Company plant, Springhill, Nova Scotia. Report N° EPS 5-AP-73-13, Direction générale de la lutte contre la pollution de l'air, Environnement Canada, Ottawa, août.

Derache R. 1986. Toxicologie et sécurité. Techniques et documentation Ed Lavoisier. 393 P.

Doumas B. 1971. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green, *Clin Chem. Acta.* 31, 87.

Doumas B. T & Biggs H. G. 1972. Determination of serum albumin, *Standard Methods of Clinical chemistry,* (Acad. Press N. Y), 7, 175.

Drupt F. 1974. Dosage de l'albumine sérique par le vert de bromocrésol, *Pharm. Biol.* 9, 777.

Dudley R., Svobada D & Klassen C. 1982. Acute exposure to Cadmium causes sever liver injury in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 65: 302-313.

Fleischer M. 1974. Environmental impact of Cadmium: a review by the panel on hazardous trace substances. *Environ. Health perspect*, 7: 253.

Fielder R. I. 1983. Cadmium and its compounds toxicity review 7.londres. *Health and Safety* Executive. P., 88.

Fowler B. A ., Jones H.S., Brown H. N & Haseaman J. K. 1975. The morphology effect of chronic Cadmium administration on the renal vasculature, the morphology effects of rats given lox and normal Calcium diets. *Toxicol, Appl, Pharmacol,* 34, 233.

Fowler B. A. 1992. Mechanisms of kidney cell injury. From metals. *Environ. Health. Perspect.* 100, 57-63.

Fox M. R. S. 1979. Nutritional influences on metal toxicity: Cadmium as a model toxic element. *Environ. Health Perspect.* 29, 95.

Frank C. 1992. Toxicologie: données générale, procédure d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Ed (3) MASSON. Paris pp 305-306.

Friberg L. 1957. Deposition and distribution of Cadmium in men in chronic Cadmium poisoning. *Arch. Ind. Health*, 15, 27.

Friberg L., Piscator M., Nordberg G. F & Kjellstrom T. 1974. Cadmium in the environment. 2ème édition. *CRC press*, Cleveland, OH.

Friberg L., Nordberg G. F & Youk V. B.1979. Hand book on the toxicology of metals. Amestrdam, Elsevier. PP., 355-3.

Fucikova A., Slamova A., Szakova J., Gilbulkaj & Heger J. 1995. The influence of dietary Cadmium on Haematology parameters and phagocytic activity of leucocytes in rats-Zivocina Vyroba, 15-18.

Grant G. H., Silverman L. M & Christenson R. H. 1987. Amino Acids and proteins. *In*: Tietz N. W. édition. Fundamentals of clinical chemistry, 3ème édition Philadelphie, PA: WB Saunders., 328: 330.

Gaultier R. 1969. Toxicologie industrielle médicamenteuse et agricole. Paris.

Greiling H & Gressner A. M. 1995. Chemie und pathobiochimie. éds. Lehrbuch der klinischen 3ème édition. Stuttgart, New York: Schattawer.

Guilhermino L., Soares A., Carvalho P & Lopes M. 1998. Effects of Cadmium and parathion exposure on hemologie blood biochemistry of adult male rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 60, 52-59.

Hagan J. M. 1959. Apraisol of the safety of chemicals in food, drudges end cosmetics. Assoc food and drug officials of ASA, 17-25.

Hagvender J. M & Furon D. 1981. Toxicologie et hygiène industrielles. Paris. Technique et documentation. Lavoisier. PP., 213-251.

Hamladji R. M. 1990. Précis de sémiologie. Codification: 30 1 2584, 194

Haverdova J. K., Cikrt M & Tichy M. 1974. Binding of Cadmium and Mercury in the rat bile: studies using gel filtration. *Acta pharmacol. Toxicol.*,34, 246.

Henke G., Sachs H. W & Bohn G. 1970. Cadmium -Bestimmungen in leber und Nieren Von Kinder und Jugendlichen durch Neutronen aktivierungs- Analyse. *Arch. Toxicol.*, 26: 8.

Henry R. J., Cannon D. C & Winkelman J. W. 1974."Clinical Chemistry, principles and Techniques", Harper & Row 2nd Ed.

Hiatt V., & Huff J. E. 1975. The environmental impact of Cadmium: an overview. Int. J. Environ. Stud., 7: 277.

INERIS (Institut nationale de l'environnement Industriel et des risques). **2005**. Cadmium et ses Dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Version 2-3 février.

Katsonis F. N et Klaassen C. D. 1978. The relation ship of metallothionein to the toxicity of Cadmium after prolonged oral administration to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 39.

Kazantzis J. 1986. Cadmium sources exposure and possible carcinogenicity. *INT*, agency, Res, cancer, *Sci pu* BL, 71, 93-101.

Lauwerys R. R. 1990. Cadmium. Toxicology industrielle et intoxications professionnelles. Paris, Masson, PP 136-149.

