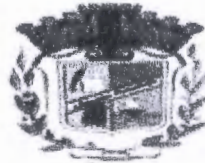


République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'Enseignement Supérieur  
Et de la Recherche Scientifique  
Université de Algiers  
Faculté des Sciences



BC.16/06

Mémoire de Fin d'Etudes

En Vue de L'obtention du Diplôme  
D'Etudes Supérieures DES  
Option : Biochimie

**Thème**

*Retentissement de l'exposition  
Subchronique au Cadmium sur le  
Métabolisme phosphocalcique chez les  
rats Albinos de souche Wistar  
(Ratus ratus)*

Présenté Devant le Jury :

Président : KRIKA ABDERREZAK

Examineur : LAIB ELSSAID

Encadreur : Ghorab Ismahane

Présenté par

BOUKADOUM RAZIKA

BOUMEZBER FAYZA

BOUFERROUM SAIDA

2005-2006

## REMERCIEMENT

*Tout d'abord nous remercions, le dieu, qui a donné du courage et de la volonté d'avoir réussi dans nos études.*

*Nous tenons à remercier toute personne qui a contribué de loin ou du près à la réalisation de ce mémoire, plus particulièrement :*

*Notre encadreur M<sup>lle</sup> Ghorab Ismahene, qui nous a encadrés et soutenus par ses efforts, ses encouragements et sa gentillesse durant la préparation du travail.*

*Au membres de laboratoire central de Tacher qui nous ont aidés réaliser les dosages biochimiques sans oublier les personnels du laboratoire de biologie de l'Université de Jijel.*

*Enfin notre respect à tous les enseignants de la faculté des sciences de l'Université de Jijel.*

*Razika, Saida, Fayza*

# Liste des tableaux

*Tableau N°*

*page*

## *Partie bibliographique*

**Tab.I : principaux caractéristique physique du Cadmium ..... 4**

## *Partie pratique*

**Tab.II composition des réactifs du Calcium ..... 22**

**Tab. III: dosage du calcium ..... 23**

**Tab IV dosage du Phosphate ..... 24**

**Tab V : dosage du Magnésium ..... 26**

**Tab: VI composition des réactifs du PTH..... 28**

**Tab VII : Evolution du poids corporal (g) chez les témoins pendant six semaines  
(M±SD, n = 5)..... 30**

**Tab VIII : Evolution du poids corporal (g) chez les traités à la dose 0.2g/l pendant  
six semaines de traitement (M±SD, n = 5). ..... 31**

**Tab IX : Evolution du poids corporal (g) chez les traités par la dose 0.4g/l  
pendant six semaines de traitement (M±SD, n = 5)..... 32**

<b>Tab X : variation de la concentration du calcium (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M±SD, n= 5).....</b>	<b>34</b>
<b>Tab XI: variation de la concentration du phosphore (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M±SD, n= 5).....</b>	<b>35</b>
<b>Tab XII : variation de la concentration du Magnésium (mg/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M±SD, n= 5).....</b>	<b>36</b>
<b>Tab XIII : variation de la concentration du PTH (pg/ml) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M±SD, n= 5)....</b>	<b>38</b>

# Liste des figures

Figure N°

page

- Fig 1 : prélèvement du sang à partir du sinus rétro-orbital de l'œil.....21
- Fig 2: Evolution du poids corporal (g) chez les trois lots témoins et traités pendant six semaines( $M \pm SD, n=5$ )..... 33
- Fig 3 : Evolution de la concentration du Calcium (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD, n = 5$ )... ..34
- Fig 4 : Evolution de la concentration du Phosphore (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD, n = 5$ )..... 36
- Fig 5 : Evolution de la concentration du Magnésium (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD, n = 5$ ).....37
- Fig 6 : Evolution de la concentration du PTH (pg/ml) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD, n = 5$ )..... 38

---



---

Introduction .....	1
--------------------	---

---

*Partie théorique*

---

**CHAPITRE I : TOXICOLOGIE**

I. Toxicologie.....	2
I.1. Définition .....	2
I.1.1. La toxicité aiguë .....	2
I.1.2. La toxicité subaiguë.....	2
I.1.3. La toxicité chronique.....	2
I.2. Le Cadmium .....	2
I.2.1. Présentation.....	2
I.2.2. Obtention et préparation du Cadmium.....	3
I.2.3. Propriétés.....	3
I.2.3.1. Propriétés physiques .....	3
I.2.3.2 Propriétés chimiques .....	4
I.2.4. Utilisation .....	5
I.2.5. Répartition dans l'environnement .....	5
I.2.5.1. Dans le sol .....	5
I.2.5.2. Dans l'air .....	6
I.2.5.3. Dans l'eau .....	6
I.2.5.4. Dans l'alimentation.....	6
I.2.6. Le métabolisme du cadmium .....	7
I.2.6.1. Absorption .....	7
I.2.6.2. Répartition dans l'organisme .....	8
I.2.6.3. Elimination .....	8
I.2.7. Toxicité du cadmium .....	8
I.2.7. 1. Toxicité aiguë .....	8
a. Atteinte pulmonaire.....	8
b. Troubles digestif .....	9
c. Autres troubles .....	9
I.2.7.2. Toxicité chronique .....	9
a. Atteintes rénales.....	9
b. Atteintes pulmonaires .....	10
c. Atteintes osseuses .....	10
d. Atteintes cardio-vasculaires .....	10
e. Autres atteintes .....	11
I.2.7.3 Génotoxicité et mutagénéicité .....	11
I.2.7.4 Cancérogénèse.....	11
I.2.7.5 L'effet sur la reproduction.....	12
CHAPITRE II : METABOMISME PHOSPHCALCIQUE	
II-1. Le rôle du Calcium du Phosphate.....	13
II-1-1. Rôle du Calcium .....	13

II-1-2. Rôle de phosphate .....	13
II- 2. Réparation du calcium du phosphate .....	13
II- 2 – Le calcium .....	13
II-2-2. Le phosphate .....	14
II-3. Besoin en calcium et phosphate.....	14
II- 3-1. Besoin en calcium .....	14
II-3-2. Besoin en phosphate.....	14
II-4. Absorption du calcium et du phosphate .....	14
II-5- Calcium et phosphatémie.....	15
* II-6. OS et métabolisme phosphocalcique.....	15
II-7. L'élimination .....	16
II-8. La régulation hormonale et vitaminique de l'homéostasie phosphocalcique.....	16
II-8-1- la parathormone .....	16
II-8-2. La calcitonine .....	17
II-8-3. Diverses hormones participant également à la régulation du métabolisme phosphocalcique .....	17
II-8-4. La vitamine D ou vitamine antirachitique .....	18
II- 9- Troubles de métabolisme phospho-calcique .....	18

---

*Partie pratique*

---

**CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES**

I- 1-Matériel et méthodes.....	20
I.1. Entretien des animaux .....	20
I.2. Préparation du traitement .....	20
I.3. Traitement des animaux .....	20
I.4. Observation systématique pendant l'essai .....	21
I.5. Prélèvement du sang .....	21
I.6. les dosages biochimiques .....	22
I.6.1. Dosage de du calcium .....	22
I.6.1.1. Principe .....	22
I.6.1.2. composition des réactifs.....	22
I.6.1.3. Préparation de réactifs et stabilité.....	22
I.6.1.4. Echantillons.....	22

I .6.1.5. Mode opératoire.....	23
I .6.1.6. Calcul.....	23
I.6.2. Dosage du phosphate .....	23
I.6.2.1. Principe .....	23
I.6.2.2. composition des réactifs.....	24
I .6.2.3. Préparation de réactif.....	24
I .6.2.4. Echantillons.....	24
I .6.2.5. Mode opératoire.....	24
I .6.2.6. Calcul.....	25
I.6.3. Dosage du Magnésium.....	25
I.6.3.1. Principe .....	25
I.6.3.2. composition des réactifs.....	25
I .6.3.3. Préparation de réactif du travail et stabilité.....	25
I .6.3.4. Echantillons.....	26
I .6.3.5. Mode opératoire .....	26
I .6.1.6. Calcul.....	26
I-6-4- Dosage du PTH .....	26
I-6-4-1-Principe .....	27
I-6-4-2-Réactifs composition et concentration.....	28
I-6-4-3-Mode Opération.....	28
I-6-4-4-Calcul des résultats.....	28
I-7-l'analyse statistique.....	29
 <b>CHAPITRE II : RESULTATS</b>	
II-1- Evolution pondérale des animaux .....	30
II-1-1-chez les témoins .....	30
II-1-2-chez les traités à la dose 0.2g/l.....	31
II-1-3-les traités à la dose 0.4g/l.....	31
II-2-varation des paramètres biochimiques chez les trois groupes de rats.....	33
II-2-1-Le calcium .....	33
II-2-2-Le Phosphate .....	35
II-2-3-Le Magnésium .....	36
II-2-4-PTH.....	37
 <b>CHAPITRE III : Discussion</b>	
III- Discussion.....	39
Conclusion et perspective.....	41
Résumé	
Références bibliographiques	



## Introduction

L'organisme humain entretient un échange continu avec son milieu par un ensemble de réactions qui contribuent à maintenir un équilibre qualifié de dynamique. Par ailleurs, le développement <sup>de la</sup> technologie a favorisé la pollution de l'environnement suite à l'apparition des industries comme, l'énergie nucléaire, l'industrie chimique et minière (Barbera *et al.*, 1993).

Les pollutions engendrées par la présence de métaux en quantités importantes dans les eaux souterraines sont dues généralement aux activités industrielles par rejets d'effluents et lessivage des produits stockés sur le sol (Desbordes, 2000). Les métaux de l'environnement les plus importants à prendre en considération sur le plan toxicologique sont les métaux lourds (Goodman et Gilman, 1998). Certains métaux lourds tel que le Plomb, le Mercure et le Cadmium ont une large gamme de toxicité, ils peuvent atteindre le sang, les reins, le foie, le système respiratoire et le système nerveux, leurs effets toxiques sont liés à la durée de l'exposition, à la présence et à la concentration du métal (Boisset et Narbonne, 1996).

Le Cadmium se trouve principalement associé aux minerais de Plomb et de Zinc, et se trouve près des mines et des fonderies de ces métaux, sa production est considérablement amplifiée ces dernières années (Boisset et Narbone, 1996).

Cependant, le Cadmium est <sup>un</sup> des métaux ~~lourds~~ qui menacent la santé humaine, il peut atteindre le sang, le foie, le rein, le système cardiovasculaire, l'os et le système respiratoire (Boisset et Narboue ), 1996).

Compte tenu de cette très grande diversité d'effets toxiques du Cadmium, nous nous sommes intéressés dans la présente étude aux dosages biochimiques et hormonaux liés au métabolisme phosphocalcique (Calcium, Phosphore, PTH et Magnésium) et ce dans le sérum des rats témoins et traités au Chlorure de Cadmium.

# *Partie théorique*

# Chapitre I

*Toxicologie*

**I. Toxicologie****I.1. Définition**

La toxicologie peut être définie comme l'étude de la nature et du mécanisme de la toxicité des substances sur des organismes vivants ou sur d'autres systèmes biologiques

L'évaluation du risque toxique lié aux produits chimiques, aux polluants de l'environnement et à d'autres substances représente un élément important dans la protection de la santé (Frank, 1992).

La toxicité est la capacité inhérente à une substance de produire des effets délétères sur l'organisme (Lauwerys, 1982). Généralement il existe trois formes de toxicité :

**I.1.1. La toxicité aiguë**

Toxicité qui se manifeste rapidement après la consommation, elle résulte d'une exposition de courte durée et d'une absorption rapide du toxique à une dose unique ou multiple sur une période ne dépassant pas 24 heures (Lauwerys, 1982) .

**I.1.2. La toxicité subaiguë**

Dans ce cas, des expositions fréquentes ou répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines sont nécessaires avant que des symptômes n'apparaissent (Lauwerys, 1982).

**I.1.3. La 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 de plusieurs doses de la substance à tester pendant une période de temps longue (Derache, 1986).

**I.2. Le Cadmium****I.2.1. Présentation**

Le Cadmium est un métal lourd, blanc argenté, légèrement bleuté (Frank, 1992) ; ductile, malléable (Lauwerys, 2000), métal mou, peu oxydable à l'air, qui

se volatilise facilement. C'est un sous-produit de la métallurgie du Zinc et du Plomb ( Testud, 1992).

