

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. 09/04

23
25

Mémoire de fin de cycle

En Vue de L'obtention Du Diplôme

D.E.S

**Contribution à L'étude de L'effet
Toxique du Cadmium sur Quelques
Paramètres Biochimiques chez les Rats (souche wistar)**

Président

Mer KRIKA.A

Examineur :

Melle OUNAS.I

Promoteur:

Melle GHORAB. I

Présenté par :

Chouki Samia

Ladouani Seloua

Malkhlouf Smahane

Promotion Septembre 2004

remerciment

*Tout d'abord nous remercions, le bon dieu, qui nous a donne
le courage et la force pour mené ce modeste travail.*

*Nous tenons a remercier particulièrement Melle GHORAB I., a ses
efforts et ses encouragements durant la préparation de ce travail.*

*Au membres de laboratoire central de Taher qui nous ont aidé
réaliser les dosages biochimiques. Sans oublier les personnels
du laboratoire de biologie de Jijel, ainsi toute les personnes qui
ont
nous aidé de présou de loin pour réaliser ce modeste mémoire.*

~

Listes des Tableaux :

Tableau	page
Tableau n°I : Utilisation du cadmium (1982), production mondiale 19700t (1986)	5
Tableau n°II : Variation des valeurs de l'urée en fonction de l'âge d'après (Araada <i>et al</i> , 2002).	15
Tableau n°III : Dosage de l'urée.	25
Tableau n°IV : Présentation et composition du coffret (1000 tests).	25
Tableau n°V : Dosage des protéines.	26
Tableau n°VI : Dosage du calcium.	27
Tableau n°VII : Variation du poids des organes	29
Tableau n°VIII : Variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm S$, n=3).	30
Tableau n°IX : Variation de la concentration de l'urée (mg/l) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm S$, n=3).	31
Tableau n°X : Variation de la concentration des protéines (mg/ml) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm S$, n=3).	32
Tableau n°XI : Variation de la concentration du calcium (mg/l) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm S$, n=3).	33
Tableau n°XII : Variation de l'activité de la phosphatase alcaline chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm S$, n=3).	34

Liste des figures :

Figure	page
Fig. n°1 : Modèle cinétique du cadmium selon (Baloh, 1974)	08
Fig. n°2 : le sacrifice des rats au niveau du laboratoire	22
Fig. n°3 : la dissection des rats au niveau du laboratoire	22
Fig. n°4 : poids des organes (foie, rein, rate) chez les témoins et les traités	29
Fig. n°5 : variation de la concentration du créatinine (mg/l) chez les témoins et Traités ($m \pm S$, n=3)	30
Fig. n°6 : variation de la concentration de l'urée (mg/l) chez les témoins et les Traités ($m \pm S$, n=3)	31
Fig. n°7 : variation de la concentration des protéines (mg/ml) chez les témoins et les traités ($m \pm S$, n=3)	32
Fig. n°8 : variation de la concentration du calcium (mg/l) chez les témoins et les Traités ($m \pm S$, n=3)	33
Fig. n°9 : variation de l'activité de la phosphatase alcaline (μ l) chez les témoins et les traités ($m \pm S$, n=3)	34

Liste des schémas

Schéma 1: Formule enveloppé de la créatinine PM : 113	13
Schéma 2: La biosynthèse de la créatine et de la créatinine (Charrel, 1991)	14
Schéma 3:La biosynthèse de l'urée	15
Schéma 4: Le cycle de l'urée d'après (2002، بشاني و صايفية)	17

Liste des abréviations :

C°	Degré Celsius
V	Volume
g	Gramme
mg	Milligramme
μ	Micron
μg	Micron gramme
%	Pour cent
l	Litre
ml	Millilitre
μl	Micron litre
m mole	Milli mole
μ mole	Micron mole
cm	Centimètre
nm	Nanomètre
h	Heure
min	minute
H	Concentration de l'étalon
Cd	Cadmium
CdCl ₂	Chlorure de cadmium
CdM	Cadmium métallo-thionine
R	Réactif
([*])	Effet significatif
(^{**})	Effet très significatif
(^{***})	Effet hautement significatif
a	Comparaison entre témoins et traités 0.2g/l
b	Comparaison entre témoins et traités 0.4g/l
c	Comparaison entre traités 0.2g/l et traités 0.4g/l

Sommaire

Introduction	01
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
1- Métaux lourds	02
1.1 Classification	02
1.1.1 Les métaux biogènes.....	02
1.1.2 Les métaux toxiques	02
2- Le Cadmium	02
2-1 Propriétés physico-chimiques du cadmium.....	02
2-2 Les sources d'exposition	03
2-2-1- Les sources d'exposition professionnelles	03
2-2-2- Les sources d'exposition non professionnelles	03
2.2.2.1 Milieu aquatique	03
2.2.2.2 Sol	04
2.2.2.3 Les aliments	04
2.2.2.4 Le tabac et le cigarettes	04
2.3 Les voies de pénétration	05
2.3.1 Voie respiratoire	05
2.3.2 Facteurs susceptibles de modifier l'absorption par voie respiratoire	06
2.3.3 Voie digestive	06
2.3.4 Facteurs susceptibles modifier l'absorption par voie digestive	07
2.4 Métabolisme du cadmium.....	07
a) dans le sang	07
b) dans les tissus	07
2.5 La cinétique du cadmium	08
3- Différents types d'intoxication	08
a) L'intoxication aiguë	08
▲ Signes cliniques.....	09
* Par ingestion	09
* Par inhalation	09
b) L'intoxication subaiguë	09
c) L'intoxication chronique	09

4- Effets toxique major du cadmium chez l'animal et l'homme	10
4-1- Effet néphrotoxique	10
4-2- Effet ostéotoxique	11
4-3- Effet sur reproduction et le développement	11
4-4- Effet mutagène et cancérigène	12
4-5- Effet sur le système cardio-vasculaire	12
4-6- Effet sur les dents	12
5- La créatinine	13
5-1- Caractères généraux de la créatinine	13
5-2- La structure de la créatinine	13
5-3- Biosynthèse de la créatinine	13
6- L'urée	14
6-1- Caractères généraux de l'urée	14
6-2- Biosynthèse de l'urée	15
6-3- Concentration de l'urée dans le sang	15
6-4- Le cycle de l'urée	16
7- Phosphatase alcaline	18
8- Calcium	18
8-1- Besoins de l'organisme	19
8-2- Les rôles du calcium.....	19
8-3- L'absorption de calcium	19
9- Les protéines	19
Chapitre II : Matériels et méthodes	
1- Entretien des animaux	21
2- Préparation du traitement	21
3- Traitements des animaux	21
4- Prélèvement du sang	21
5- Dosages biochimiques	23
5-1-Dosages de la créatinine	23
5.1.1 Principe	23
5.1.2 Réactif	23
5.1.3 Préparation des réactifs	23
5.1.4 Mode opératoire	23

5-2- Dosage de l'urée	24
5.2.1 Principe	24
5.2.2 Réactifs	24
5.2.3 Préparation du réactif	24
5.2.4 Réactif de travail.....	24
5.2.5 Protocole du dosage	24
5-3- Dosage des protéines.....	25
5.3.1 Principe	25
5.3.2 Mode opératoire manuel	26
5.3.3 Mode d'opération sans déduction du blanc échantillon	26
5-4- Dosage du calcium	26
5.4.1 Principe	26
5.4.2 Réactifs	26
5.4.3 Réactif de travail	27
5.4.4 Mode opératoire	27
5-5- Dosage de la phosphatase alcaline	26
5.5.1 Principe	27
5.5.2 Réactifs	27
5.5.3 Préparation des réactifs	27
5.5.4 Mode opératoire	28
6- Analyse statistique	28
Chapitre III : Résultats et discussion	
Résultats	29
1- Poids des organes	29
2- Variation de la concentration de la créatinine	30
3- Variation de la concentration de l'urée	31
4- Variation de la concentration des protéines	31
5- Variation de la concentration du calcium	32
6- Variation de l'activité de la phosphatase alcaline	33
Discussion.....	35
Conclusion perspective	37
Référence bibliographique.....	38

Introduction

Introduction

La pollution est devenue en quelques décennies un des problèmes majeurs qui menace notre globe terrestre, elle perturbe la stabilité des écosystèmes et peut avoir des conséquences irréversibles (Benkroud et Dimeche, 2001).

Par ailleurs, le développement technologique a favorisé la pollution de l'environnement suite à l'apparition des industries comme, l'énergie nucléaire l'industries chimique et minière et par conséquent, les produits de ces activités dont la plupart sont non dégradable, sont dispersés dans la nature à savoir les métaux lourds qui ont un effet toxique qui affectent les fonctions biologiques (Barbera *et al.* 1993).