Lauwerys R. 2000. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Ed: (4) MASSON. Paris. PP.

Lemaire-Gony S. 1993. Etude expérimentale de l'action du Cadmium sur les Juveniles (Cevilles et Anguillette) de l'anguille européenne. *Anguilla anguilla.* Laboratoire de Biologie Marine. Université de Perpignan, France.

Lenntech.. 2003. Traitement de l'eau et de métaux lourds.

Lewis G. P., Jusko W. J & Coughlin L. J. 1972. Cadmium accumulation in man: influence of smoking, occupation, alcholic habit and disease. *J. Chron. Dis.* 25, 717.

Lucis D. J., Lynk M. E & Lucis R. 1969. Turnover of Cadmium 109 in rats, *Arch. Environ. Health.* 18, 307.

Lymburner D. B. 1974. Environmental contaminants inventory study N° 2. The production, use and distribution of Cadmium in Canada. Report series N°. 39, centre canadien des eaux intérieures, Direction des eaux intérieures, Ottawa.

Marshall W. J. 1989. Illustrated Text book of clinical chemistry. 3ème edition. Londres: Gower Medical publishing, 207-218.

Miquel G. 2001. Effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. Office parlementale d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Rapport 261. Senat.

Morrow H. 1996. "Questioning the Need to Develop Alternatives for Cadmium coatings", proceeding of 2nd Annual Cadmium alternatives conference, National Defence centre for Environnemental Excellence, Johnstown, Pennsylvania, USA, May 13-15.

Morrow H & Keating J. 1997. " Over view paper for OECD work shop on the Effective collection and Recycling of Nickel-Cadmium Batteries", OECD work shop on the effective collection and Recycling of Nickel-Cadmium Batteries, Lyon, France, September 23-25, proceeding to be published by OECD, Paris, France.

Nägele U., Hagele E. O., Sauer G., Wiedermann E., Lehmann P., Wahlefeld A. W & Gruber W. 1984. Reagent for the enzymatic Determination of serum Total Triglycerides with improved Lipolytic Efficiency *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 22, 165.

Naito H. K. 1989. Triglycerides in clinical chemistry: theory, analysis and correlation, second edition by Kaplan L. A et Pesce A. J. (Mosey ed. USA), 997.

Naito H. K. 2003. Coronary Artery Disease and Disorders of lipid Metabolism. Clinical Chemistry: theory, analysis. Correlation, 4ème ed., Kaplan L. A., Pexe A. J., Kazmierczak S. C.(Mosby, Inc. Eds. St Louis USA).

NCEP (National Cholesterol Education Program). 2001. Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program. JAMA, 285, 2486.

Nordberg G. F., Piscator M & Nordberg M. 1971. On the distribution of Cadmium in blood. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 30, 289.

Nordberg G. F et Nishiyama K. 1972. Whole- body and hair retention of Cadmium in mice . *Arch. Environ. Health.* 24, 209.

Nordberg G. F. 1974. Health hazards of environmental Cadmium pollution. Ambio. 3, 55.

Nordberg G. F., Goyer R & Nordberg M. 1975. Comparative toxicity of Cadmium-metallothionein and chloride on mouse Kidney. *Arch. Pathol.* 99, 192.

PAN (programme d'action nationale). 2002. Programme d'action nationale du Canada pour la protection du milieu marin contre la pollution due aux activités terrestres.

Radouane-Salah S. 2001. Exploration biologique de la fonction hépatique. Mémoire de fin d'études supérieures. Option : Biochimie, Faculté de science, Département des sciences de la nature. Université Montouri-Constantine PP.

Rjanna M., Hobsom M & Resse J. 1984. Chronic hepatic and renal toxicity by Cadmium in rats. *Drug. Chem. Toxicol.*, 7, 229-241.

Rapport APCD. 1976. Direction générale de lutte contre la pollution de l'air, Ottawa, juin. Environnement Canada. National inventory of sources and emissions of Cadmium (1972).

Shaikh Z. A & Lucis O. J. 1972 a. Biological differences in Cadmium and zinc turnover. *Arch. Environ. Health.* 24, 410.

Shaikh Z. A & Lucis O. J. 1972 b. Cadmium and Zinc binding in mammalian liver and kidneys. *Arch. Environ. Health.* 24, 419.

Sherwin J. E & Overnolte R. 1984. Bilirubin in clinical Chemistry. Theory, Analysis and correlation, Kaplan L. A, Pesce A. J. (Eds) C. V. Kosby, 1241.

Scherwin J. E. 2003. Liver function. *Clinical Chemistry*: Theory, Analysis, correlation, 4ème Ed., Kaplan L. A., Pesce A. J., Kazmierczak S. C., (Mosby Inc. eds St Louis USA), 492.