### **I.2.2. Obtention et préparation du Cadmium**

Découvert en 1817 par le pharmacien "Friedrich Stromeyer", le Cadmium a été obtenu comme sous produit dans le raffinage des minerais de Zinc. Industriellement, le Cadmium est préparé par précipitation par le Zinc ou par électrolyse (Friberg *et al.*, 1979).

### **I.2.3. Propriétés**

#### **I.2.3.1. Propriétés physiques**

Malgré une tension de vapeur faible, il émet des vapeurs bien au-dessous de son point d'ébullition et même à l'état solide (dans l'air, la vapeur de Cadmium se transforme rapidement en oxyde). Il est insoluble dans l'eau et les solvants usuels (Peltier *et al.*, 1979).

L'oxyde, qui existe sous deux formes aux propriétés très voisines (poudre amorphe incolore au cristaux rouges ou bruns) est presque insoluble dans l'eau, la soude et la potasse, mais soluble dans les acides et dans l'ammoniaque (formation d'un sel complexe). Il est également soluble dans l'éthanol et l'acétone. (Haguenoer et Furon, 1981).

Le Chlorure, le Nitrate et le Sulfate, qui se présentent sous forme de cristaux incolores, sont très solubles dans l'eau, les acides dilués et l'ammoniaque. Le Chlorure et le Nitrate sont aussi très soluble dans l'éthanol (Seiler et Sigel, 1987) le Sulfure existe sous deux formes cristallines, dont la coloration (de jaune citron à rouge) dépend des conditions de préparation et de la dimension des particules. C'est l'un des Sulfures les plus insolubles dans l'eau (Kirk-Othmer, 1978).

Il est décomposé par les acides concentrés avec libération de Sulfure d'hydrogène, mais est insoluble dans l'ammoniaque (sax, 1986).

Les caractéristiques physiques du Cadmium et de ses principaux composés minéraux sont indiqués dans le tableau I.

Tableau I: principales caractéristiques physiques du Cadmium : (Sax, 1986)

	Cadmium Cd	Oxyde Cdo	Chlorure Cdcl <sub>2</sub>	Nitrate Hydraté Cd (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	Sulfate Hydraté 3cd so <sub>4</sub> .8H <sub>2</sub> O	Sulfate Cds
Numéros CAS	7440-43-9	1306-19-0	10108-64 -2	10325-94-7	10124 -36- 4	1306-23- 6
Masse molaire	112541	128,41	183,32	308,48	769.53	144,47
Point de fusion	321 C°	Infusible	568 C°	59 C°	80 C°	1750 C°
Point d'ébullition à la pression atmosphérique	765 C°	(a)900-1000 C°* (b) sublimation :1559 C°	960 C°	132 C°		Sublim- ation : 980 C° Dans N <sub>2</sub>
Densité (D <sub>4</sub> <sup>20</sup> )	8,64	(a) 6,95 (b) 8,15	4,05	2,45	3,09	4,82
Densité de vapeur (air=1)	3,9	8,65				
Tension de Vapeur	0.0028 pa à 157C° 0.184 Kpa à 400 C° 2.13 Kpa à 500 C°	0 ,13kpa à 1000 C°	0,4k pa à 400 C°, 82,4 kpa à 952 C°			
Hydrosolubilité à 20 C° ( pour100ml	Insoluble	Insoluble	140g	150g	113g	0,13 mg

(a) Poudre amorphe ;                      (b) Cristaux                      ;                      \* Avec décomposition

### I.2.3.2 Propriétés chimiques

A température ordinaire et à sec, le Cadmium n'est pas attaqué par l'Oxygène ; il s'oxyde lentement en présence d'humidité (Kirk-Othmer, 1978).

Chauffé à des températures élevées, il brûle en émettant des vapeurs jauneroûgeâtre d'oxyde de Cadmium (Sax, 1986).

Le Cadmium est facilement attaqué par les acides même les plus faibles, comme par exemple les acides organiques présents dans les substances alimentaires (Pascal, 1962). Il se dissout lentement dans les acides chlorhydrique et sulfurique dilués, avec dégagement d'hydrogène. Avec l'acide nitrique dilué, il se forme des oxydes d'azote (Friberg *et al.*, 1979). Sous forme finement divisée, le Cadmium

peut réagir vivement avec divers produits :oxydants puissants, Soufre, Cérium, Sélénium, Tellure, sulfate de sodium...etc (Peltier *et al.*, 1979).

Le Cadmium et ses composés catalysent un grand nombre de réaction en chimie organique, en particulier des réactions de polymérisation (Kirk-Othmer, 1978).

Le nitrate de cadmium est un oxydant puissant qui peut réagir réellement avec les substances organiques facilement combustibles et les produits réducteurs (Pascal, 1962).

#### **I.2.4. Utilisation**

Les usages du Cadmium et de ses composés sont sévèrement règlementés vu leurs effets nocifs sur l'homme et sur l'environnement (Haguenoer et Furon, 1981). Le Cadmium est utilisé pour faire des revêtements anticorrosion, par dépôt électrolytique ou par trempage, des batteries, des batteries d'accumulateurs et des piles électriques (Bismuth, 2000). Electrode négative dans les accumulateurs rechargeables Nickel-Cadmium ou Argent- Cadmium (Friberg et Nordberg, 1979); il entre dans la composition d'alliages, pour la fabrication de roulements à billes, de câbles, de fusible, de fils et de bâtons de soudure, de semi-conducteurs, de cellules photoélectriques;son oxyde et ses sels sont employés comme pigments (Bismuth, 2000) pour peintures, plastiques, encres, émaux (Sulfure, sulfosélénium) (Sax, 1986) et comme stabilisants de matières plastique (Bismuth, 2000).

#### **I.2.5.Répartition dans l'environnement**

##### **I.2.5.1. Dans le sol**

Le Cadmium est longuement distribué dans le sol, et il est très mobile;il se trouve naturellement associé au Zinc, Plomb, et Cuivre (Kerboua, 2003),le Cadmium est présent dans le sol à une concentration généralement inférieure à 1 ppm et le plus souvent comprise entre 0.15 et 0.2 ppm (Derache, 1986), elle peut atteindre 800 ppm dans les exploitations minières (Kerboua, 2003). Le Cadmium est présent comme contaminant dans les engrais phosphatés, et dans les boues

d'incinérateurs, parfois utilisées comme engrais (Lauwerys, 2000), des matériaux plastiques stabilisés au stéarate de cadmium, ainsi que de différents accessoires automobiles (pneus, pare-chocs, ... etc ) (Bismuth, 2000). Le sol peut être contaminé aussi par les rejets d'ateliers de galvanoplastie (Bismuth, 2000).

### **I.2.5.2. Dans l'air**

La présence du Cadmium dans l'air est pratiquement limitée aux zones industrielles, à proximité des usines en manipulant, mais à Paris et dans les grandes villes Française, ou Américaines, il en trouve quelques nanogrammes au plus par mètre cube d'air (Derache, 1986). L'inhalation d'air contaminé par le cadmium peut avoir de graves répercussions sur la santé de l'homme (Lévesque, 1978), aussi, bien que, comme dans le cas du Plomb, le pourcentage d'absorption par voie pulmonaire soit supérieur à celui de la voie digestive (Derache, 1986).

L'apport aérien peut être considéré comme négligeable, Une exception a été signalée celles des fumeurs. En effet il est estimé que le tabac d'une cigarette contient 1.5 à 2 µg de cadmium dont 70 % environ passent dans la fumée, de ce fait la cadmiémie des fumeurs est plus élevée que celle des non-fumeurs (Derache, 1986).

### **I.2.5.3. Dans l'eau**

L'homme peut absorber également du cadmium en buvant de l'eau contaminée. La concentration du cadmium dans l'eau varie beaucoup selon le site géographique, par exemple: la concentration de cadmium dans l'eau potable est de 1 µg/l venant à partir des industries (Mechter *et al.*, 2004).

### **I.2.5.4. Dans l'alimentation**

Avec l'alimentation, l'adulte ingère entre 4 et 80 µg de cadmium par jour (médiane: 15 µg), selon l'origine des aliments (Lauwerys, 2000).

Les céréales cultivées étaient contaminées, avec un rendement d'ailleurs plus grand dans le cas du blé et du maïs. Des légumes comme la laitue et les radis étaient également capables d'accumuler le cadmium.



La contamination facile du blé à partir de différentes dilutions de boues résiduaires contenant seulement 10 ppm de Cadmium. Ils montrèrent également que l'abaissement du pH du sol faciliterait le transfert du Cadmium dans le végétal, sans doute par augmentation de la part échangeable. Plus récemment, ils ont essayé de quantifier ce transfert sur la tomate, l'haricot et le radis. L'accumulation du Cadmium dans le végétal est un phénomène continu, sans notion de seuil, et qui est vérifié pour des concentrations dans le sol aussi faibles que 0.03 ppm (Derache, 1986). La contamination de la viande par le Cadmium est relativement faible, ce métal ne s'accumulant pas dans les muscles. Il n'est pas surprenant de trouver dans l'inventaire de la qualité des valeurs moyennes inférieures à 50 µg/kg pour les viandes de bœuf, de veau, de mouton et de porc alors que la volaille (canard, pintade, dinde) présentent des valeurs moyennes un peu supérieures à 100 µg/kg (Vos *et al.*, 1986).

## **I.2.6. Le métabolisme du Cadmium**

### **I.2.6.1. Absorption**

Plusieurs études effectuées sur l'homme ont montré que l'intestin absorbe de 4 à 7 % d'une dose unique de Cadmium ingérée (Somers *et al.*, 1968; Méranger, 1970). Le Cadmium est absorbé par les voies respiratoires et digestive (Lauwerys, 2000). Le taux d'absorption du Cadmium ingéré est cependant, plus faible que celui du Cadmium déposé dans les voies respiratoires (25 à 50% pour les fumées d'oxyde de cadmium) (Bernard *et al.*, 1949). L'absorption des vapeurs et des fumées de Cadmium est principalement respiratoire; celle des poussières l'est partiellement. L'absorption percutanée est toujours très faible. L'absorption digestive est la principale voie d'entrée du Cadmium environnemental, elle joue également un rôle notable chez les travailleurs exposés à des poussières, le Cadmium fixé sur les protéines des aliments est mal absorbé (Bismuth, 2000), divers facteurs (âge, sexe, déficience en fer, en Calcium) peuvent influencer l'absorption intestinale du Cadmium. L'absorption gastro-intestinale semble ainsi plus importante chez la femme que chez l'homme (Lauwerys, 2000).

### **I.2.6.2. Répartition dans l'organisme**

Le Cadmium est un toxique systémique cumulatif (Testud, 1992); sa demi vie biologique dépasse 15 ans (Lauwerys, 2000). Il s'accumule surtout dans le cortex du rein et dans le foie; le pancréas, la thyroïde, la vésicule biliaire et les testicules peuvent aussi en contenir des concentrations assez élevées (Piscator et Dietary, 1985). La charge totale en Cadmium de l'organisme adulte non professionnellement exposé au Cadmium est de 10 à 50 mg, la concentration du Cadmium dans le cortex rénal a augmenté d'environ 50 fois depuis le début du siècle suite aux usages dispersifs du Cadmium qui ont entraîné une pollution progressive de l'environnement dans les pays industrialisés (Lauwerys, 2000).

Dans le sang, le Cadmium est principalement érythrocytaire. Le Cadmium plasmatique est en grande partie fixé aux protéines (Bismuth, 2000). Il est d'abord distribué au foie puis redistribué lentement vers les reins sous forme de Cadmium-métallothionéine. Après distribution approximativement 50% de la charge totale corporelle est retrouvée dans le foie et les reins (Goodman et Gilman, 1998). La métallothionéine est une protéine de faible poids moléculaire, riche en groupements sulfhydryles, pour laquelle le Cadmium a une grande affinité (Bismuth, 2000).