Les 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, système respiratoire et le système nerveux, leurs effets toxiques est lié à la durée de l'exposition, à la présence et à la concentration du métal (Boisset et Narbonne, 1996).

Le Cadmium est considéré comme un des métaux toxiques (Anderson *et al.* ,1986 ; Waalkesd et Hems,1991 ; Sapunar *et al.*,1996 ;Jin *et al.*,1998) . Il a été découvert en 1817à partir d'un minerai et en 1944, son importance a été démontrée suite aux déchets produits par les mines « Camioca » Japon où il a été enregistré des symptômes chez des habitants le long d'un fleuve situé en aval d'une mine de cadmium (kajkawa *et al.* , 1974) , représentés par des douleurs atroces au niveau des os , c'est la maladie « Itai-Itai- Byo »(Brouwer,1999).

Vu l'importance du cadmium comme métal toxique menaçant la santé des être vivants, nous nous somme intéressé dans cette étude à étudier l'effet toxique du cadmium sur quelques paramètres biochimiques (créatinine, urée, protéines, calcium et phosphate alcaline) dans le sérum des rats traités par le cadmium à deux doses différentes.

Chapitre I



Synthèse Bibliographique

1. Métaux lourds

Les métaux représentent une classe particulière de toxiques, ils sont présents à l'état stable dans la nature. Leur forme chimique peut être modifiée par des facteurs physico-chimiques, biologiques, ou par les activités humaines (Frank, 1992).

1.1 Classification de métaux lourds

Les métaux lourds peuvent être classés en deux groupes:

1.1.1 Les métaux biogènes

Ce sont des constituants normaux de la matière vivante, des catalyseurs ou encore des transporteurs d'électrons dans les chaînes respiratoires, le Zinc fait partie intégrante de nombreux metallo-enzymes et sa concentration influe sur un grand nombre de processus métaboliques (Benkroud et Dimeche, 2001).

1.1.2 Les métaux toxiques

Ce sont des métaux dont le rôle biologique n'est pas encore découvert, ils sont représentés par le cadmium, le mercure, le plomb et l'arsenic, les plus préoccupants sont: le plomb et le cadmium (Benkroud et Dimeche, 2001).

2. Le cadmium

Le cadmium est un métal blanc argenté, brillant relativement non déformable il appartient au groupe IIB de la classification périodique des éléments, qui a été découvert par le chimiste Allemand: F. Stromeyer dans une minerais de Zinc (la somatotrophine) qui remonte à 1817 (Benkroud et Dimeche, 2001).

2.1 Propriétés physico-chimiques du cadmium

Comme tout les métaux lourds, le cadmium est caractérisé par une densité de 8.6, fondant à 320.9° et bouillant à 778°, il est volatil à haute température et se brûle en émettant des fumées jaune rougeâtre, plus ou moins foncé, c'est l'oxyde du cadmium (Benkroud et Dimeche, 2001).

Numéro atomique : 48

Valence : 2

Masse atomique : 112.41 g/mol.

Densité de vapeur : 3.9

2.2 Les sources d'exposition

Le cadmium est distribué largement, quoi qu'à faible concentration dans l'ensemble de l'écorce terrestre mais les sources anthropiques jouent un rôle beaucoup plus important que les sources naturelles dans la dissémination de cet élément au sein de la biosphère, sa grande diffusibilité facilite sa dispersion dans le sol et l'environnement aquatique (Hiscock, 1983).

2.2.1 Les sources d'exposition professionnelles

Les utilisations industrielles du cadmium étant très dispersives (Kazantzis, 1986).

Il est utilisé dans plusieurs domaines :

- L'industrie de Zinc et l'extraction du cadmium à partir de ses résidus.
- Cadmiage des métaux (fer, arsenic, cuivre).
- Alliages du cadmium à l'acier (fabrication de roulements à billes), ou Zinc et au cuivre (câbles électriques).
- Fabrication de bâtons de soudure ou manganèse cadmium.
- Usage dans l'industrie atomique pour capter l'excès des neutrons.
- Pigments pour peinture (emploi du soufre au jaune cadmium).
- Les Sels minéraux sont utilisés comme stabilisants dans l'industrie des matières plastiques.
- Fabrication de cellules électriques (Lauwerys., 1982)

Le tableau suivant présente les pourcentages.

2.2.2 Sources exposition non professionnelle

2.2.2.1 Milieu aquatique

En milieu aquatique, le cadmium est adsorbé à raison de 2/3 à 3/4 par les matières en suspension, sous l'action d'agents complexant, il peut être remobilisé à partir des sédiments, cependant la toxicité pour les poissons est entre autre fonction de la teneur de l'eau en calcium. De manière générale, on peut dire que les taux de calcium élevés tendent à réduire l'effet toxique du cadmium sur les poissons (Boudène, 1986).

La capacité d'auto-épuration biologique des eaux de surface et des eaux souterraines est affectée d'une concentration de cadmium de 0.1mg/l.

2.2.2.2 Sol

La teneur en cadmium du sol est inférieure à 1mg/kg (1%), la présence d'industrie d'extraction et de raffinage de minerais cadmifères, ou celle de fonderies de métaux non ferreux, peut entraîner une contamination des sols très marquée (Tsuchiya, 1976). Dans la mesure où le cadmium est adsorbé sur les particules organiques du sol, son transport par lessivage est pratiquement nul. L'horizon où s'accumule le cadmium est la rhizosphère. Lorsque le pH est égal à 6.5, la biodisponibilité du cadmium est au plus bas, mais sa fixation par les plantes augmente à mesure que le pH du sol diminue (Boudène, 1986).

2.2.2.3 Les aliments

L'exposition de la population dans son ensemble au cadmium présent dans l'environnement, fait que l'origine alimentaire contribue majoritairement à l'augmentation de la charge corporelle (Elinder 1986), presque tous les aliments contiennent du cadmium, mais les teneurs sont très variables. L'inventaire de la qualité donne une valeur moyenne de 220 ug par semaine pour la population française (I.N.Q, 1983).

Les légumes et les fruits (environ 30%), les fromages et les produits laitiers (18.5%) et les produits à base de céréales (16%) qui sont en raison de leur consommation importante, les principaux vecteurs du cadmium alimentaire, loin devant les abats (5.5%), la charcuterie (2.7%) et les poissons (2.6%) (Prugarova *et al.*, 1988).

2.2.2.4 Le tabac et les cigarettes

Des études ont montrés que les fumeurs peuvent être exposés au cadmium par la cigarette (Elinder 1986). Ils ont estimé que la consommation d'un paquet de cigarette par jours pendant vingt ans est susceptible d'entraîner l'accumulation de cadmium dans le cortex rénal environ de 30mg/l (Bernard et Lauwerys, 1991).

Tableau N°I: utilisation du cadmium (1982), production mondial 19700t (1986).

Domaine d'utilisation	Utilisation en%
Couches protectrices	29
Piles	29
Pigments	24
Stabilisateurs	12
Alliages et autres	6

2.3 Les voies de pénétration

Le cadmium est un toxique accumulatif, sa présence dans les tissus humains est anormale (بشاني وصايفية، 2001), il peut être absorbé par les voies respiratoires et les voies digestives.

2.3.1 Voie respiratoire

L'absorption respiratoire présente une principale voie de pollution par le cadmium absorbé et accumulé dans les poumons (Lauwverys, 1982).

En milieu professionnel, le taux d'absorption de cadmium le plus élevé au niveau du système respiratoire provient de l'air inhalé (بشاني وصايفية، 2001)

Comme le plomb et le cadmium peuvent se trouver sous forme de vapeur, de gaz ou de particules dans l'atmosphère, la capacité de gaz et des vapeurs à pénétrer dans les voies aériennes dépend de leur solubilité dans l'eau, car le gaz est absorbé au niveau haut de l'appareil respiratoire, en particulier au niveau de nez (Dossing et Paulev, 1983).

Cependant les vapeurs et les gaz sont des composés métalliques, généralement peu soluble dans l'eau et de ce fait migrent jusqu'aux alvéoles, ou ils passent dans le sang lors des échanges air-sang. Des particules métalliques peuvent se déposer dans le tractus respiratoire par plusieurs procédés:

- les particules les plus grosses quand elles sont soumises à un flux d'air apportant.

- Sédimentation pour les poussières d'assez grande taille quand elles sont véhiculées par un flux assez faible.
- Diffusion pour les particules les plus petites.