Shigematsu I., Kitamarn S., Takeuchi J., Mimowa M., Nagai M., Usui T & Fukushima M. 1982. A retrospective mortality study on Cadmium -exposed populations in Japan. In: third international Cadmium conference, Miami D. Wilson and R. A. Volpe Eds, 115-11.

Silbernagl S et Despopoulos A. 1992. Atlas de proche de physiologie, Atlas commenté de physiologie humaine pour étudiants et praticiens. Edition française. P: 216, 217.

Shoderet M. 1988. Pharmacologie, Edition Slakkine, PP. 34.

Suzuki Y., Morita I., Yaman Y & Murota S. 1989. Cadmium stimulates prostaglandine E2 production and bone resorption in cultured fetal mouse calvaria. *Bio Chem. Biophys. Res. Commun.*, 158: 508-513.

Theocharis S., Margeli A., Fasistsas C., Loizidou M & Deliconstantinos G. 1991. Acute exposure to Cadmium causes time-dependent liver injusy in rats. *Comp Bio Chem Phisiol.*, 99C: 127-130.

Tietz N. W. 1986. Text book of Clinical Chemistry. W. B. Saunders, 1388.

Tietz N. W. 1995. Clinical guide to laboratory tests, 3eme Ed, (W. B. Saunders eds. Philadelphia USA). 22-25, 130.

Tietz N. W. 1999. Text book of clinical chemistry, 3ème edition. C. A. Burtis. E R. Ashwood, W. B. Saunders. P 477-530.

Thomas L. 1992. Editeur. Lab und Diagnose. 4ème Edition. Marburg. Die Midiwinische verlags gesellschaft.

Trinder P. 1969. Determination of glucose in blood using glucose oxydase with an alternative oxygen accepter. *Ann. Clin. Biochem.* 6: 24-27.

UQAM (Université du Québec à Montréal) 2005. Science express. Le bulletin électrique de la faculté des sciences de l'UQAM. Edition du 11 avril. Volume 4, numéro 8.

Wattiaux M. A. 2006. Métabolisme des lipides chez la vache litière. L'institut Bebcock pour la recherche et le développement international du secteur litière.

Webber M. D & Singh S. S. 1999. Contamination des sols agricoles. Centre de recherche de l'Est sur les céréales et les oléagneux (CRECO). Canada, chapitre 9.

Weichselbaum T. E., Amer *J. Clin. Path.,* 16: 40.

Weil J. H. 2001. Biochimie générale. Dunod, Paris. N° 210 00 55 739. P: 191.

Wisniewska-Knypl J. M., Jablonska J & Myslak Z. 1971. Binding of Cadmium on metallothionein in man: an analysis of a fatal poisoning by Cadmium iodide. *Arch. Toxicol.* 28, 46.

Zimmerman H. J. 1982. Chemical hepatic injury an its detection. Toxicology of the liver. Eds: G. L. Plaa and W. R. Hewitt. New York: Raven Press.

Présenté par :

- **LAOUICI Souhila**
- **LAKRIOUI Lynda**
- **NIMOUR Fatma Zohra**

Résumé :

Ce travail porte sur le retentissement de l'effet toxique du Cadmium sur la fonction hépatique.

Les rats exposés au Cadmium à deux doses différentes pendant une période de six semaines ont montré une diminution du poids corporel pendant la première semaine chez les deux lots traités et une autre chute du poids chez les lots traités à la dose la plus élevée.

Le Cadmium entraîne une augmentation du taux des protéines totales et du cholestérol et une diminution du taux des triglycérides, de la glycémie, de l'albumine et de la bilirubine chez les rats traités aux deux doses

Abstract :

The am work carries on evolution of the poisoning effect of the Cadmium on the hepatic function.

Rats exposed to the Cadmium to two different doses during a period of six weeks showed a decrease of the body weight during the first week at the two shares treated and another fall of the weight at the share treated to the most elevated dose.

The Cadmium drags an increase of the rate of the total proteins and cholesterol and a reduction of the rate of triglycerides, glycemia, the albumin and the bilirubine at the two rats treated to the two doses.

الملخص :

هدا العمل تناول تقدير التأثير السمي للكادميوم على الوظيفة الكبدية.

الفئران المعرضة لجرعتين مختلفتين من الكادميوم مدة ستة أسابيع، بينت انخفاض في الوزن خلال الأسبوع الأول عند المجموعتين المعالجتين، و انخفاض آخر في الوزن عند الفئران المعالجة بالجرعة المرتفعة.

الكادميوم أدى إلى زيادة في نسبة البر وتينات الكلية و الكولسترول، و انخفاض في نسبة الغليسريدات الثلاثية، نسبة السكر في الدم، الألبومين و البيليروبين عند الفئران المعالجة بالجرعتين

Les mots clés :

Métaux lourds, Cadmium, toxicité, Glycémie, Cholestérol, Triglycérides, Protéines totales, Albumine, Bilirubine.

Promoteur :

Melle GHORAB Ismahene