### **I.2.6.3. Elimination**

L'élimination du cadmium est urinaire, digestive, et accessoirement sudorale, salivaire et par phanères. L'arrêt de l'exposition est suivi d'un relargage à partir des sites tissulaires de stockage, rapide pendant les 3 à 4 premiers mois puis ensuite très lent, pendant plusieurs années ou dizaines d'années (Testud, 1992).

## **I.2.7. Toxicité du Cadmium**

### **I.2.7. 1. Toxicité aiguë**

#### **a. Atteinte pulmonaire**

Par voie respiratoire, une intoxication aiguë peut être provoquée par une brève exposition à une forte concentration de vapeur passé inaperçue des travailleurs (Clayton et Clayton, 1981). L'inhalation de fumés d'oxyde de cadmium entraîne après quelques jours de latence. l'apparition des signes

d'irritation des voies respiratoires ; douleurs rétro sternale, toux sèche, dyspnée (Chantal *et al.*, 2002) et il est signalé qu'à 15-20% de la mort survenant 1 à 3 jours après l'exposition (Lauwerys, 1982).

### **b. Troubles digestif**

L'ingestion des dérivées inorganiques du Cadmium est rapidement suivie de troubles digestifs intenses, douleurs abdominales, vomissements souvent sanglants et diarrhées (Testud, 1992). Ces derniers symptômes sont souvent accompagnés de crampes musculaires et d'une hyper-salivation. A doses élevées, les pertes digestives sont responsable d'un effet toxique du Cadmium sur les tubules rénaux, conduisent à une insuffisance rénale. Une cytolysse hépatique modérée est parfois observée. Aux doses massives, la mort peut survenir en 24 heures (Haguenoer et Furon, 1981).

### **c. Autres troubles**

Chez l'homme, les intoxication aiguës provoquent des troubles gastro-intestinaux et pulmonaires, mais chez l'animal, elles peuvent provoquer des dommages à d'autres organes : système cardio-vasculaire, reins, foie, systèmes nerveux, hématopoïétique et reproducteur (Alain, 1990).

#### **1.2.7.2. Toxicité chronique**

L'intoxication chronique professionnelle a été décrite essentiellement chez des sujets exposés à des fumées d'oxyde ou à des poussières respirables de Cadmium ou ses composés. Le Cadmium est un toxique cumulatif : l'élimination très lente du produit explique l'évolution progressive des manifestation pathologiques, même après l'arrêt de l'exposition. Les principaux organes atteints sont les reins, les poumons, et le tissu osseux (Seiler et Sigel, 1987).

#### **a. Atteintes rénales**

Le rein est l'organe le plus sensible chez l'homme. Le signe le plus précoce de l'intoxication cadmique est un dysfonctionnement des tubules proximaux, se traduisant par une élévation de l'excrétion urinaire des protéines de faible masse molaire. L'évolution de la tubulopathie proximale peut être responsable d'une

hypercalciurie , d'une glycosurie et d'une aminoacidurie , réalisant un syndrome de fanconi . Le dysfonctionnement glomérulaire est rare et généralement discret (Fielder, 1983) .

#### **b. Atteintes pulmonaires**

Elles sont caractérisées par un emphysème clinique et radiologique de type centro-lobulaire ainsi que par l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif objectivé par les explorations fonctionnelles respiratoires. Elles ont été rapportées après inhalation répétée ou prolongée de fumées d'oxyde (Niosh, 1976). Les enquêtes épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation significative de la mortalité par maladies respiratoires chez des travailleurs exposés, de façon répétée ou prolongée à de très forte concentration de fumée. Les poussières respirables sont beaucoup moins nocives à cet égard (Pujol, 1982) la survenue de cas de rhinite, d'hyposmie et de bronchite chronique est également rapportée (Niosh, 1984).

#### **c. Atteintes osseuses**

Les lésions d'ostéomalacie entraînées par les pertes rénales phosphocalciques Sont rarement décrites en cas d'exposition professionnelle. Quand elles existent, le tableau assez typique : douleurs du bassin et des membres inférieurs, avec parfois fractures spontanées. Les examens radiographiques ont mis en évidence une déminéralisation diffuse du squelette et surtout de stries localisées habituellement au bassin, col du fémur et omoplates (Haguenoer et Furon, 1981) . L'association tubulopathie et ostéomalacie sévère a été observée au Japon (maladie de Itaï-Itaï ) lors d'intoxication alimentaire provoquée par la pollution des eaux d'irrigation des cultures (Lauwerys, 1990) .

#### **d. Atteintes cardio-vasculaires**

Il a été démontré que l'exposition au Cadmium dans l'eau de boisson à des concentration comprises entre 0,1 et 0,5 mg/l pendant 6 à 18 mois peut entraîner une augmentation significative de la pression systolique chez le rat femelle (Perry *et a l.*, 1977), cependant cet effet hypertenseur n'a pu être observer que dans un nombre limité d'expérimentation (Frickehnaus *et a l.*, 1976) . Par ailleurs, il a été

démontré que le Cadmium (sous forme de chlorure) administré dans l'eau de boisson à la concentration 0,2 mg/l pendant 12 semaines, provoque une réduction significative du diamètre des artéριοles ainsi une fibrose diffuse des capillaires péri tubulaires (Fowler *et al.*, 1975). D'autres données expérimentales obtenues également chez le rat, ont permis d'établir que le Cadmium modifie les propriétés mécaniques de la paroi artérielle (Terpin *et al.*, 1980).

#### **e. Autres atteintes**

Certaines atteintes constituent davantage des signes d'exposition ou d'imprégnation, c'est le cas de la "dent jaune cadmique" qui est une coloration de l'émail des dents qui débute au collet et s'étend vers le bord libre, des troubles digestifs (Perte d'appétit, nausées ...etc) , de signes d'irritation chronique des voies aériennes supérieures (laryngite, rhinite) (Lauwerys, 1990) et aussi de l'anémie (Alain, 1990).

#### **1.2.7.3. Génotoxicité et mutagénicité**

Les composés de Cadmium induisent des coupures de monobras d'ADN mais pas de chromatides sœurs dans des cellules humaines ou de rongeurs (Boudene, 1955).

Les études cytogénétiques réalisées chez des travailleurs exposés au Cadmium ont une signification limitée par le petit nombre de sujets étudiés, l'absence de groupes témoins correctement appariés et l'exposition simultanée à d'autres métaux lourds (Zinc et Plomb notamment), elles ne permettent pas d'évaluer correctement le pouvoir génotoxique du métal chez l'homme (Iarc, 1987).

#### **1.2.7.4. Cancérogénèse**

Le Cadmium produit des tumeurs dans un certain nombre d'organes, lorsqu'il est administré à l'animal de laboratoire. Les preuves de son action cancérogène chez l'homme sont fondées principalement sur les études épidémiologiques chez les ouvriers exposés professionnellement. Ces études ont tout d'abord mis en évidence des tumeurs de poumons et de la prostate et dans une moindre mesure, des reins et de l'estomac (Goodman et Gilman, 1998).

En 1976, les experts de CIRC et les travaux du Niosh, 1976, signalaient que les enquêtes épidémiologiques disponibles suggéraient sans être concluantes, une tendance à l'augmentation de la mortalité par cancer bronchique et prostatique chez les travailleurs exposés au Cadmium (Iarc, 1987).

#### **I.2.7.5. L'effet sur la reproduction**

Le Cadmium produit des effets à tous les stades de la reproduction ; les doses actives sont souvent faibles mais varient selon la voie d'administration et le composé. Les testicules semblent être chez les mammifères les organes les plus sensibles à la toxicité du Cadmium (Fielder, 1983). La nécrose testiculaire, caractéristique courante des expositions à la nécrose testiculaire induite par le Cadmium n'a pas été observée (Goodman et Gilman, 1998).

Une étude portant sur 106 femmes exposées professionnellement au Cadmium au cours de leurs grossesses a mis en évidence une réduction du poids des enfants à la naissance, des signes de rachitisme et un retard du développement dentaire (Commission of the European communities, 1979).

# Chapitre II

*Métabolisme phosphocalcique*

## II. Métabolisme phosphocalcique

### II.1. Le rôle du Calcium <sup>et</sup> du Phosphate

#### II.1.1. Rôle du Calcium

Le Calcium est un élément chimique présent dans la nature et dans le corps humain, où il est indispensable à la solidité osseuse et au fonctionnement des cellules musculaires et nerveuses. Le Calcium est stocké dans les os qui contiennent environ 1 Kilogramme soit 99 % du calcium de l'organisme. (Dilmi-Bouras, 1998) l'ion calcium intervient :

- Dans la régulation de l'excitabilité neuro-musculaire, il s'agit de Calcium ionisé du plasma et des liquides interstitiels .
- Dans la régulation de certaines perméabilités membranaires
- Dans la coagulation du sang et dans divers processus enzymatiques (Métais *et al.*, 1985).

#### II.2. Rôle du Phosphate

Le Phosphate joue un rôle dans l'activation des molécules biochimiques (os-phosphate), la mise en réserve et les transferts d'énergie (ATP), les processus de régulation d'activités enzymatique (phosphoprotéines); il entre dans la composition de composés organiques indispensables (les phospholipides tels que lécithines sphingomyélines, les acides nucléiques, les phosphoprotéines. (Métais *et al.*, 1985).

### II. 2. Répartition du Calcium et du Phosphate

#### II. 2. Le Calcium

Le Calcium constitue l'électrolyte quantitativement le plus important de l'organisme, il représente 1.6 % de la masse corporelle, environ 99 % (0.99) du Calcium se trouve dans les os, les cartilage, les dents et seulement 1 % (0.014) dans les tissus mous et les liquides extracellulaires (Métais *et al.*, 1985). Le bilan Global du Calcium est généralement déficitaire de 20 à 50 mg par jour. Il est influencé par le niveau des apports calciques (Baillière, 1997) .



### **II.2.2. Le Phosphate**

Le Phosphate représente environ 17.75 moles, soit exprimé en Phosphore 550 g chez l'adulte ; il se répartit aussi :

- 81 % dans le squelette
- 18 % dans les autres tissus
- 1 % dans les liquides extra-cellulaires (Métais *et al.*, 1985) le bilan du Phosphore est équilibré ou s'écarte peu de la normale. (Baillière, 1997).

### **II.3. Besoin en Calcium et en Phosphate**

#### **II. 3.1. Besoin en Calcium**

♣ Les besoins en Calcium sont variables en fonction de l'âge, la femme enceinte ou la mère allaitant son nouveau-né. Or, les besoins journaliers en Calcium les plus élevés, de l'ordre de 50 à 100 mmol, soient de 2 à 4 g (Métais *et al.*, 1985). Le Calcium est apporté par l'alimentation. Le lait apporte à l'enfant des quantités suffisantes de Calcium (Métais *et al.*, 1985).

#### **II.3.2. Besoin en Phosphate**

Les besoins en Phosphate varient avec l'âge, chez l'adulte ils peuvent être évalués chaque jour à 0.5 mmol, les besoins sont supérieurs chez l'enfant et varient selon le type d'alimentation. Les aliments les plus riches sont le lait, le fromage, les viandes, les œuf, les céréales (Métais *et al.*, 1985). Le Phosphore est présent sous des formes variées : phosphates minéraux ou esters phosphates organique (Dilmi-Bouras, 1998)

### **II.4. Absorption du Calcium et du Phosphate**

L'absorption du calcium est adaptée aux besoins chez le sujet sain, elle permet d'assurer le maintien du stock de Calcium de l'organisme en dépit des teneurs variables en Calcium de la ration alimentaire (Métais *et al.*, 1985). L'absorption a lieu dans le tube digestif, principalement au niveau du duodénum, le transfert actif des ions Calcium à travers la membrane intestinale fait appel à une protéine spécifique (Calcium Binding Protein ou CBP). Par ailleurs, il existe une absorption passive, qui correspond à la diffusion des ions

Calcium à travers les cellules du tube digestif (Dilmi-Bouras, 1998)  
L'absorption du Calcium est favorisée par l'acidité gastrique qui permet la solubilisation des sels de Calcium apportés par l'alimentation et leur ionisation par contre, l'absorption du Calcium est inhibée par :

- Le pH alcalin du bol alimentaire
- Les variation du rapport Calcium Phosphate lorsque ce rapport s'écarte des valeurs optimales (Dilmi-Bouras, 1998)

L'absorption du Calcium est sous contrôle hormonal et vitaminique (Métais *et al.*, 1985). L'absorption du Phosphate répond aux mêmes influences que l'absorption du Calcium ; elle dépend surtout de l'acidité gastrique, du rapport Calcium/Phosphate et de la vitamine D (Métais *et al.*, 1985).