2.3.2 Facteurs susceptibles de modifier l'absorption par voie respiratoire

De nombreux facteurs peuvent influencer sur l'absorption du cadmium au niveau des voies respiratoires:

- ▲ l'état physique du métal: gaz, vapeur ou particules solides.
- ▲ Sa spéciation: les particules les plus petites sont inhalées jusqu'aux alvéoles pulmonaires dans une plus grande proportion que les particules plus larges de sulfure de cadmium et les particules d'oxyde de cadmium sont plus facilement absorbées vers les courants sanguins (Dossing et Paulev, 1983).
- ▲ La taille des particules: l'absorption respiratoire des poussières les plus fines est très importante (Botta *et al.* 1976).
- ▲ L'hygroscopie des particules, et leur solubilité dans l'eau (Borghetti *et al.*, 1973).
- ▲ Le type d'opération effectué lors de la manipulation de ces composés (Olivier et Molyneux, 1975).
- ▲ L'état de la muqueuse respiratoire (Borghetti *et al.*, 1973).
- ▲ Le rythme et la profondeur de la respiration qui peut être modifié en fonction de l'effort à compléter au cours du travail (Stankovic, 1971).
- ▲ Les habitudes tabagiques du sujet (Gartside *et al.*, 1982).

2.3.3 Voie digestive

La quantité du cadmium ingérée par la voie gastro-intestinal est moins faible par rapport à la voie respiratoire, elle est de $\pm 6\%$ chez l'adulte masculin par jour, selon l'origine des aliments, bien que l'ingestion puisse jouer un rôle non négligeable quand les travailleurs ne respect pas les règles d'hygiène (Lauwerys, 1982).

2.3.4 Facteurs susceptibles de modifier l'absorption par voie digestive

Certaines substances favorisent le passage du cadmium vers le sang, il s'agit de citrate de sodium, acide ascorbique, lactose, vitamine D, acides aminés, protéines et graisses, l'absorption de cadmium dépendrait non seulement de la quantité de graisse contenue dans le régime mais également de leur type (Dimichele, 1984), ajoutant aussi l'âge, déficience en fer et en calcium, des études ont montré qu'une diminution dans la quantité du fer stockée, provoque une augmentation d'absorption du cadmium plus de 15% de la quantité qui est déjà ingéré, par rapport aux individus qui ont une quantité suffisante du fer stockée. (Lauwerys, 1982).

Il est marqué que l'absorption du cadmium chez les femmes est plus que chez les hommes (بشاني وصايفية، 2001).

Ainsi que l'habitude tabagique peut conduire à l'absorption supplémentaire de 1 à 2 µg de cadmium par jour, quantité équivalente si non supérieure à celle absorbée au long du tractus digestif. (Elinder *et al.*, 1976).

2.4. Métabolisme du cadmium

Comme tout élément toxique le cadmium est un toxique accumulatif qui s'élimine très lentement de l'organisme sa demi vie biologique est de plusieurs années d'environ 15 à 30 ans.

Le cadmium subit des interactions métaboliques au niveau des liquides biologiques, des organes cibles dont notre organisme fabrique une barrière de défense contre cet agent externe.

a) Dans le sang

Il est en majeure partie (90-95) %, intra-érythrocytaire, fixé à l'hémoglobine et à la métallo-thionine (Carlson et Friberg, 1957).

b) Dans les tissus

Il se fixe sélectivement sur une protéine de faible poids moléculaire, riche en groupement SH, la métallo-thionine dont la synthèse est stimulée suite à l'exposition au cadmium (Colucci *et al.*, 1975).

Le transport du cadmium du foie vers les autres organes se fait sous forme de complexe, cadmium métallothionine (CdMT), lequel est d'ailleurs plus toxique pour les reins que les sels du cadmium.

Il semble cependant que la protéine non circulante synthétisée in situ suite à l'accumulation de cadmium dans les organes protèges ceux-ci contre sa toxicité.

Le cadmium absorbé s'élimine en partie par les voies urinaire et intestinales et par les phanères.

Le cadmium excrété par les voies biliaires et éventuellement par le pancréas est en majeure partie réabsorbée par le tube digestif.

2.5 La cinétique du cadmium

Comme tous les métaux, le cadmium absorbé passe dans le compartiment plasmatique, et à partir duquel il sera distribué aux érythrocytes, aux protéines plasmatiques aux tissus mous et aux tissus durs..

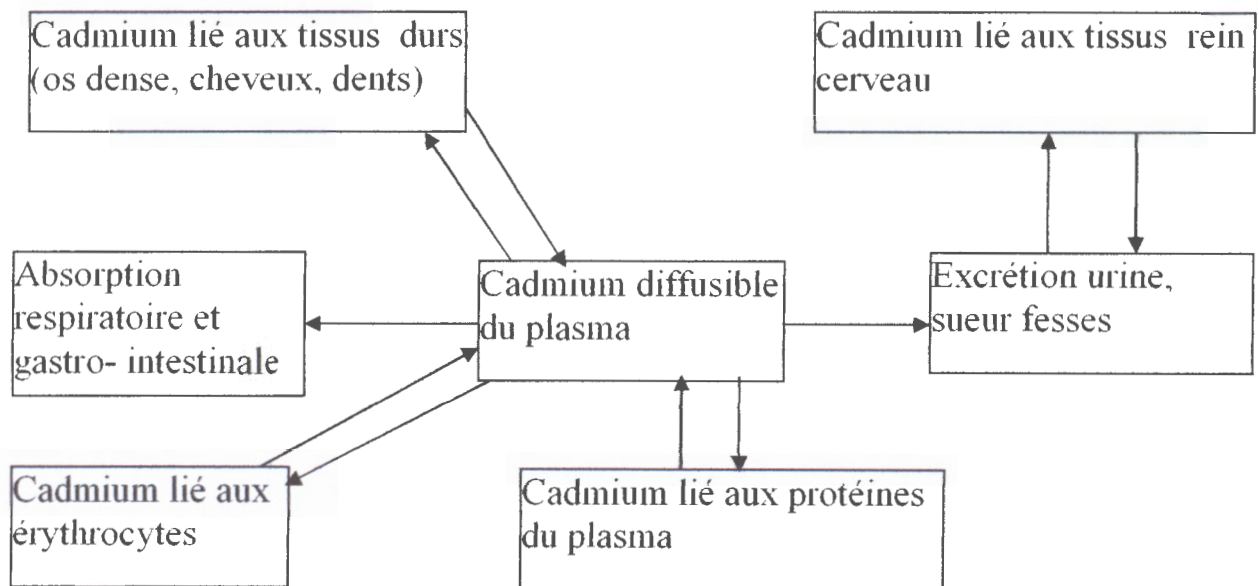


Fig. 1: Modèle cinétique du cadmium selon (Baloh, 1974).

3. Différents types d'intoxication

a) L'intoxication aiguë

L'exposition de courte durée et l'absorption rapide d'un toxique à une dose unique ou multiple sur une période ne dépassant pas 24 heures, en générale les manifestations d'intoxication se développent rapidement, la mort ou la guérison surviennent sans retard (Lauwerys, 1982).

▲ Signes cliniques

Ils sont variables en fonction de la voie d'entrée:

* Par ingestion:

L'ingestion de dérivés inorganiques du cadmium est rapidement suivie de troubles digestifs intenses (douleurs abdominales, vomissement souvent sanglants, diarrhée), les pertes responsables d'une hypovolemie et de désordres hydroelectrolytiques (Chantal *et al.*, 2002).

Dans l'industrie, notamment dans les fabriques d'accumulateurs, de production des sels de cadmium et chez les ouvriers qui prenaient un repas après avoir manipulé des bâtons de soudure au cadmium, il survient un épisode gastro-entérite avec crampes épigastriques, vomissements par fois sanguinolent (Lauwerys, 1982).

*Par inhalation

L'inhalation de fumés d'oxyde de cadmium entraîne après quelques jours de latence, l'apparition des signes d'irritation des voies respiratoires ; douleur retro sternale, toux sèche, dyspnée (Chantal *et al.*, 2002) et il est signalé que à 15-20% de la mort survenant 1 à 3 jours après l'exposition (Lauwerys, 1982).

b) L'intoxication 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).

c) L'intoxication chronique

Il s'agit d'expositions répétées pendant une longue période de temps (en général pendant toute la durée de la vie de l'animal de laboratoire), des signes cliniques d'intoxication se manifestent :

Soit parce que le poison s'accumule dans l'organisme c'est-à-dire que la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée. La concentration du toxique dans l'organisme augmente progressivement jusqu'à l'obtention d'une concentration suffisante pour engendrer des manifestations cliniques (Lawerys,, 1982).

4. Effets toxiques majeurs du cadmium chez l'animal et l'homme

4.1 Effet néphrotoxique

L'exposition chronique au cadmium, qu'elle soit d'origine professionnelle ou environnementale entraîne l'apparition d'une néphropathie irréversible, pouvant 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 connus (Fowler, 1992)

Les ions Cd^{+2} sont stockés dans le foie sous forme de complexe avec la métallo-thionine (CdMT), puis véhiculés par la circulation sanguine jusqu'aux reins, ce complexe est réabsorbé de manière quasi-quantitative (>99- 97%), par l'épithélium du tubule proximal et rapidement dégradé dans les lysosomes de ces cellules lors de cette protéolyse, des ions Cd sont libérés dans le cytosol et peuvent atteindre d'autres territoires subcellulaires comme les mitochondries, ils déclenchent également dans ces cellules la biosynthèse de novo MT (Bernard et Lauwerys, 1991).

Toutefois lorsque la capacité de liaison de cette protéine est dépassée, il apparaît un trouble fonctionnel à caractère irréversible de la réabsorption des protéines de bas poids moléculaire d'ions comme exemple Ca^{+2} , et de petites molécules comme le glucose et les aminoacides, qui sont normalement présents dans le filtrat glomérulaire, par ailleurs l'atrophie et la dégénérescence des cellules du tube proximal est compensée par un phénomène de régénérescence de sorte que l'enzymurie (exemple : Alanin-aminopeptidase ...), provient d'une cytolysse et d'une synthèse compensatrice et d'une manière moins systématique et plus tardive une modification de la perméabilité sélective du glomérule aux protéines de haut poids moléculaire (Albumine, Transferrine, IgG) (Fowler, 1992).

Chez le rat l'administration parentérale ou sous cutanée de CdMt provoque dans un délai très rapide une augmentation du calcium suivie de protéinurie (B_2 -micro globuline, B_2 -MG) et une L'excrétion urinaire d'enzymes comme la N-acetyl B-glucosaminidase et la γ - glutamyltranspeptidase (Jin *et al.* , 1992).

Ce modèle expérimental reproduit fidèlement l'atteinte rénale observée dans l'exposition à long terme chez l'homme (Maitani *et al.*, 1988).

Il est possible de préciser le taux de l'intoxication par le cadmium en mesurant la quantité stockée dans les reins (Lauwerys, 1982).

4.2 Effet ostéotoxique

Cet effet est dû à la conséquence de la fuite phosphocalcique urinaire, le cadmium provoque une ostéomalacie avec une déminéralisation prédominante au niveau du bassin qui est le siège de fissurations osseuses (stries de looser milkman) et de facteurs spontanées (Chantal *et al.*, 2002), amenant le sujet à marquer de petits pas douloureux, cette lésion a été observée au Japon, syndrome "d'ITai-ITai" qui se caractérise par une insuffisance rénale associée à l'ostéoporose et à l'ostéomalacie (Nogawa *et al.*, 1987).

4.3 Effet sur la reproduction et le développement

Chez les rongeurs rats et souris, l'exposition aiguë au cadmium occasionne au niveau des testicules des lésions vasculaires et des œdèmes interstitiels qui entraînent une diminution de la production d'androgène et l'inhibition de la spermatogenèse.

Chez les femelles des rongeurs l'exposition prénatale et postnatale au cadmium entraîne une altération de la production d'oestrogènes et la mise en place de la fonction utéro-ovarienne à l'âge adulte, la fonction utéro-ovarienne est également affectée et l'implantation et le développement de l'embryon sont perturbés. (Bhattacharya *et al.*, 1988).

Par ailleurs il est bien établi que chez les mammifères y compris l'homme l'exposition maternelle au cadmium entraîne une accumulation placentaire préférentielle de celui-ci par rapport au Zinc, impliquant la synthèse de la métallothionine (Goyer, 1991).

Des chercheurs ont mis l'hypothèse que la réduction du rapport Zn/Cd observé chez les mères consommatrices de tabac pouvait réduire la croissance fœtale et abaisser significativement le poids de naissance. (Kuhnert *et al.*, 1988).

4.4 Effet mutagène et cancérigène

Le centre international de recherche sur le cancer a classé le cadmium dans le premier groupe de substances certainement cancérigènes pour l'espèce humaine et aussi pour les rongeurs (rat, souris), lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée, intra-musculaire, respiratoire et oral (Waalkes, 1992).

Les organes cibles de l'effet cancérigène du cadmium sont, le poumon, les testicules, la prostate et les organes hématopoïétiques.

Les données épidémiologiques concernant des travailleurs exposés à long terme aux poussières et fumées d'oxyde de cadmium par la voie respiratoire révèlent l'apparition de certains cancers, dont les cancers du poumon, du nasopharynx et de manière beaucoup plus discutable de la prostate (Kotsonis et Klaassen, 1978).

4.5 Effet sur le système cardiovasculaire

Il a été démontré que l'exposition au cadmium dans l'eau de boisson à des concentrations 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 al.*, 1977), cependant cet effet hypertenseur n'a pu être observé que dans un nombre limité d'expérimentations (Frickenhaus *et al.*, 1976).

Par ailleurs il a été démontré que le cadmium (sous forme de chlorure) administré dans l'eau de boisson à la concentration de 0,2 mg/l pendant 12 semaines, provoque une réduction significative du diamètre des artéioles ainsi qu'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).

4.6 Effet sur les dents

Il s'agit d'une pigmentation jaune de l'email qui débute en bague au collet de la dent et s'étend vers le bas (Lauwerys, 1982), cette coloration des dents est due à une réaction chimique entre le sulfocyanate de la sueur et le cadmium qui forme des pigments cylindriques sur les dents (بشانی وصایفیه, 2001).

Selon Friberg (1959), la dent jaune cadmique constitue un signe clinique très caractéristique devant attirer l'attention sur une imprégnation par le cadmium.

5. La créatinine

5.1 Caractères généraux de la créatinine

La créatinine est une substance azotée provenant de la dégradation de la créatine qui joue un rôle dans la contraction musculaire, elle est éliminée uniquement par filtration glomérulaire.

La production quotidienne de la créatine est constante pour un sujet donné et indépendante des apports alimentaires, l'augmentation du taux de la créatinine est proportionnelle à la diminution de la filtration glomérulaire fondamentale pour juger de l'importance du déficit de la filtration glomérulaire et donc du déficit fonctionnel rénale (Bousbia *et al.*, 2001).

5.2 La structure de la créatinine

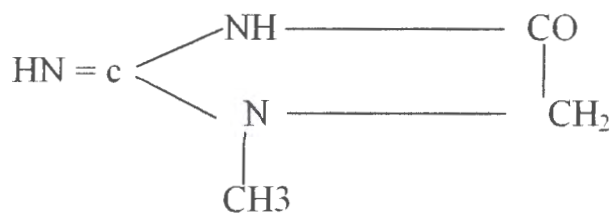


Schéma 1: formule enveloppé de la créatinine PM : 113
(Bouneh, Derkaouin, 2001).

5.3 Biosynthèse de la créatinine

La créatinine est un produit du métabolisme musculaire qui dérive de la créatine celle-ci est synthétisée au niveau du foie par méthylation. (réaction 3) de la glycoamine ou acide guamido-acétique, produit dans le rein par transfert du groupement guamidique de l'arginine sur la glycine (réaction 1 et 2) libérée dans la circulation générale, la créatine captée par les cellules musculaire est transformée par une Kinase (réaction 4) en créatine phosphate (réserve d'énergie), lors de la synthèse de l'ATP (réaction 5), la perte simultanée d'une molécule d'eau entraîne la cyclisation de la créatine en créatinine, réaction qui est chez l'homme irréversible. (Bousbia *et al.*, 2001), la créatinine est éliminé par le rein dans les urines.