## **II. 5. Calcémie et phosphatémie**

Le Calcium sanguin est distribué de façon irrégulière entre le plasma et les érythrocytes. Dans le liquide interstitiel la concentration du Calcium est également plus faible que celle trouvée dans le plasma (Métais *et al.*, 1985). Le Calcium plasmatique existe sous deux formes principales mises en évidence par ultrafiltration à travers une membrane hémiperméable de collodion ou de cellophane ou encore par ultra Centrifugation. Une partie du Calcium plasmatique est diffusible et ultrafiltrable représente 50 à 58% du Calcium total. Le Calcium non ultrafiltrable dont les concentration usuelles sont situées entre 40 à 50 mg/l (Métais *et al.*, 1985).

Le Phosphate se trouve dans le sang sous différentes formes : Phosphates inorganiques qui constitue le Phosphore minéral, présent dans le plasma et les érythrocytes et les composés phosphorés organiques tels qu'oses-phosphates ou phospholipides. (Dilmi-Bouras, 1998).

## **II. 6. OS et métabolisme phosphocalcique**

Le Calcium osseux représente 99% du calcium de l'organisme, le Calcium osseux est partiellement échangeable et constitue une réserve de Calcium pour le maintien de l'homéostasie calcique. La fraction minérale de l'os est constituée

par petits cristaux hexagonaux disposés longitudinalement sur les fibres de collagène de l'os (Métais *et al.*, 1985). Les anions présents dans le tissu osseux sont des Phosphates (75%) ; des carbonates (10%) ; des citrates (2%) et des protéines (5%). le Calcium représente 27.3% des constituants minéraux de l'os, il est accompagné de Magnésium (0.43%) sous forme de Phosphate et de Carbonate, et de Sodium (3.43%) sous forme de Phosphate disodique (Métais *et al.*, 1985).

### **II.7. L'élimination**

L'élimination du Calcium est réalisée surtout par voie urinaire, la voie essentielle d'élimination du Phosphate endogène est urinaire. Le Calcium y est présent à l'état ionisé et sous forme de sels minéraux (Phosphates, oxalates, citrates sulfates) ou de complexes organiques variés (Dilmi-Bouras, 1998)

L'excrétion rénale du Calcium chez le sujet sain présente des variations individuelles et des variation quotidiennes. De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier l'excrétion rénale du Calcium, elle est influencée par l'âge, le sexe, par des facteurs métaboliques et des facteurs hormonaux (Dilmi-Bouras, 1998)

La phosphaturie varie dans des proportions importantes d'un jour à l'autre, elle est en général comprise entre 0.8 à 1.25g/l , valeurs exprimées en Phosphore. La réabsorption tubulaire maximale du Phosphate est comprise entre 2 à 6 mg de Phosphore par minute . (Métais *et al.*, 1985).

### **II.8. La régulation hormonale et vitaminique de l'homéostasie phosphocalcique**

Le maintien du Calcium plasmatique à une concentration constante et la régulation du métabolisme phosphocalcique dépendent de nombreux facteurs hormonaux (Dilmi-Bouras, 1998).

#### **II.8.1. La parathormone**

L'hormone parathyroïdienne est hypercalcémiant et hypophosphatémiant, son rôle principale est de maintenir le Calcium à une

concentration constante. L'activation est réalisée par des processus de protéolyse (Métais *et al.*, 1985). La sécrétion de la parathormone dépend uniquement de la concentration de Calcium ionisé plasmatique qui exerce un rétro-contrôle ou feed-back négatif; la phosphatémie n'a pas d'action directe. Les principaux récepteurs de la parathormone sont situés au niveau de l'os et du rein (Métais *et al.*, 1985).

- Au niveau osseux, la parathormone favorise la sortie du Calcium des mitochondries osseuses vers le cytosol et la libération du Calcium à partir de la substance osseuse
- Au niveau du rein, la parathormone diminue la réabsorption proximale du calcium mais accroît la réabsorption distale par ailleurs, la parathormone augmente l'excrétion urinaire du Phosphate par inhibition de leur réabsorption tubulaire (Métais *et al.*, 1985).

### **II.8.2. La calcitonine**

La calcitonine c'est une hormone peptidique élaborée par les cellules para folliculaires (cellules C) de la glande thyroïde

- A niveau du tissu osseux, la calcitonine favorise l'entrée du Calcium dans la mitochondrie et abaisse la concentration du Calcium cytosolique.
- Au niveau rénal, la calcitonine inhibe la réabsorption des ions Calcium et Phosphate (Métais *et al.*, 1985).

### **II-8-3. Diverses hormones participant également à la régulation du métabolisme phosphocalcique**

- les hormones sexuelles provoquent une augmentation de l'absorption intestinale du Calcium.
- le cortisol possède une action anti-vitamine D au niveau de l'intestin.
- L'hormone de croissance favorise la formation du cartilage et facilite l'ossification (Métais *et al.*, 1985).

#### II.8.4. La vitamine D ou vitamine antirachitique

La vitamine D naturelle est la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol, le cholécalciférol est d'origine endogène et se forme par photosynthèse cutanée ; dans la peau le 7-déhydro-cholestérol sous l'action des rayonnements ultra-violettes présents dans le rayonnement solaire, donne naissance à la vitamine D<sub>3</sub>, la vitamine D possède aussi une origine exogène, car elle est en partie apportée par l'alimentation: le jaune d'œuf, la margarine, les foies et les huiles de poisson. (Métais *et al.*, 1985). La vitamine D<sub>3</sub> n'est activée que si elle subit une double hydroxylation, au niveau du réticulum endoplasmique de la cellule hépatique et aux mitochondries de la cellule rénale (Métais *et al.*, 1985).

- Au niveau de l'intestin, la vitamine D<sub>3</sub> stimule l'absorption active du Calcium, et possède une action identique sur celle des Phosphates.
- Au niveau de l'os, le 1 $\alpha$ , 25-dihydroxy-cholécalciférol favorise la minéralisation du tissu ostéoïde et des chondrocytes de la plaque épiphysaire, en provoquant une ostéolyse accrue de l'os ancien qui libère du Calcium disponible pour la minéralisation de l'os nouveau
- Une augmentation de l'absorption intestinale des Phosphates (Métais *et al.*, 1985).

#### II. 9. Troubles de métabolisme phospho-calcique

Principaux troubles :

- Hyperphosphatémie, L'élévation plasmatique du Phosphore est caractéristique de l'insuffisance rénale celle-ci est certainement primordiale dans les variations très rapides constatées, Ainsi l'élévation de la phosphorémie est rendue responsable de l'abaissement de la fraction ionisée du Calcium plasmatique et ce contrairement à l'augmentation de sécrétion de la parathormone (Revillard *et al.*, 1978)
- Le trouble d'absorption digestive de Calcium est un élément très important du déséquilibre phospho-calcique, il est connu depuis déjà



longtemps, ainsi que la relative inefficacité de la vitamine D pour le combattre (Revillard *et al.*, 1978)

- Trouble du métabolisme de la vitamine D, son importance est considérable (Revillard, 1978).
- Hyperparathyroïdie, Elle était connue avant les possibilités de dosages radio-immunologies (Revillard *et al.*, 1978)
- Manifestation osseuses, Elle sont surtout connues et objectivées depuis les données de la biopsie osseuse quantitative. Les constatations comportent l'association d'une raréfaction osseuse progressive traduite par une diminution de la masse osseuse, des signes d'ostéomalacie souvent considérable avec un ralentissement de la croissance osseuse (Revillard *et al.*, 1978)
- Calcification métastatique celles-ci sont essentiellement observées chez les sujets hémodialysés. Elles dépendent de l'élévation du produit Ca-P qui dépasse les limites de solubilité entraînant des précipitations dans certains territoires (Revillard *et al.*, 1978)

# *Partie pratique*

# Chapitre I

*Matériel et Méthodes*



## I. Matériel et méthodes

### I.1. Entretien des animaux

Nous avons utilisé dans notre étude quinze (15) rats Albinos de souche *Wistar (Ratus ratus)* comme modèle expérimental, de poids corporel compris entre 35.5 et 112.6 g les quinze rats ont été répartis en trois cages en plastique, où ils reçoivent de la nourriture en forme de croquettes et de l'eau librement, les cages ont été nettoyées chaque jour avec renouvellement de la litière, les rats ont été marqués sur la queue à l'aide d'un marqueur et ceci dans le but de repérer chaque rat dans chaque lot à fin de les mieux suivre. L'animalerie est maintenue à une température comprise entre 22°C et 25°C, et un photopériodisme de 12 heures obscurité, et 12 heures lumière. L'aération de l'animalerie est assurée par deux extracteurs.

### I.2. Préparation du traitement

Nous avons utilisés le "Chlorure du Cadmium" à deux doses différentes. 0.2 g/l et 0.4 g/l comme traitement, qui ont été choisies selon la bibliographie (Fowler *et al.*, 1975 ; Rjanna *et al.*, 1984). Le traitement a été obtenu par la dissolution des quantités déjà pesées (0.2 et 0.4g) du Chlorure de Cadmium dans un litre de l'eau potable .

### I.3. Traitement des animaux

Les quinze (15) rats ont été répartis en trois (03) lots à raison de :

- Le premier lots : contient cinq (05) rats recevant quotidiennement de la nourriture et de l'eau potable, et servent comme témoins.
- Le second lot : contient cinq rats (05), recevant le même régime alimentaire que les témoins et de l'eau traitée à la dose 0.2 g/l
- Troisième lots : contient cinq rats (05), recevant de l'eau traitée à la dose 0.4 g/l.

Le traitement à été étalé sur six (06) semaine (42jours), du 24/04/2006 jusqu'au 05/06/2006.

**I.4. Observation systématique pendant l'essai**

Le suivi du poids corporel a été effectué par la pesée hebdomadaire des rats de chaque lots

**I.5. Prélèvement du sang**

Le prélèvement du sang a été effectué à partir du sinus rétro-orbital de l'œil de rat, à l'aide d'un micro-capillaire appelé "hémostate" (Fig01). Ce prélèvement a été réalisé sur des tubes contenant de l'héparine, ensuite le sang récolté a été centrifugé à 3500 tours /min, pendant trois (03) minutes



**Figure 01 : prélèvement du sang à partir du sinus rétro-orbital de l'œil.**

**I.6. les dosages biochimiques****I.6.1. Dosage du Calcium**

Selon Stern et Lewis, 1957.

**I.6.1.1. Principe**

Le Calcium forme avec le complexant crésol phtaléine en milieu alcalin un composé coloré en violet dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en Calcium.

**I.6.1.2. composition des réactifs**

Tableau II : composition des réactifs du Calcium

<b>réactif 1</b> solution tampon	tampon Alcalin 2- Amino-2-méthyl 1-propanol	500 mmol/l
<b>réactif 2</b> solution chromogène	complexant crésol phtaléine hydrory 8 quinoléines	0.062 mmol/l 69 mmol /l
<b>réactif 3</b> standard	Standard calcium	10 mg / dl 100 mg/l 2.5 mmol/l

**I .6.1.3. Préparation de réactifs et stabilité**

Mélanger 1 volume de réactifs1 avec 1 volume de réactif 2 stabilité :

4 heures à 20-25°C

20 heures à 2-3 °C

**I .6.1.4. Echantillons**

Sérum non hémolysé, plasma recueilli sur héparine

## I.6.1.5. Mode opératoire

Tableau III : dosage du calcium

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	20 ml	--
Echantillon	--	--	20 ml
Mélangé réactif	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger et après cinq (05) minutes d'incubation à 37°C, la densité optique (D.O) du calcium est lue à l'aide du spectrophotomètre, et selon les paramètres suivants :

Longueur d'onde	570 nm
Température	20-25°C
Cuve	1Cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

## I.6.1.6. Calcul

$$\frac{\text{D.O. Echantillon}}{\text{D.O. Standard}} \times n \quad (\text{D.O Densité Optique})$$

$n$  = Valeur du standard

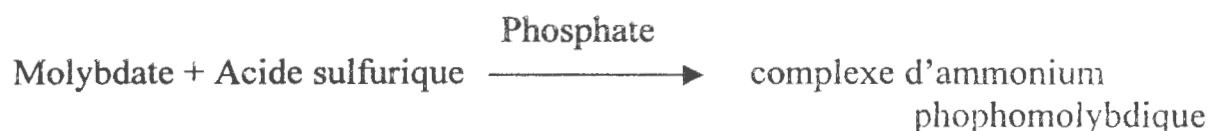
$$= 100 \text{ mg/l}$$

## I.6.1. Dosage du Phosphate

Selon : Daly et Ertingshausen, 1972; Endres et rude, 2001.