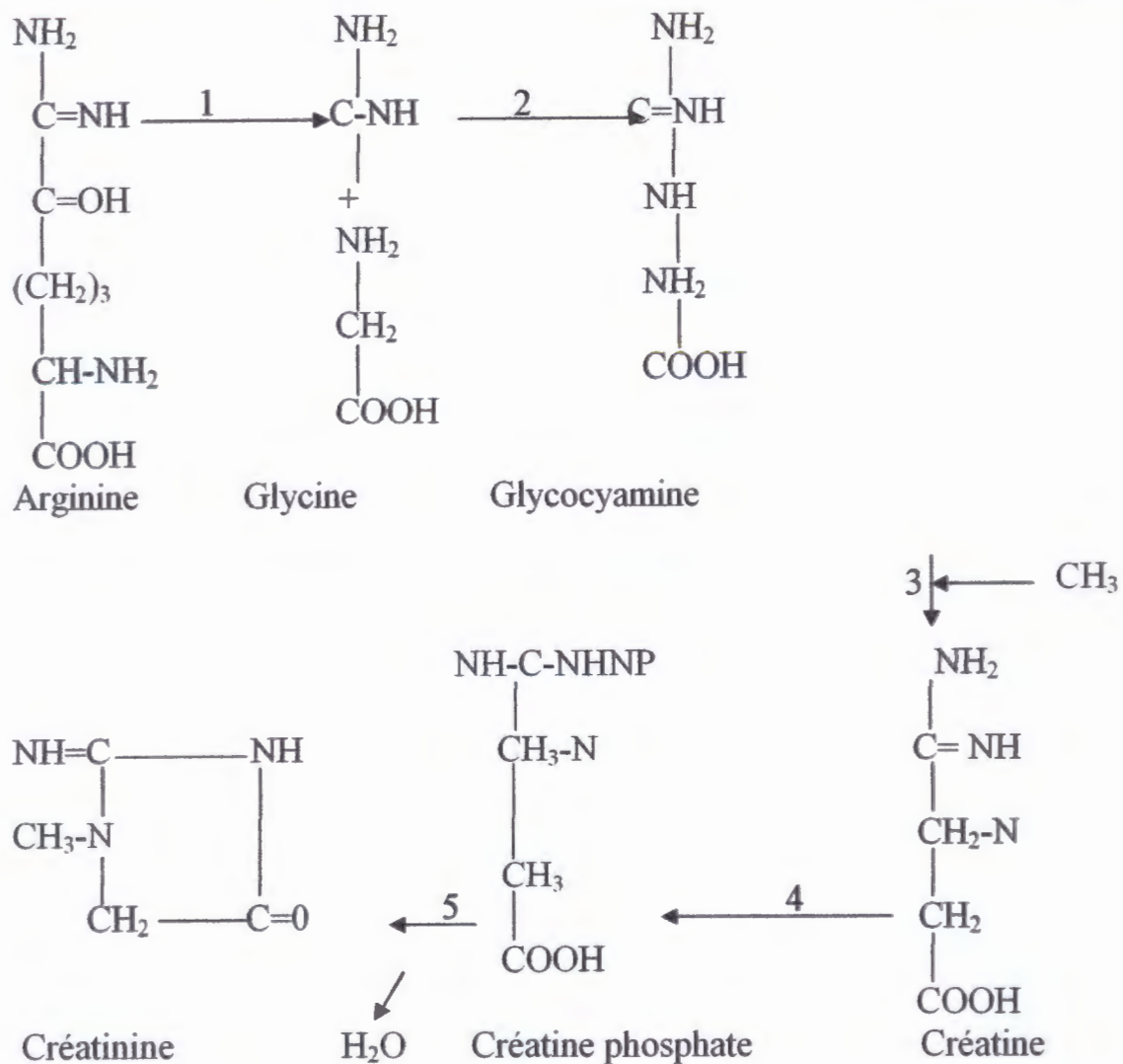


Schéma 2: La biosynthèse de la créatine et de la créatinine (Charrel, 1991).

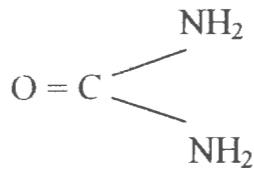
6. L'urée

6.1 Caractères généraux de l'urée

L'urée est une substance azotée provenant de la destruction des protéines d'origine alimentaire ou constitutives des tissus humains. c'est le produit ultime du catabolisme protidique et notamment de ses groupements $-\text{NH}_2-$ elle est essentiellement synthétisée au niveau hépatique et son taux de production dépend du catabolisme protidique: apports azotés alimentaires et catabolisme endogène.

Petite molécule très diffusible, l'urée est répartie de façon à peu près égale dans tout les tissus et les liquides biologiques en fonction de leur teneur en eau, cette répartition est presque homogène, cependant, son élimination est essentiellement rénale et résulte d'une filtration glomérulaire presque totale, suivie

des conditions normales de filtration, d'une réabsorption portant sur 40% de la quantité filtrée, dans son taux sanguin va donc dépendre de la production, de l'élimination rénale et de l'état d'hydratation (Charrel, 1991).



6.2 Biosynthèse de l'urée

L'urée est éliminée à 90% dans une urine après filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire partielle (Arrada, 2002).

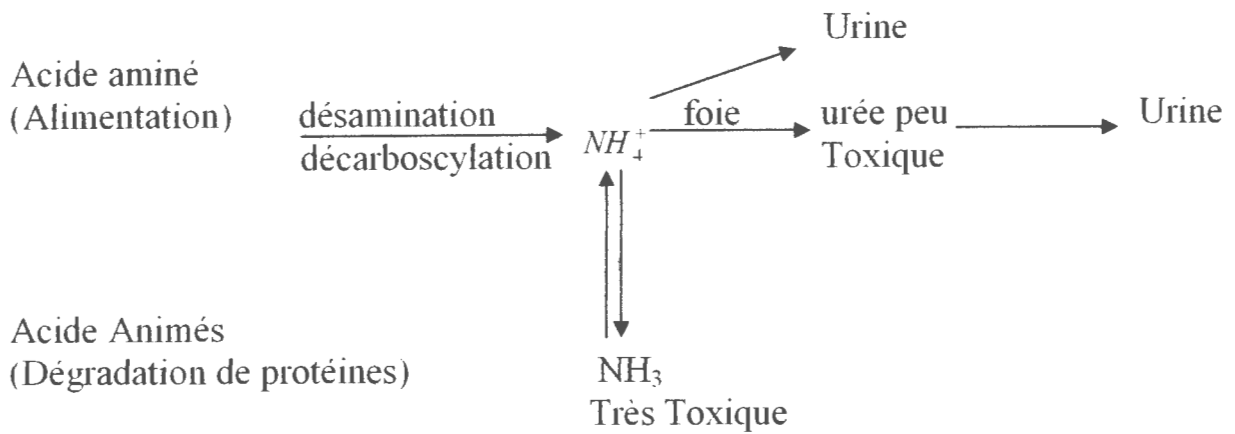


Schéma 3: La biosynthèse de l'urée.

6.3 Concentration de l'urée dans le sang

La concentration de l'urée dans le plasma d'un individu adulte et sain qui prend les repas normaux de protéines en température neutre atteint 0.18 à 0.55 g/l (2001, بشاني وصايفية), les valeurs de l'urée varient en fonction de l'âge.

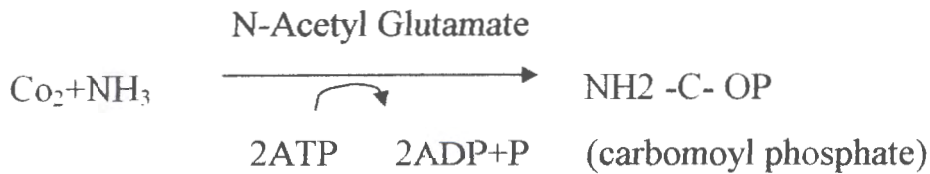
Tableau II: variation des valeurs de l'urée en fonction de l'âge d'après (Arrada *et al.*, 2002).

Sujet	Concentration de l'urée sanguine
Adultes	0.15 → 0.55 g/l
Enfants	0.10 → 0.14 g/l
Nourrissantes	0.05 → 0.10 g/l

6.4 Le cycle de l'urée

1^{ère} étape:

La formation de carbomoyl phosphate à partir de CO_2 et NH_3 , nécessite deux molécules d'ATP et N-Acetyl Glutamate.



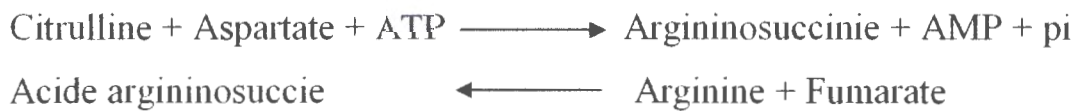
2^{ème} étape:

C'est la réaction où il y a une formation de citrulline et une libération de phosphate.



3^{ème} étape:

Cette étape consiste en une formation d'Argininosuccinie aux dépens d'une molécule d'ATP.



4^{ème} étape:

A ce niveau l'arginine en présence d'eau donne la formation d'urée et l'ornithine.