## I.6.1.1. Principe

Le Phosphate inorganique est dosé suivant la réaction :



**I.6.1.2. composition des réactifs****Réactif : R**

Acide sulfurique	210 m mol/l
Molybdate d'ammonium	650 m mol/l

**Standard : Std**

Phosphore	50 mg/l
-----------	---------

**I.6.1.3. Préparation de réactif**

Le réactif est prêt à l'emploi

**I.6.1.4. Echantillons**

Sérum non hémolysé, Plasma recueilli sur héparine

**I.6.1.5. Mode opératoire**

**Tableau IV: dosage du Phosphate:**

	<b>Blanc</b>	<b>Standard</b>	<b>Dosage</b>
<b>Réactif de travail</b>	1 ml	1 ml	1 ml
<b>Standard</b>	--	10 ml	-
<b>Echantillon</b>	-	-	10 ml

Mélanger et après cinq (05) minutes d'incubation à 37°C, la densité optique (D.O) du Phosphate est lue à l'aide du spectrophotomètre, et selon les paramètres suivants :

Logeur d'onde	340 nm
Température	37°C
Cuve	trajet optique 1Cm

zéro de l'appareil : blanc réactif.

**I.6.1.6. Calcul**

$$\frac{\text{D.O. Echantillon}}{\text{D.O. Standard}} \times n$$

**D.O** = Densité optique

**n** = concentration du standard = 50 mg/l

**I.6.3. Dosage du Magnésium**

Selon : Natelson, 1971; Tiez, 1976 ; Faulkner, 1982; Henry, 1984.

**I.6.3.1. Principe**

Le Magnésium forme avec la calmagite en milieu alcalin un composé coloré en rouge l'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la concentration en Magnésium contenue dans l'échantillon.

**I.6.3.2. composition des réactifs****Réactif : 1**

La solution tampon

Les 2- Ethylaminoethanol 6.0 v/ v, potassium cyanide 0.1% v/v 1.8 mM.

**Réactif : 2**

La couleur du réactif du Magnésium:

Calmagite 0.006% v/v, Stabilisateur 2.0% v/v, surfactant 0.03 % v/v

**Réactif : 3**

Standard : 24.3 mg/l du Magnésium Iodate, tetrahydrate .

**I.6.3.3. Préparation de réactif du travail et stabilité**

Mélanger dix (10) volume de réactif 2 (le réactif colorant) avec un 1 volume de réactifs 1 (le réactif tampon)

**Stabilité** : 24 heures à 18-25°C



**I-6-4-1-Principe**

Méthode " Sandwich". Durée total du cycle analytique 9 minutes (Elecsys 1010).

▲ 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai de soul est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-PTH spécifique marqué à la biotine et un anticorps monoclonal anti-PTH spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un «Sandwich ».

▲ 2<sup>ème</sup> incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutés dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

▲ Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

▲ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.



## I.6.4.2. Réactifs, composition et concentration

Tableau VI : composition des réactifs du PTH

Réactifs	Compositions	Concentration
M: Microparticules tapissées de streptavidine	1 flacon contenant 6.5ml : microparticules tapissées de streptavidine.	0.72 mg/ml
R1 : Anticorps anti-PTH biotine	1 flacon contenant 10 ml : -anticorps (monoclonaux de souris) anti-PTH marqués à la biotine ; - tampon phosphate	2.3mg/l  100m mol/l
R2 : Anticorps anti-PTH~Ru (bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup>	1 flacon contenant 10 ml : - anticorps (monoclonaux de souris) anti-PTH marqués ruthénium; -tampon phosphate.	2.0mg/l  100mmol/l

## I.6.4.3. Mode Opération

Amener les réactifs réfrigérés à environ 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (Température ambiante entre 20-25°C). Eviter la formation de mousse, ouvrir les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les refermer et les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

## I.6.4.4. Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés en pg/ml ou en pmol/l

Facteurs de conversion :  $\text{pg /ml} \times 0.106 = \text{P mol / l}.$

**I.7. L'analyse statistique**

L'analyse statistique des résultats obtenus à été effectuée par le logiciel statistica 5.1, cependant la comparaison entre les témoins et les traités aux doses 0.2g/l et 0.4 g/l à été réalisé en appliquant le test « t » de student.

# Chapitre II

*Résultats*

## II. Résultats

### II.1. Evolution pondérale des animaux

#### II.1.1. Chez les témoins

Le poids des rats témoins augmente pendant les six semaines de façon naturelle, il varie entre 74.18 g et 199.98 g avec un écart type de 25.40 et 43.29 (Tableau VII, Figure 2)

**Tableau VII:** Evolution du poids corporel (g) chez les témoins pendant six semaines (M $\pm$ SD, n = 5).

semaines rat	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	256.5
3	63	77.2	91	105	119	133	227.6
4	82.2	11.7	152.3	171.3	194	215.5	195.5
5	98.2	128.4	157.7	169.3	182	186.5	147
<b>M <math>\pm</math>SD</b>	74.18 $\pm$ 25.40	99.18 $\pm$ 34.67 <i>s<sub>0-s1</sub>**</i>	129.48 $\pm$ 51.63 <i>s<sub>1-s2</sub>*</i>	144.66 $\pm$ 47.42 <i>s<sub>2-s3</sub>**</i>	159 $\pm$ 34.52	188.02 $\pm$ 44.04	199.98 $\pm$ 43.29 <i>s<sub>5-s6</sub>**</i>

\* : Seuil de signification

*s<sub>0-s1</sub>\*\** : comparaison entre la semaine 0 et la première semaine (p=0.0054)

*s<sub>1-s2</sub>\** : comparaison entre la première et la deuxième semaine (p=0.023)

*s<sub>2-s3</sub>\*\** : comparaison entre la deuxième et la troisième semaine (p=0.0045)

*s<sub>3-s4</sub>* : comparaison entre la troisième et la quatrième semaine (p=0.21)

*s<sub>4-s5</sub>* : comparaison entre la quatrième et la cinquième semaine (p=0.06)

*s<sub>5-s6</sub>\*\** : comparaison entre la cinquième et la sixième semaine (p=0.001)

### II.1.2. Chez les traités à la dose 0.2g/l

Les résultats obtenus montrent qu'une diminution du poids a eu lieu lors de la première semaine, puis le poids augmente au cours des autres semaines (Tableau VIII, Figure 2)

**Tableau VIII:** Evolution du poids corporel (g) chez les traités à la dose 0.2g/l pendant six semaines de traitement (M±SD, n = 5).

semaines rats	0	1	2	3	4	5	6
1	86.3	74.6	81.4	103.6	113	156.9	181.7
2	53.3	47.7	54.4	60.1	86.2	113.8	142.3
3	94.4	71.3	72.5	85.8	92.2	113.9	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	106.7	171.2
<b>M±SD</b>	88.08 ±21.72	71.92 ±15.97 <i>s<sub>0-s1</sub>**</i>	75.12 ±16.39	89.16 ±21.38 <i>s<sub>2-s3</sub>**</i>	104.06 ±15.07 <i>s<sub>3-s4</sub>*</i>	135.26 ±22.64 <i>s<sub>4-s5</sub>***</i>	160.08 ±15.73 <i>s<sub>5-s6</sub>**</i>

\* : Seuil de signification

*s<sub>0-s1</sub>\*\** : comparaison entre la semaine 0 et la première semaine (p=0.0053)

*s<sub>1-s2</sub>* : comparaison entre la première et la deuxième semaine (p=0.23)

*s<sub>2-s3</sub>\*\** : comparaison entre la deuxième et la troisième semaine (p=0.0066)

*s<sub>3-s4</sub>\** : comparaison entre la troisième et la quatrième semaine (p=0.026)

*s<sub>4-s5</sub>\*\*\** : comparaison entre la quatrième et la cinquième semaine (p=0.0007)

*s<sub>5-s6</sub>\*\** : comparaison entre la cinquième et sixième semaine (p=0.0021)

### II.1.3. Chez les traités à la dose 0.4g/l

Nous avons enregistré une première diminution du poids au cours de la première semaine et une deuxième lors de la sixième semaine (Tableau IX, Figure 2).

**Tableau IX:** Evolution du poids corporal (g) chez les traités par la dose 0.4g/l pendant six semaines de traitement (M±SD, n = 5).

semaines rats	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
<b>M±SD</b>	68.3 ±19.04	64.56 ±15.77	73.2 ±21.31	85.56 ±24.99	112.92 ±28.15	137 ±24.03	130.12 ±18.22
				S <sub>2</sub> -S <sub>3</sub> **	S <sub>3</sub> -S <sub>4</sub> ***	S <sub>4</sub> -S <sub>5</sub> **	

\* : Seuil de signification

s<sub>0</sub>-s<sub>1</sub> : comparaison entre la semaine 0 et la première semaine (p=0.12)

s<sub>1</sub>-s<sub>2</sub> : comparaison entre la première et la deuxième semaine (p=0.053)

s<sub>2</sub>-s<sub>3</sub> \*\*: comparaison entre la deuxième et la troisième semaine (p=0.0056)

s<sub>3</sub>-s<sub>4</sub> \*\*\* : comparaison entre la troisième et la quatrième semaine (p=0.00051)

s<sub>4</sub>-s<sub>5</sub> \*\*: comparaison entre la quatrième et la cinquième semaine (p=0.0013)

s<sub>5</sub>-s<sub>6</sub> : comparaison entre la cinquième et la sixième semaine (p=0.159)

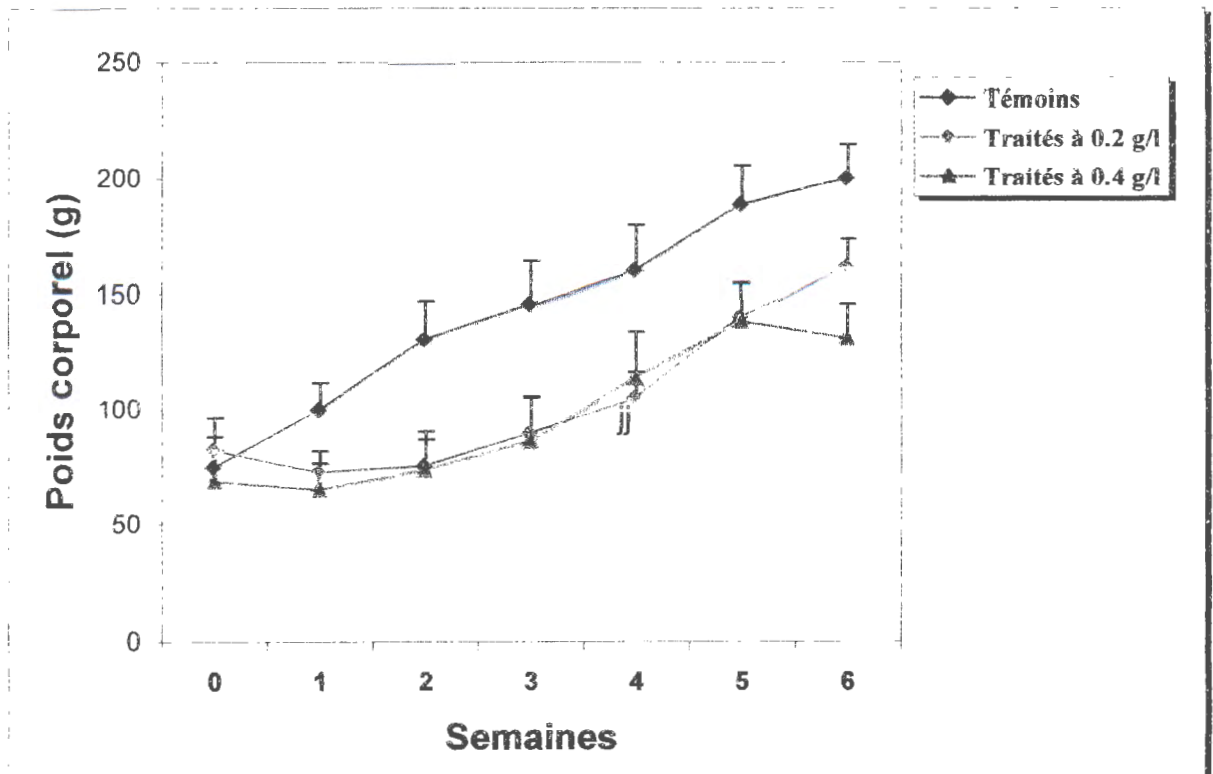


Figure 2 Evolution du poids corporel (g) chez les trois lots témoin et traités pendant six semaines ( $M \pm SD$ ,  $n = 5$ ).