Cytosol

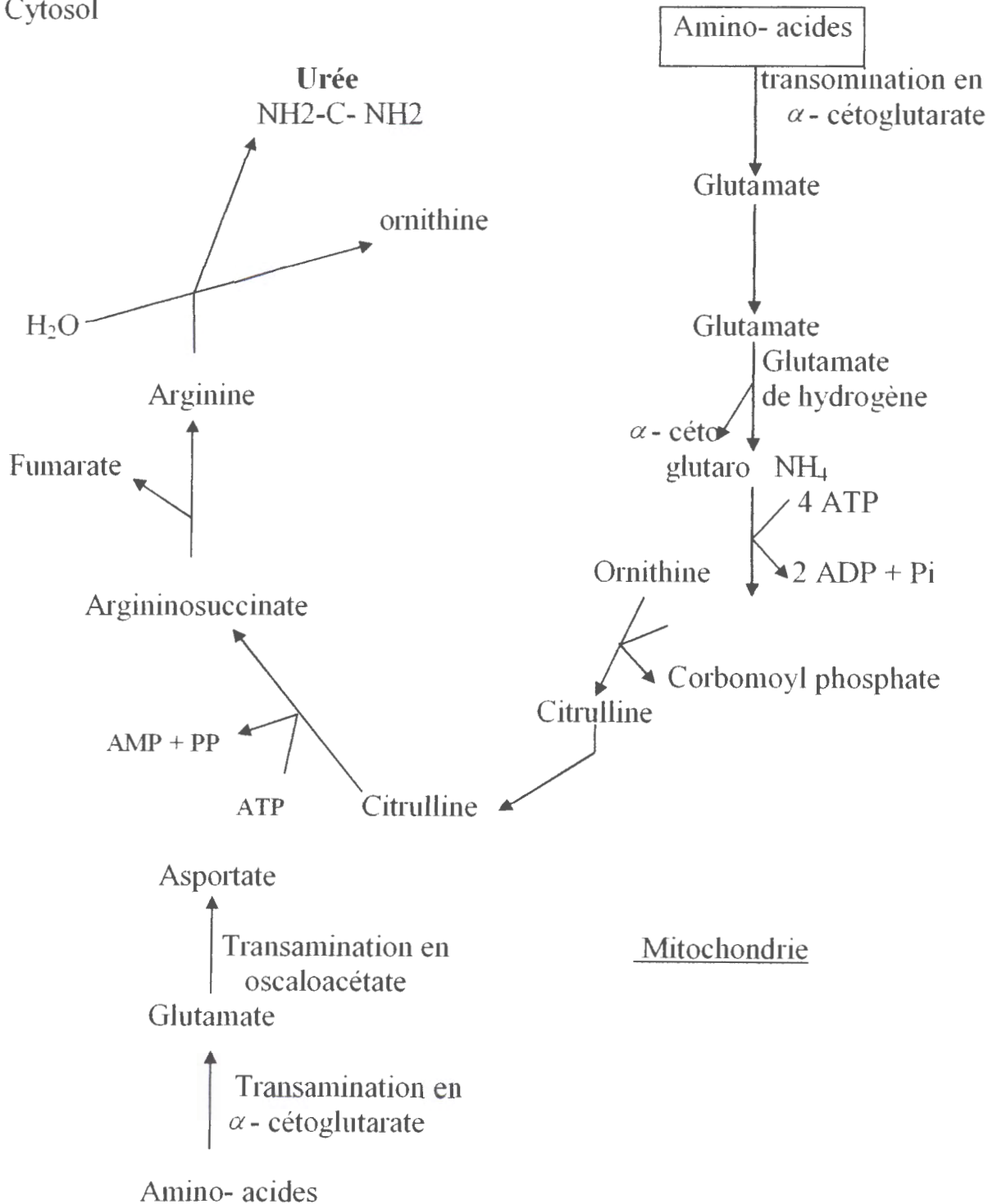


Schéma 4: Le cycle de l'urée, d'après (بشاني وصايفية, 2001).

7. phosphatase alcaline

C'est une enzyme libérant de l'acide phosphorique présente dans nombreux organismes et tissus, ainsi que dans le sang de ce fait la structure protéique hydrolyse les esters de l'acide phosphorique, c'est à dire qu'elle détache un ester combinant d'un acide avec un Alcool, pour en détacher l'acide phosphorique lequel est utilisé ailleurs ou éliminé dans les urines, on distingue deux types en fonction de leurs pH optimal d'action, les phosphatases alcalines qui agissent en milieu alcalin qui sont essentiellement présentes dans le foie et les tissus osseux et les phosphatases acides qui agissent en milieu acide.

Le taux sérique de la phosphatase alcaline mesuré dans un prélèvement sanguin, permet d'évaluer les fonctions biologiques du foie, ce taux est très élevé en cas de cholestase (manifestation liée à diminution ou l'arrêt de la sécrétion biliaire et en cas d'autre affections en particulier osseuse, le taux de phosphatase, acide quant à lui augmente en cas de cancer de la prostate).

Le taux sérique de phosphatases alcalines ne diminue qu'exceptionnellement en cas d'hypidrophosphatasie, une maladie héréditaire se traduisant par un rachitisme et des troubles dentaires (Radwane Salah, 2001).

8. Calcium

Le calcium est un élément chimique présent dans la nature et dans le corps humain, ou il est indispensable à la solidité osseuse et un fonctionnement des cellules musculaires et nerveuses (Wang C et Bhattacharyya M.K, 1993).

Le calcium est l'élément cinq entre les éléments de tableau périodique, la proportion de Ca^{2+} est de l'ordre de 3,5%, la masse atomique est égale à 40,08 il est utilisé en deux formes différentes:

- La forme cristalline, (phosphate de calcium), qui entre dans la composition du squelette cette forme représente un réservoir d'environ 1200g chez l'homme.
- La forme raciste, la concentration de cette forme entre les cellules est faible estimée d'environ 10-100 nanomole/litre, en comparant avec la concentration la forme externe des cellules qui reste constante est estimée à

2,5 mmole/litre, les cellules sont plus sensibles ce qui augmente la concentration du calcium intracellulaire, le calcium est considéré comme un médiateur pour activer plusieurs enzymes (2001, بشاني وصايفية).

8.1 Besoins de l'organisme

Le calcium est stocké dans les os qui contiennent environ 1 kilogramme soit 99% du calcium de l'organisme, il assure la solidité sous forme de phosphate et de citrate de calcium, il intervient dans le fonctionnement des muscles, en particulier du myocarde, et dans la commande des muscles par les nerfs (2001, بشاني وصايفية).

8.2 Les rôles du calcium

Le calcium intervient dans plusieurs processus:

- Contrôle du transport ionique entre les tissus.
- Contrôle et l'activation des enzymes.
- Joue un rôle dans la coagulation du sang (activation des facteurs de la coagulation).
- Joue un rôle d'un 2^{ème} messenger dans la cellule.
- Joue un rôle dans la sécrétion cellulaire.

8.3 L'absorption du calcium

Le degré de l'absorption du calcium diffère d'un individu à un autre, il est d'environ 20 à 25%, l'absorption est assurée par deux mécanismes le transport négatif effectué par diffusion simple et le transport actif effectué au niveau du duodénum le calcium est transporté à l'aide d'une protéine spéciale, il est actif à la présence de la vitamine D (2001, بشاني وصايفية).

9. Les protéines

Les protéines au nombre d'une centaine forment un groupe très hétérogène comprenant des holoprotéines (constitués d'acides aminés uniquement), et des hétéroprotéines (métalloprotéines, lipoprotéines et glycoprotéines).

Elles interviennent dans le maintien de la pression oncotique, dans la coagulation, dans le transport des substances physiologiques (fer, cuivre, bilirubine libre et certaines hormones...), dans l'immunité humorale, dans l'inhibition de protéases circulant dans le plasma.

Les variations du taux global des protéines présentent une valeur d'orientation diagnostique, devant être complété par un bilan plus spécifique.

Les protéines sériques et urinaires sont dosées qualitativement par la méthode colorimétrique du biuret, et qualitativement par électrophorèse ou immunoélectrophorèse, la quantité de protéine urinaire reflètent très souvent le type de l'atteinte rénale (Bousbia *et al.*, 2001).

L'analyse quantitative des différentes fractions de protéines révèle donc un intérêt considérable aussi bien pour préciser le type de la néphropathie ou pour décaler des signes précoces d'une néphrotoxicité (Bousbia *et al.*, 2001).

Chapitre II



Matériels et méthodes

1- Entretien des animaux:

Dans la présente étude nous avons utilisé les rats blancs de souche wistar comme modèle expérimental.

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 nettoyées un jour sur deux régulièrement avec renouvellement de la literie, l'animalerie est maintenue à une photopériode de 12h/24h.

2- Préparation du traitement :

Nous avons utilisés le chlorure de cadmium ($CdCl_2$) comme traitement, les rats ont été traités par deux doses différentes 0,2g/l et 0,4g/l, qui ont été choisie selon la bibliographie (Fowler *et al.*, 1975 ; Rjanna *et al.*, 1984), ces deux doses ont été obtenues en ajoutant la quantité désirée du $CdCl_2$ dans un litre d'eau de boisson.

200mg $CdCl_2$ \longrightarrow 1000 ml. (Eau).

400 mg $CdCl_2$ \longrightarrow 1000 ml. (Eau).