## II-2. Variation des paramètres biochimiques chez les trois lots

Après six semaines de traitement par le Chlorure de Cadmium, les dosages biochimiques ont révélé une variation de certains paramètres biochimiques, présentées ci-dessous :

### II.2.1. Le Calcium

L'analyse statistique des résultats obtenus par le test « t » de Student révèle une augmentation hautement significative ( $t = -10.8630$ ,  $p = 0.000$ ,  $p < 0.001$ ) chez les traités à la dose 0.2g/l ainsi que chez les traités à la dose 0.4g/l ( $t = -118.1452$ ,  $p = 0.000$ ,  $p < 0.001$ ) par rapport aux témoins (Tableau X, Figure 3). Avec un effet dose dépendant ( $t = -15.9778$ ,  $p = 0.000$ ,  $p < 0.001$ ).

**Tableau X** : variation de la concentration du calcium (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD$ ,  $n = 5$ ).

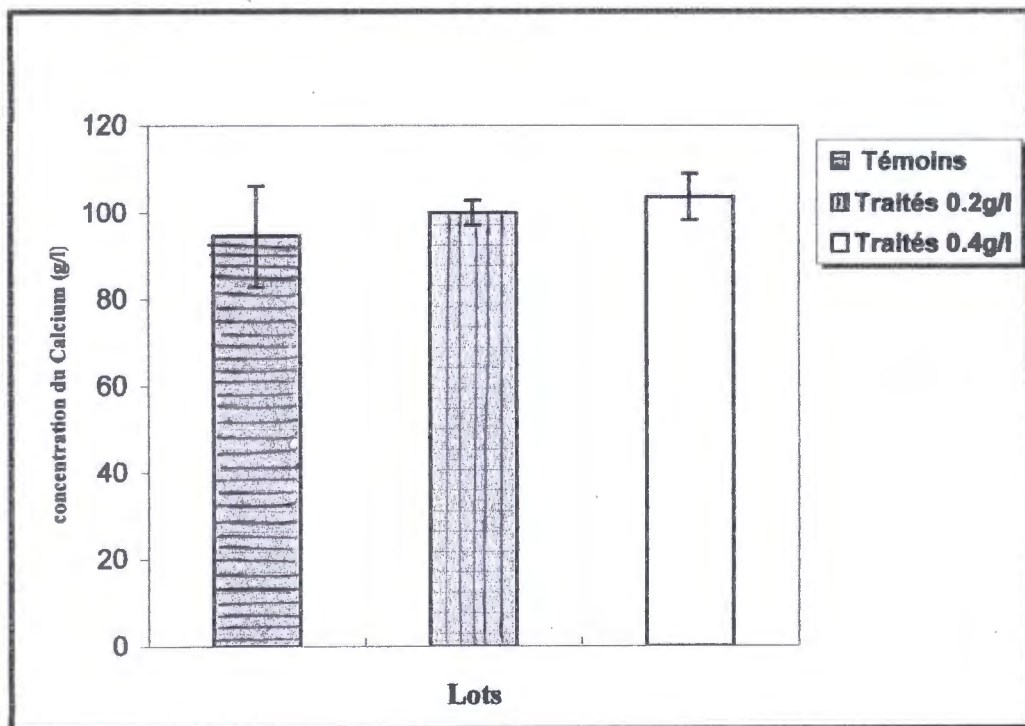
Rats	Témoins	Traités 0.2g/l	Traités 0.4g/l
1	95	102	113
2	107	103	99
3	76	98	101
4	101	96	106
5	91.5	101	99
<b>M<math>\pm</math>SD</b>	<b>94,1<math>\pm</math>10,48</b>	<b>100<math>\pm</math>2,34 a***</b>	<b>103.65<math>\pm</math>5.98b***,c***</b>

\*Seuil de signification

a : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l.

b : comparaison entre témoin et traité 0.04g/l.

c : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l et traité 0.4g/l.



**Figure 3** Evolution de la concentration du calcium (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD$ ,  $n = 5$ ).



### II.2.1. Le Phosphate

L'étude statistique par le test « t » de Student montre une diminution hautement significative ( $t=9.5782$ ,  $p=0.000$ ,  $p<0.001$ ) chez les rats traités à la dose 0.2g/l ainsi que chez les rats traités à la dose la plus élevée ( $t= 12.6192$ ,  $p=0.000$ ,  $p<0.001$ ) de la concentration du phosphore. 2g/l et 0.4g/l) par rapport aux témoins. Nous avons enregistré aussi un effet dose dépendant ( $t=3.8384$ ,  $p=0.00013$ ,  $p<0.001$ ) (Tableau XI, Figure 4).

**Tableau XI** : variation de la concentration du phosphore (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M\pm SD$ ,  $n= 5$ ).

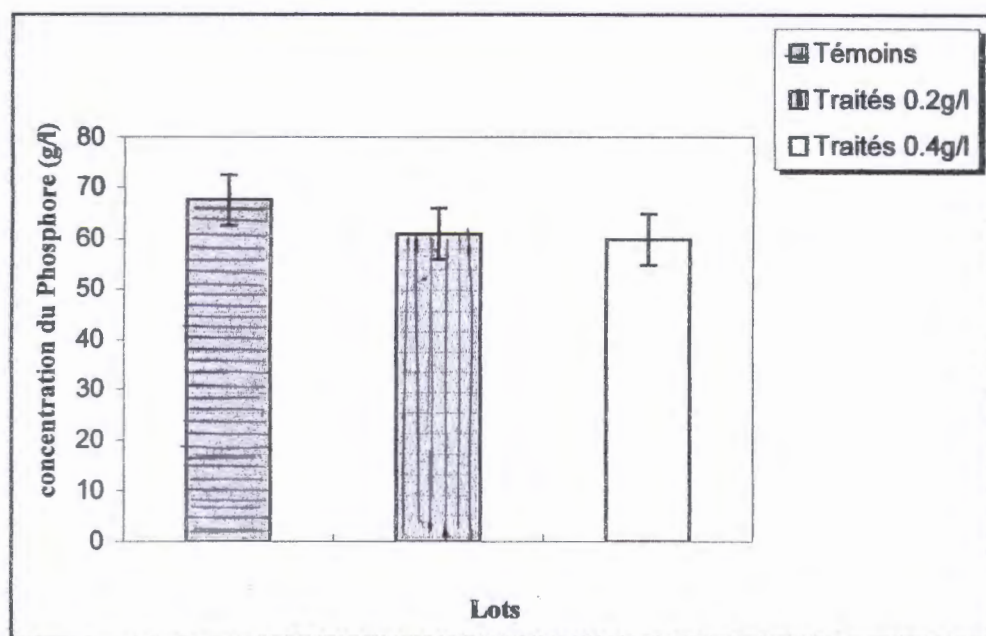
Rats	Témoins	Traités 0.2g/l	Traités 0.4g/l
1	80.17	69.64	61
2	77.88	58.1	62.67
3	68.4	63.66	67.24
4	47.26	65.88	61
5	63.71	46.85	46.41
<b>M<math>\pm</math>SD</b>	67.48 $\pm$ 13.16	60.83 $\pm$ 8.86 a***	59.7 $\pm$ 7.87 b***, c***

\*Seuil de signification

a : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l.

b : comparaison entre témoin et traité 0.04g/l.

c : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l et traité 0.4g/l.



**Figure 4 :** Evolution de la concentration du phosphore (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD$ ,  $n = 5$ ).

### II.2.2. Le Magnésium

Une diminution significative de la concentration du Magnésium a été enregistrée ( $t=19.3319$ ,  $p=0.000$ ,  $p < 0.001$ ) chez les traités à la dose 0.2 g/l et chez les traités à la dose 0.4 g/l ( $t= 20.7777$ ,  $p=0.000$ ,  $p < 0.001$ ) et ce en comparant avec les témoins. Cependant, on note qu'il n'y a pas un effet dose dépendant ( $t= -0.1437$ ,  $p= 0.8858$ ,  $p > 0.05$ ) (Tableau XII, Figure 5).

**Tableau XII :** variation de la concentration du Magnésium (mg/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD$ ,  $n = 5$ ).

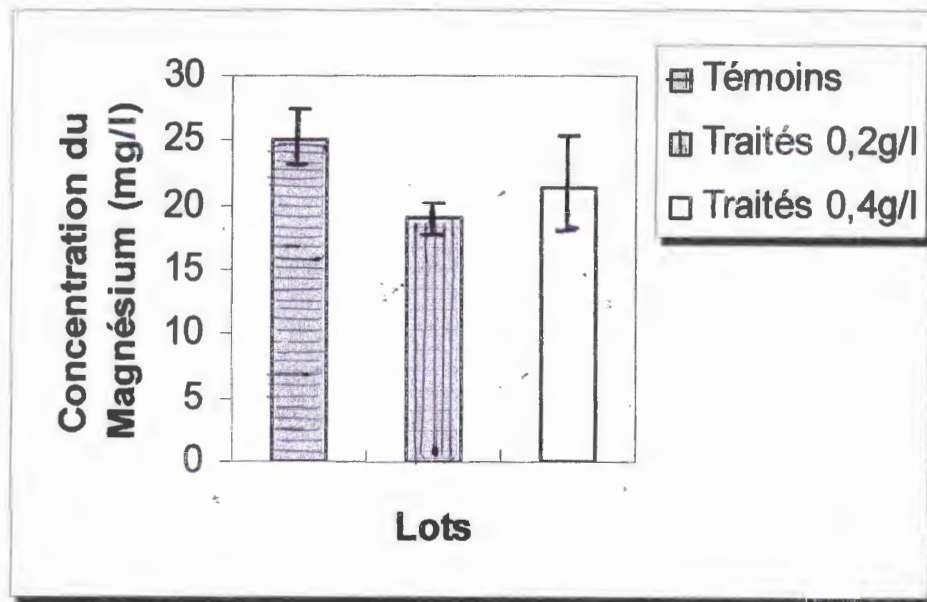
Rats	Témoins	Traités 0.2g/l	Traités 0.4g/l
1	24.3	19.44	17.49
2	28.67	20.65	17
3	24.9	18.83	25.5
4	22.47	17.92	22.35
5	25.57	17.92	24.3
<b><math>M \pm SD</math></b>	$25.18 \pm 2.02$	$20.11 \pm 2$ a***	$21.3.5$ b***

\*Seuil de signification

a : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l.

b : comparaison entre témoin et traité 0.04g/l.

c : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l et traité 0.4g/l.



**Figure 5:** Evolution de la concentration du Magnésium (g/l) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement ( $M \pm SD$ ,  $n = 5$ ).

## II. 2.4. L'hormone parathyroïdienne (PTH)

L'analyse statistique montre que le taux de la PTH augmente significativement ( $t = -2.5950$ ,  $p = 0.0211$ ,  $p < 0.05$ ) chez les traités à 0.2g/l, et une augmentation hautement significative ( $t = -11.7133$ ,  $p = 0.000$ ,  $p < 0.001$ ) chez les traités à 0.4g/l et ce par rapport aux témoins. Nous avons enregistré également un effet dose dépendant ( $t = -4.6078$ ,  $p = 0.0004$ ,  $p < 0.001$ ) (Tableau XIII, Figure 6).