3 -Traitement des animaux :

Le traitement des rats un mois (quatre semaines), 14 rats ont été utilisés pour cette étude, repartis en trois lots à raison que :

- Le premier lot : contient quatre rats témoins recevant quotidiennement de la nourriture et de l'eau potable.
- Deuxième lot : contient cinq rats, recevant le même régime alimentaire que les témoins et de l'eau traitée à la dose 0,2g/l.
- Troisième lot : contient cinq rats aussi, recevant de l'eau traitée à la dose 0,4g/l.

4- Prélèvement d'sang:

Après quatre semaines du traitement les rats ont été sacrifiés à l'aide d'un bistouri, ainsi le sang écoulé est récolté dans des tubes à hémolyse et pour récupérer les sérums, les tubes ont été centrifugés pendant 10 min à 1000 tours. En suite les rats sacrifiés ont été disséqués pour le prélèvement des différents organes.



Fig.2 : Le sacrifice des rats au niveau du laboratoire.

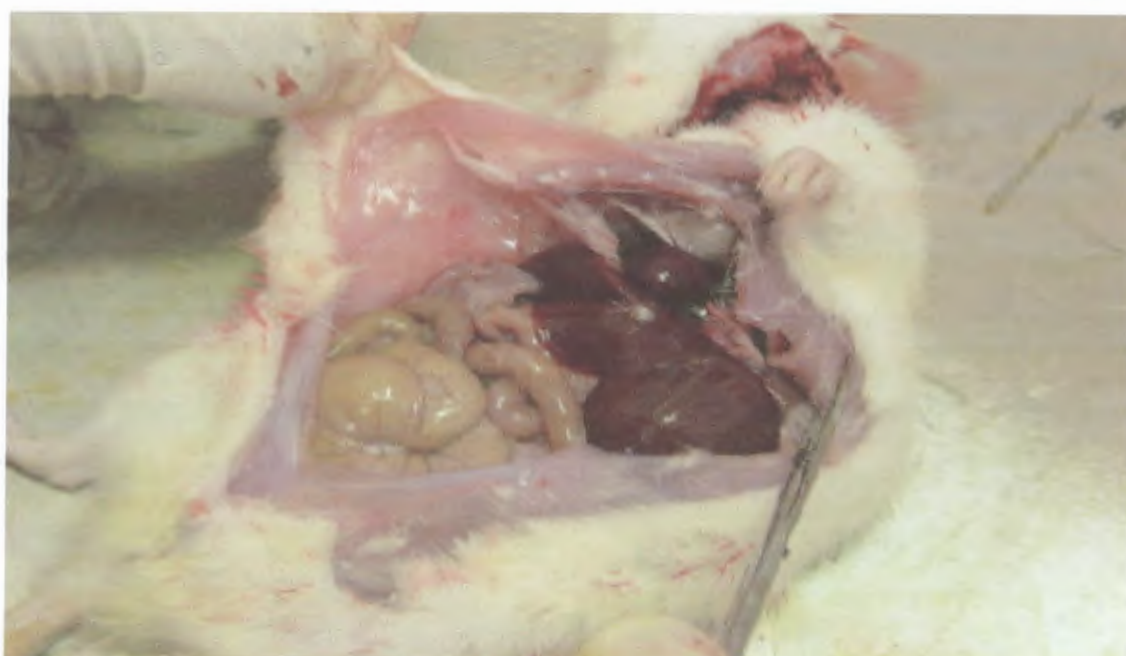


Fig.3 : La dissection des rats au niveau du laboratoire.

5 - Dosages biochimiques

5-1- Dosage de la créatinine

5.1.1) Principe

En milieu alcalin, la créatinine donne avec l'acide picrique une coloration jaune orangée, la vitesse de développement de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine.

5.1.2) Réactifs

R1: Acide picrique.

R2: Hydroxyde de sodium

Phosphate disodique.

R3/ étalon (concentration 20mg/l)

5.1.3) préparation des réactifs

Le réactif utilisé est constitué de R1+R2 (1v+1v), c'est à dire 1 volume de réactif 1 avec volume de réactif 2.

5.1.4) Mode opératoire

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants:

- Longueur d'onde: 492 nm.
- Température: 37°C.
- Cuve: trajet optique 1cm.
- Zéro de l'appareil: l'eau distillé.
- Etalon (100ml)

Réactif de travail	1ml
Etalon ou échantillon	100ul

La lecture de la densité optique se fait en deux temps DO_1 , 10 secondes après l'addition de l'échantillon ou de l'étalon et une deuxième lecture DO_2 , 2minutes après la première.

Calcul:
$$\frac{(DO_2 - DO_1)_{\text{échantillon}}}{(DO_2 - DO_1)_{\text{étalon}}} \cdot H$$

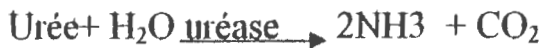
H: concentration de l'étalon
H: 20mg/l

Volume normal

Pour le sérum: 6-13mg/l

5-2- Dosage de l'urée:

5.2.1 Principe. la méthode est basée sur la réaction suivante:



Le salicylate et l'hypochlorite dans le réactif réagissent avec les ions d'ammonium pour former un complexe vert (2,2- dicarboscyliordophénol).

5.2.2 Réactifs

- uréase	≥ 5000u/l
1- tampophosphaté	120 mmol/l, pH 7.0
sabicylate de sodium	63.4 mmol/l
nitroprusside de sodium	5.00 mmol/l
EDTA	1.5 mmol/l
2- Hypochlouite de sodium	18 mmol/l
Hydroscydo de sodium	750 mmol/l
Etalon	8.33 mmol/l (50mg/l)

5.2.3 Préparation du réactif

L'uréase 1, tampon phosphate 1, Hypochlorite 2 et l'étalon sont prêts à l'emploi stable jusqu'à la date de présentation conservés entre +2 et 8°C

5.2.4 Réactif de travail.

Ajouter un flacon d'uréase 1 à la bouteille de tampon phosphate 1 stable pendant 1 mois entre +2°C et 8°C, conservé à l'abri de la lumière.

5.2.5 Protocole du dosage

- Longueur d'onde	600 nm (hg 578 nm- hg 623 nm)
- Cuve	1cm de trajet optique.
- Température	25°C/37°C.

Tableau III: dosage de l'urée.

	Blanc de réactif	Étalon	Echantillon
Étalon	-	10 µl	-
Echantillon	-	-	10 µl
Réactif de travail	1000 µl	1000 µl	1000 µl

Mélanger et incuber pendant au moins 5 minute à 37°C ou 10 minutes à 20-25°C , puis Mesurer l'absorbance de l'étalon, contre le blanc de réactif dans les 2 heures qui suivent.

5-3 -Dosage des protéines

5.3.1 Principe:

Protéines Kit est un réactif qui permet le dosage des protéines totales par une méthode colorimétrique reposant sur la réaction du biuret (formation de complexes d'ions cuirriques avec la liaison peptidique, en milieu alcalin), le tartrate double à solubiliser le cuivre en milieu alcalin, et l'iodure de potassium limite l'auto réduction du cuivre.

La coloration violette du complexe formé est proportionnelle à la concentration en protéines dans l'échantillon.

Tableau IV: Présentation et composition du Coffret (1000 tests).

Réactif1	R1	Albumine bovine	100g/l
Étalon 1x 8 ml (liquide)		Merthiolate de Na	0.19g/l
Réactif	R2	Tartrate de sodiul et de potassium	99/l
R&action alcaline		Na oll	0.2Mol/l
4 x 245ml (liquide)		Lodure de potassium (KL)	5g/l
Réactif 3	R3	Sulfate de cuivre (Cu So₄)	150g/l
Réaction de coloration 1 x 25ml (liquide)			

5.3.2 Mode opératoire manuel

Préparation de réactif :

Ajouter 5ml de réactif 3 à un flacon de réactif 2.

Stabilité: 6 mois à 2-8°C.

Réalisation de test:

5.3.3 Mode d'opération sans déduction du blanc échantillon:

Longueur d'onde: 545 nm (Hg 546 nm).

Zéro de l'appareil: blanc réactif

Tableau V: Dosage de protéines.

	blanc réactif	étalon	dosage
Eau déminéralisée	20µl	-	-
Etalon	-	20µl	-
Echantillon	-	-	20µl
Solution de travail	1ml	1ml	1ml

Stabilité de la coloration: 30 minute à 20-25°C

Stabilité de l'étalonnage: effectuer un étalonnage à chaque série de dosage.

5- 4 -Dosage du calcium

5-4.1 Principe

En milieu neutre, le Ca^{+2} forme avec l'arsenazo III un complexe dont l'adsorbance est proportionnelle à la concentration en calcium dans l'échantillon.

5-4.2 Réactifs

R1: tampon Mes, pH0.50	100mmol/l
arsenazoIII	200 mmol/l
R2: étalon	100mg/l
	10mg/l
	2.5mg/l

5.4.3 Réactif de travail

Le réactif est prêt à l'emploi.