**Tableau XIII** : variation de la concentration du PTH (pg/ml) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M±SD, n= 5).

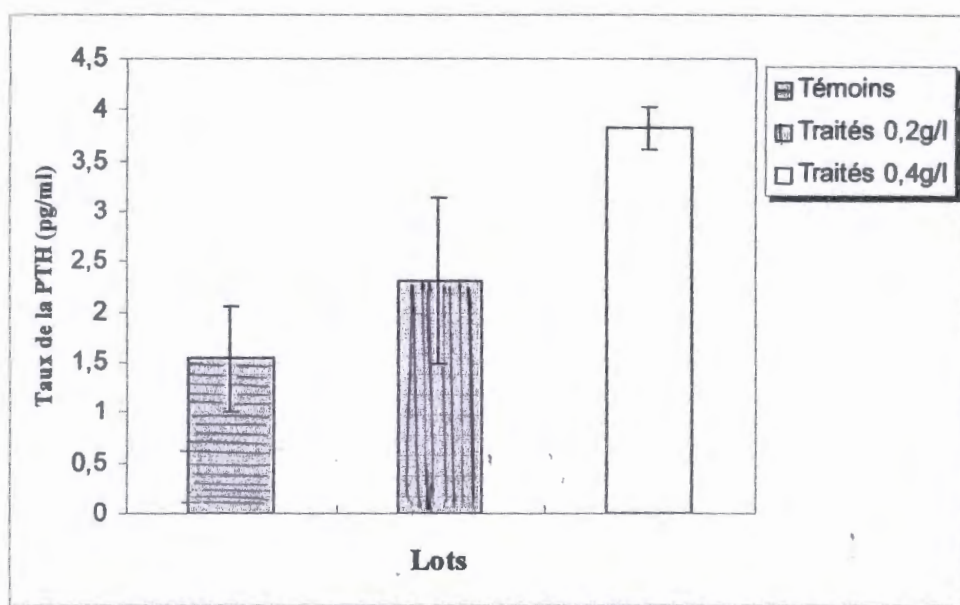
Rats	Témoins	Traités 0.2g/l	Traités 0.4g/l
1	0.99	2.81	3.52
2	2.19	3.36	4.06
3	1	1.2	3.79
4	1.59	1.91	3.92
5	1.89	2.71	3.85
<b>M±SD</b>	1.53± 0.53	2.31±0.74 a*	3.82±0.18 b***, c***

\* Seuil de signification :

a : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l.

b : comparaison entre témoin et traité 0.04g/l.

c : comparaison entre témoin et traité 0.02g/l et traité 0.4g/l.



**Figure 6** : Evolution de la concentration du PTH (pg/ml) chez les témoins et les traités pendant six semaines de traitement (M±SD, n = 5).

# Chapitre III

## *Discussion*

### III. Discussion

Le suivi pondéral hebdomadaire montre une croissance naturelle des rats puisque leur poids augmente d'une semaine à l'autre, cependant, nous avons enregistré une diminution du poids corporels des rats traités aux deux doses pendant la première semaine et nous avons signalé une autre diminution du poids corporel des rats traités à la dose la plus élevée pendant la sixième semaine. cette diminution du poids corporel est due à l'effet du Cadmium sur la physiologie de l'organisme lors de la première prise du Cadmium puis les rats se réadaptent, la deuxième diminution du poids corporels des rats est enregistré chez les rats traités à 0.4g/l ce qui explique l'effet toxique du Cadmium, parce que la diminution du poids corporel est un indice simple mais sensible, d'effets toxiques (Frank, 1992).

Les investigations des paramètres biochimiques dans le sérum montrent une hypercalcémie chez les rats traités par rapport aux témoins, des résultats similaires ont été enregistrés chez les travailleurs exposés aux Cadmium (Scott *et al.*, 1978 ; Truliko *et al.*, 1993) et chez des lapins prenant de la nourriture traitée par le chlorure de Cadmium ( بويسيل ، 2002 ). Ainsi que chez les rats traités aux Cadmium (Makhlouf *et al.*, 2004 ; Difi *et al.*, 2005).

Cette hypercalémie est due à un déséquilibre de réabsorption tubulaire (Bernard et Lauwerys, 1991) d'une part, d'autre part, il est connu que les ions  $Cd^{+2}$  et  $Ca^{+2}$  présentent des caractéristiques physicochimiques très différentes, leurs rayons ioniques sont très voisins et le Cadmium peut exercer une action mimétique du Calcium soit, en empruntant des systèmes de transport et /ou des canaux calciques (Blazka et Shaikh, 1991 ; Rossi *et al.*, 1991) soit en se liant à des protéines régulatrices de type calmoduline (Cheung, 1994). Par ailleurs la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne (PTH) jouent toutes deux un rôle important, dans un système régulant l'homéostasie du Calcium, ainsi l'interférence induite par un métal avec le métabolisme de la vitamine D et /ou

la glande parathyroïde affectera sérieusement l'homéostasie du Calcium (Edelstein *et al.*,1984). Il a été démontré que le Cadmium du régime alimentaire accroît la mobilisation du Calcium de l'os sous l'action de la parathyroïde (Wang et Bhattacharyya,1993).

Une hypophosphorémie est relevée dans notre étude chez les rats traités par rapports aux témoins, celle-ci est expliquée par l'atteinte rénale de type tubulaire (perte importante de phosphore) (Fowler,1975) les pertes rénales du phosphore sont dues aux différentes formes d'hyperparathyroïdies, les taux élevés de PTH diminuent la réabsorption tubulaire rénale du phosphore entraînant une hypophosphorémie (Robert,1982).

Quant au taux de la PTH, nous avons enregistré une augmentation de cette hormone chez les deux lots traités. L'augmentation du taux de PTH provoque une réabsorption tubulaire accrue du Calcium (Robert,1982), de plus le dépôt du Calcium et la résorption osseuse sont en grande partie régulés par l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D et le taux plasmatique du phosphore (Robert,1982). L'augmentation de la PTH est une des causes de l'hypercalcémie toutefois, les changements de la fonction de la glande parathyroïde peuvent constituer des déterminants indirects de l'ostéotoxicité. Par ailleurs, il a été démontré que le Cadmium entraîne des lésions osseuses (washko et causins,1977 ; Fullmer et wasserman,1980 ; Bhattacharyya *et al.*,1988). En effet, des données récentes obtenues chez la souris indiquent que le Cadmium du régime alimentaire accroît la mobilisation du Calcium de l'os.

En ce qui concerne le Magnésium, nous avons signalé une diminution du taux de Magnésium chez les rats traités, ceci peut être expliqué par l'atteinte tubulaire, ce qui altère la réabsorption de certains ions (Hook et Hewih,1986). Ainsi que, l'hyperparathyroïdie entraîne une hypomagnésémie (Métais *et al.*,1985). Compte tenu des résultats obtenus on peut conclure que le Cadmium affecte le métabolisme phosphocalcique.

*Conclusion*  
*et*  
*Perspectives*



### **Conclusion et perspectives**

Ce travail qui a pour but d'évaluer l'effet toxique du Cadmium, métal causant la maladie d'Itai-Itai au Japon, sur le métabolisme phosphocalcique. Nous avons évalué le poids corporel et les paramètres biochimiques chez des rats témoins et traités au Chlorure de Cadmium aux doses 0.2g/l et 0.4g/l pendant six semaines.

Les rats témoins montrent une croissance naturelle alors que le poids des rats traités aux deux doses diminue lors de la première semaine et diminue encore chez les rats traités à la dose 0.4g/l lors de la sixième semaine.

L'analyse biochimique effectuée dans le sérum des rats témoins et traités a montré une hypercalcémie et une hyperparathyroïdie contre une hyposphosphorémie et une hypomagnésémie.

L'augmentation et la diminution de ces indicateurs biochimiques montrent que le Cadmium affecte le métabolisme phosphocalcique

Pour mieux cerner l'effet toxique du Cadmium sur le métabolisme phosphocalcique, il faudrait associer à ces dosages, un dosage de la vitamine D. Et pour les lésions osseuses, elles seront mieux identifier par des examens radiologiques.

*Références*

*Bibliographiques*

## *Références bibliographiques*

---

**Alain L. 1990.** Les mutagènes de l'environnement et leurs effets Biologiques,  
Ed : MASSON. Paris, 306p.

**Baillière D. 1997.** Néphrologie .2<sup>ème</sup> édition. ISBN 2-7008-0028-X.

**Barbera R, Farré R & Mesado D. 1993.** Dralintak of Cadmium Cobalt,  
Copper, Iron, Lead, Nickel, Managanese and Zinc in the  
university's diet.

**Bergenfelz A, Nordén N.E & Ahrén B, 1991.** Intraoperative fall in plasma  
level of intact parathyroid hormone after removal enlarge  
parathyroid gland in hyperthyroid patients. *Eur J Surg*, 157:107-  
113.

**Bernard A, Buchet J. P, Roels H, Masson P & Lauwerys R. 1979.** Renal  
excretion of protein and enzyme in workers exposed to  
Cadmium. *Eur. J. Clin. Invest*, 9,11.

**Bernard A. M & Lauwerys. 1991.** Proteinuria change and méchaanismes in  
toxic Nephropaties, *Crit. Rev. Toxicol*, 21,373-405.

**Berson S.A, Yalow R.S, Aurbach G. D & Potts J.T. 1963.** Immunoassay of  
bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl. Ac Sci.*  
USA. 49,613-617.

## *Références bibliographiques*

---

**Bhattacharyya M. H, Whelton B. D, Stern P. H & Peterson D. P. 1988.**

Cadmium accelerated bone loss in ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. *PROC. NAT. ACAD. SCI. USA*, 85, 8761-8765.

**Bismuth C. 2000.** Toxicologie clinique. Ed: (5) Flammarion, Paris. Médecine-Sciences, pp.

**Blazka M. E & Shaikh Z. A. 1991.** Differences in Cadmium and mercury uptake by hepatocytes: role of Cadmium channels. *App. Pharmacol. et toxicol.* 68, 424-429.

**Blind E. 1990.** Measurement of Intact parathyroid hormone by an extracting two-site Immunometric Assay. In: Schmidt-Gayk H, Armbruster F. P, Bouillon R, (eds). Calcium regulating hormones, vitamine D metabolites, and cyclic AMP. Heidelberg: 151.

**Boisset M & Narbonne J. F. 1996.** Plomb, Cadmium et Mercure dans l'alimentation: évaluation et gestion du risque, conseil supérieur d'hygiène publique de France, Lavoisier, 237 PP

**Boggs J. E, Irvin G. L, Molinari A. S & Deriso G. T. 1996.** Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy, *Surgery*. 120: 954-958.

**Boudene C. 1955.** Recherches toxicologiques sur le Cadmium. Paris. Thèse de Pharmacie, 235p.

## *Références bibliographiques*

---

**Chantal B, Féderie B, Françoise C, Sylvain D, Jean-pierre F, Robert G & Albert J. 2002.** Toxicologie chimique, 580-585.

**Cheung W. G. 1994.** Calmodulin :the potential role in cell proliferation and Healty metal toxicity. *fed. Proc.* 34, 2995-2999.

**Clary B. M, Gamer S.C & Leight G. S. 1997.** Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary Hyperparathyroidism. *Surgery*; 122:1034-1039.

**Clayton G. D & Clayton F. E. 1981.** Patty's industrial hygiene industrial hygiene and toxicology, Ed (3). New-york, John Wiley and son. pp, 1563-1583.

**Commission of the European communities. 1979.** Criteria (dose effect relationships) for Cadmium. *Oxford.pergamon press*, 202p.

**Daly J. A & Ertinghauden G. 1972.** Direct method for determining inorganic Phosphorus in serum the centrifichem. *Clin. Chem*, 18, 263.

**Derache R. 1986.** Toxicologie et sécurité des aliments. Technique et documentation. Ed :Lavoisier, 293 p.

**Desbordes A. 2000.** Pollution des eaux souterraines en picardie. *Fac. Sciences*, Amiens. 50 P

**Difi O, Hamedi S & Reffas L. 2004.** L'effet de l'intoxication subchronique par le Cadmium sur quelques paramètres liés à la physiologie

## Références bibliographiques

chez les rats Albinos. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme DES. Université de Jijel

**Dilmi-Bouras A. 1998.** Les constituants alimentaires et leur rapport avec la Santé.149,224-244.

**Endres D. B & Rude R. k. 2001.** Mineral and bone metabolism.in: Tietz Fundamentals of clinical chimistry ,Burtis ,C.A.et Ashwood, (w.b. saunders eds. Pheladelphia USA),802.

**Edelstein S, Fulmer C. S & Wasseman R.H.1984.** Gastro-intestinal absorption of lead in chicks :involvement of the cholecalciferol endocrine system. *J.NUTV*, 114,692.

**Faulkner W. R. 1982.** Selected method for the small clinical chemistry laboratory, "Magnesium in Biological Fluids" .AACC Washington, D.C. p 277.

**Fieldr R. I. 1983.** Cadmium and its compounds, Toxicity review 7. Londeres, Health and safety Executive. 88p.

**Fowler B. A, Jonesh S, Brouanh. W & Haseaman j. K. 1975.** The morphologies effect of chronic Cadmium administration on the renal vasculature the morphologies effects of rats given low and normal calcium diets.*Toxicol, Appl, pharmacol*, 34,233.

**Leahy B. A. 1977.** The effect of chronic administration of cadmium on the renal vasculature of rats given low and normal calcium diets. *Toxicol, Appl, pharmacol*, 47, 233-241.

## *Références bibliographiques*

---

- Fullmer C. S, Oku T & Wasserman. 1980.** effect of Cadmium administration on intestinal Calcium absorption an vitamin D dependent. Calcium-binding protein. *ENVIRON, RES.* 22, 386-399.
- Frank L. 1992.** Toxicologie: données générale, procédure d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Ed (3) MASSON. Paris pp 305-306.
- Friberg L, Nordberg G. F & Vouk V. B. 1979.** Handbook on the toxicology of metals. Amsterdam, Elsever, pp 353-381.
- Frickehous B, Lippol J , Gordon T. H & Jenrodt H. 1976.** Blut druck and Pulfrequenz bee orals blasting nuit cadmium subfii in Terversuch. *Zbl. Boket.*16, 371-376.
- Fielder R. 1983.** Cadmium and its compounds, toxicity review 7. Londres, Health and Safety Executive, 88p.
- Flentje D, Schmidt-Gaykh, Fischer S, Stern J, Blind. E & Herfarth C.H. 1990.** Intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *Br. J.sug;* 77: 168-172.
- Goodman & Gilman. 1998.** les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. Ed (9) Mc.Graw.pp1692,1642-1644.
- Haguenoer J. M & Furon D. 1981.** Toxicologie et hygiène industrielles. Paris, technique et documentation- Lavoisier, pp 213-251.
- Henry J. B. 1984.** Clinical Diagnosis and Management 1th ed, W.B. Saunder Co. Philadelphia, p157.

## *Références bibliographiques*

---

- Hook J. B & Hewih W. R. 1986.** Toxic responses of the kidney. In: carat and Toull's toxicology Eds. Elaassen CD., Amdudur M.O et Dpully J. New York: Macmillan.
- Iarc. 1987.** Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, centre international de recherche sur le cancer (IARC/CIRC), suppl.7, pp. 139-143.
- Kerboua F. 2003.** Evolution de la contamination métallique (Cd,Cu,Pb et Zn), des sols de bord d'oued boumerzoug (Constantine) par le lumbricidae. Thèse de Magister, Université de Constantine.
- KIRK-OTHMER. 1978.** Encyclopidia of chemical technology, éd (3), vol. 4 New York, John Wiley & sons, pp 387-411.
- Lauwerys R. 1982.** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Ed (2), MASSON, Paris. pp.
- Lauwerys R. 1990.** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles Paris, MASSON, pp.136-149.
- Lauwerys R . 2000.** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Ed (4) MASSON, Paris. pp.
- Lévesque L. 1978.** Les micro-polluants minéraux dans les eaux superficielles Continentales (rapport n°4 : le Zinc, le Cadmium)



## *Références bibliographiques*

---

- Makhoulouf S, Ladouani S & Chouki S. 2004.** Contribution à l'étude de l'effet toxique du Cadmium sur quelques paramètres biochimiques chez les rats de souche Wistar, Mémoire de fin de cycle en vue de l'obtention du Diplôme DES, Université de Jijel.
- Mechter C. Maakouf S & Souyad H. 2004.** Contribution à l'étude de l'effet toxique du Cadmium sur quelques paramètres hématologiques chez les rats. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme D.E.S.Option : Biochimie. Université de Jijel.
- Méranger J. C. 1970.** The heavy metal content of fruit juices and carbonated Beverages by atomic absorption spectrophotometry. *Bull Environ. Contam. Toxicol*, 5:271.
- Méranger J.C & Somer S. 1968.** Determination of heavy metals in wines by atomic absorption spectrophotometry *J. Assoc of anal chem.*, 51:992
- Métais P, Agneray J, Féraud G, Fruchart J. C. Jardillier J. C, Revol A, Siest G & Stahl A. 1985.** Biochimie clinique 2.Simep Editeur, Villeurbanne. Cedex, France. pp.1214 /69611.
- Natelson S. 1971.** Techniques of clinical chemistry, 3<sup>rd</sup> Ed, Tomas, cc, s prinfield, IL, p.190.
- Niosh. 1976.** Criteria for a recommended standard occupational exposure to Cadmium.Cincinnati.86 p.

## Références bibliographiques

1984. Cadmium (Cd) current intelligence bulletin 42. Cincinnati. n°84. 116,11p.
- Neufuss S & Potts J. T. 1994. Advances in immunoassays for parathyroid Hormone. Clinical Applications to Skeletal Disorders of Bone and Mineral Metabolism. In Bilezikian J.P., Levine M.A., Marcus R (eds). The parathyroids: Basic and clinical concepts. Raven press, New York 147-169.
- Pasero P. 1962. Nouveau traité de chimie minérale, Ed :MASSON.Paris, Vol :5, pp. 331-407.
- Perly A, Demange M & Carton B. 1979. Intoxication par le Cadmium. Connaissance du risque. Cahiers de notes documentaires. 96, pp 383-390.
- Reber G, Erlanger M & Perry E. H. 1977. Hypertension following chronic very low dose Cadmium feeding. *Proc, Soc. Exp. Biol, Med.* 156,173-176.
- Piscator M & Ditary E. 1985. Exposure to cadmium and health effects, Impact of environmental changes *Environ. Health Perspect*,63:127.
- Pujol M. 1982. Cadmium. Encyclopédie Médicochirurgicale, intoxications, Paris 16002, B 30.2 p.
- Ryanna M, Hobson M & Resse J. 1984. Chronic hepatic and renal toxicity by Cadmium in rats. *Drug, Chem, Toxicol*, 7, 229-241.

## Références bibliographiques

Re v. David J, Zee k Paul, Pierre. 1978. Néphrologie  
clinique Ed: Simer. p: 22.

**Robert N. M. D. 1982.** Manuel de Néphrotoxicité Diagnostic et thérapeutique.

Department of Medicine. University of Colorado. Medsci,  
Medecine et Sciences internationales. Paris 75-97p

**Sax N. I. 1986.** Harardous chemicals information annual,1, pp. 231-244.

**Scott R, Patterson P. J, Mills E. A, Mc Kindy A., Fell G. S, Ottoway**

**F.E.R, Hussain O. P & Fitzgerald-finch A.1978.**

Clinical and Biochemical abnormalities in capperslithes  
exposed to Cadmium. Lancet.21,396-398.

**Seiler L & Sigel H. 1987.** Handbook on toxicity of in organic compouds. New  
York, Marcel Dekker Inc., pp.155-174.

**Silverman R & Yalow R. S. 1971.** Herogeneity of parathyroid Hormone:  
Clinical and physiology implications. *J Clin invest.*1973:52.

**Stern J, Lewis W.H.P & Clin. 1957.** Chim. Acta 2,576.

**Testud F.1992.** Pathologie toxique en milieu de travail, Centre de Pharmaco-  
toxicovigilance, et centre Anti-poisons. Herrio. Ed :Alexandre  
Lacassagne Lyon. pp.

**Thomas L. 1998.** Parathyroid hormone (PTH).Clinical Raboratory Diagnosis.  
TH-Books, Frankfurt.Ed (1). Anglaise: 248-250.

## Références bibliographiques

Tietz N.W. 1976. Fundamentals of Clinical Chemistry, W.B. Saunders co, Philadelphia, p 919.

Truliko K, Nogawa K, Hochi Y & Hoyano H. 1993. The renal handling of Cadmium and phosphorus in environmental Cadmium exposed subject with renal dysfunction. *App, toxicol*, 13, 43-47.

Yos G, Teuwen J. M & Vandelft W. 1986. Arsenic, Cadmium, Lead and Mercury in meats, livers and kidneys of swine slaughtered in Neherlands during the period 1980-1985. *Z. Lebenshitt Unters.*

Washko P & Cousins R. J. 1977. Role of dietary Calcium on chronic Cadmium toxicity in rats *J.NUTR.*..107,920-928.

بوبيسل سمية 2002. تأثير تعاطي جرعات مزمنة على الأرنب المحلي *Cuniculus lepus* دراسة  
بيوكيمائية، تكاثوية و تسيجية، مذكرة التخرج لنيل شهادة الماجستير، تخصص التسمم البيئي  
الحيواني. كلية العلوم ، جامعة باجي مختار- عنابة 88 ص .

<p>Boukadoum Razika Boumezber Fayza Bouferroum Saida</p>	<p style="text-align: center;"><b>Titre</b> <i>Retentissement de l'exposition subchronique au cadmium sur le métabolisme phosphocalcique chez les rats Albinos de souche Wistar (Ratus ratus)</i></p>	<p style="text-align: right;">07-2006</p>
--	---	---

### Résumé

*Ce travail a pour but d'évaluer l'effet toxique du cadmium sur le métabolisme phosphocalcique. Le traitement des rats par le chlorure de cadmium aux doses (0.2g/l et 0.4g/l étalé sur une période de six semaine a révélé une chute du poids corporel lors de la 1ère et la sixième semaine chez les rats traité par la forte dose alors qu' il diminue chez les rats traités à la dose 0.2 g/l lors de la 1ère semaine uniquement .Les dosages biochimiques ont montrés que le cadmium entraîne une déséquilibre du métabolisme phosphocalcique conjugué par une hypercalcémie, une hypophosphémie, une hypo magnésiunémie et une augmentation du taux de l'hormone parathyroïdienne.*

### Abstract

This work has for purpose to value the poisoning effect of the Cadmium on phosphocalcic metabolism .

The treatment of rats by the chloride of cadmium to doses (0.2g/l and 0.4g/l spread out on a period of six week revealed a fall of the bodily weight at the time of the 1st and the sixth week at rats treated by the strong dose whereas it decreases solely at rats treated to the dose 0.2 g/l at the time of the 1st week.

The biochemical measuring showed that the Cadmium drags an unbalance of phosphocalcic. metabolism conjugated by an hypercalcemia, an hypophosphoremia, an hypomagnésemia and an increase of the parathyroidien hormon rate.

### ملخص

يهدف هذا العمل إلى تقدير التأثير السمي للكاديوم على ميثابوليزم الفسفوكالسيوم . معالجة الفئران بواسطة كلورور الكاديوم بالجرعتين (0.2ع/ل و 0.4ع/ل) خلال مدة ستة اسابيع يكشف عن نقص في الوزن أثناء الأسبوع الأول و السادس عند الفئران المعالجة بجرعة قوية و ينقص عند الفئران المعالجة بجرعة 0.2 غ/ل أثناء الأسبوع الأول فقط . التحاليل البيوكيميائية تبين أن الكاديوم يؤدي إلى خلل في إتران ميثابوليزم الفسفوكالسيوم مرفوق بارتفاع في نسبة الكالسيوم ، في نسبة الفسفور ، في نسبة المغنزيوم وفي ارتفاع معدل هرمون الجار الدرقي.

### Mots clés :

Cadmium, Intoxication subaiguë, métabolisme phosphocalcique, Calcium, Phosphore, PTH, Magnésium.