5.4.4 Mode opératoire:

Le spectromètre est programmé selon les critères suivants:

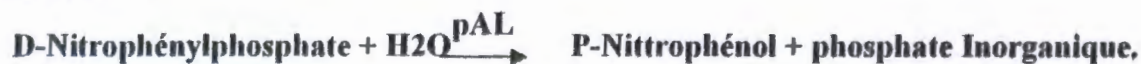
- Longueur d'onde: 650 nm (600 nm).
- Température: 37°C.
- Cuve: trajet optique 1cm.
- Zéro de l'appareil: blanc réactif.

Tableau 1: Dosage du calcium .

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

5-5 -Dosage de la phosphatase alcaline**5-5.1 principe**

Détermination de la phosphatase alcaline (pAL) selon les recommandation DGKC et SCE.

**5.5.2 Réactifs**

R1: tampon diéthanoline, pH 10.2- 1 mol/l

Chlore de magnésium 0.5 mol/l

R2: p-Nitrophénylphosphate 10mmol/l

R3: étalon (concentration)

5-5, 3 Préparation des réactifs

Dissoudre le réactif 2 avec le réactif 1 comme indiqué sur le flacon de réactif 2 environ 15 minutes avant l'utilisation.

5.5.4 Mode opératoire

Le spectrophotomètre donne la concentration en phosphatase alcalin dans le sang en mg/l

Réactifs de travail	1ml
échantillon	20µl

La programmation du spectromètre se fait comme dit:

- Longueur d'onde: 450 nm (410)
- Température: 37°C, 30°C, 25°C.
- Cve: trajet optique 1cm.
- Zéro de l'appareil: Eau distillée.

Déposer 2µl d'échantillon dans 1ml de réactif de travail puis mélanger et après 1 minute d'incubation mesurer la variation de densité optique par minute ($\Delta Do/min$) pendant 3 minutes.

6 -Analyse statistique:

Pour comparer les moyennes entre les témoins et les traités à 0.2g/l et à 0.4g/l, nous avons utilisés le teste "t" student qui a pour formule.

$$* \quad t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{S_2^2}{n_2} + \frac{S_1^2}{n_1}}}$$

$$* \quad \bar{X} = \frac{\sum X_i}{N} \quad \bar{X} : \text{exprime le moyen des échantillons.}$$

$$* \quad S^2 = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N-1} \quad i : \text{exprime les échantillons.}$$

N : exprime le nombre des échantillons.

S^2 : exprime la variance.

$$* \quad SD = \sqrt{S^2} \quad SD : \text{exprime l'écarte -type.}$$

t : la valeur "t" calculée

Chapitre III



Résultats et discussion

Résultats

1- Poids des organes :

L'analyse statistique montre qu'il n'existe pas de différence significative pour le poids des trois organes (g) prélevés entre les témoins et les traités (Tableau VII, Fig. 4).

Tableau VII : variations du poids des organes: foie, rate et rein (n=4-5, m ±s)

Groupes Organes	Témoin	Traités 0,2 g/l	Traités 0,4 g/l
Foie	9,48 ± 0,66	9,33 ± 0,23	9,29 ± 0,66
Rein	0,86 ± 0,02	0,84 ± 0,04	0,82 ± 0,02
Rate	0,51 ± 0,09	0,53 ± 0,18	0,58 ± 0,11

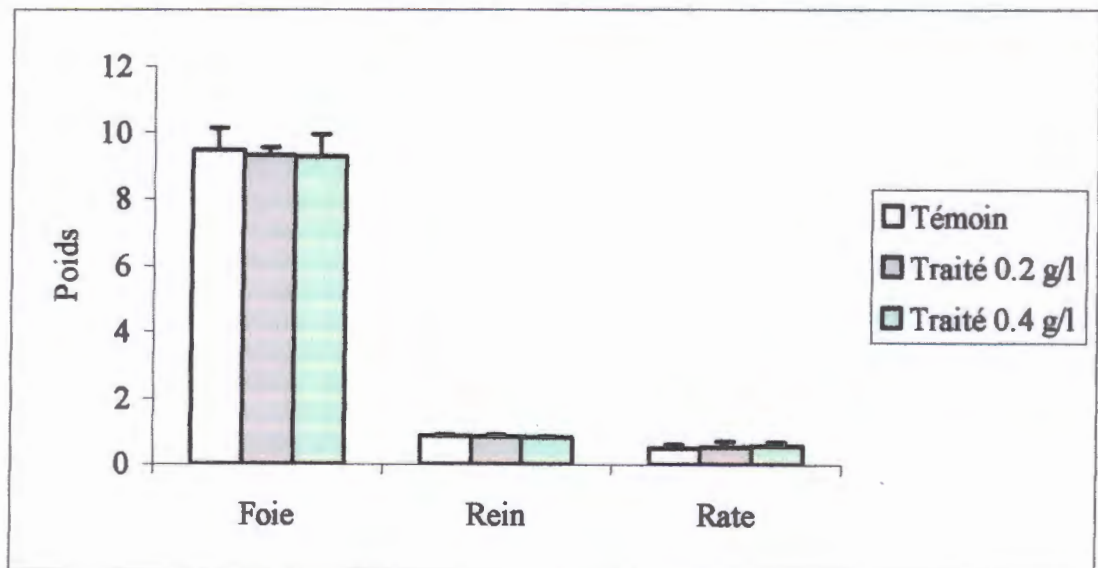


Fig. 4: Poids des organes (foie, rein et la rate) chez les témoins et les traités.

2. Variation de la concentration de la créatinine

L'analyse statistique montre que la concentration de la créatinine augmente significativement ($p < 0,05$) chez les traités à 0,2 g/l par rapport au témoins alors qu'elle diminue significativement ($p < 0,05$) chez les traités à 0,4 g/l (Tableau VIII, Fig.5).

Tableau VIII: Variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm s$, $n = 3$).

Echantillons	Témoins	Traités 0,2 g/l	Traités 0,4 g/l
1	7	7	6,5
2	6,5	7,25	5,5
3	6,5	7,5	6,5
$m \pm s$	$6,66 \pm 0,29$	$7,25 \pm 0,25$ a*	$6,17 \pm 0,58$ b* c*

* Niveau de signification

a : comparaison entre témoins et traités 0,2 g/l

b : comparaison entre témoins et traités 0,4 g/l

c : comparaison traité 0,2 g/l et traité 0,4 g/l

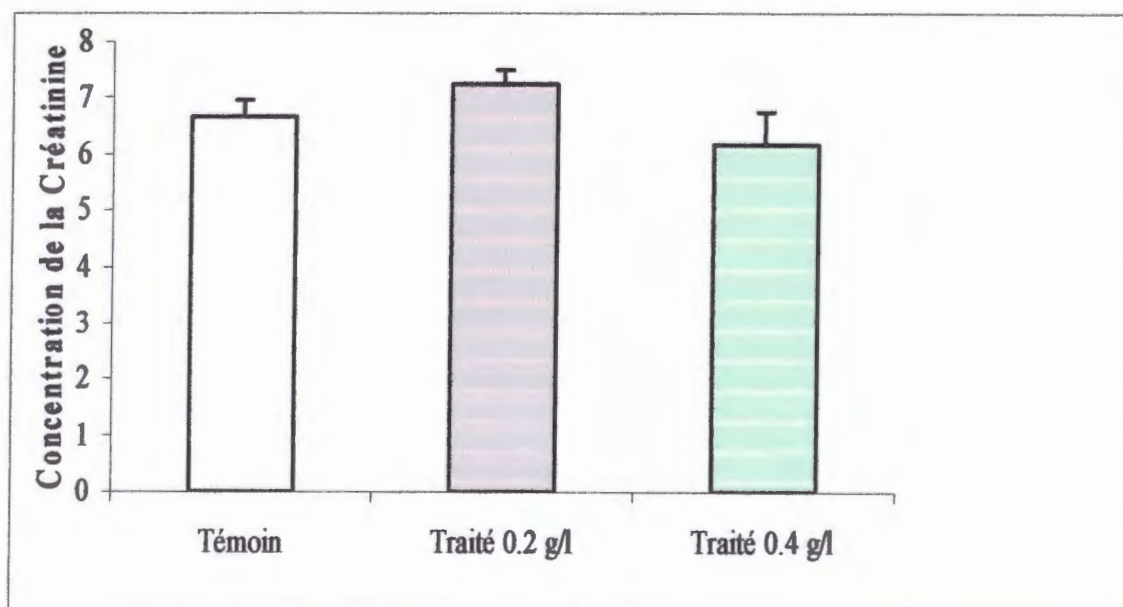


Fig. 5 : variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez les témoins et les traités ($m \pm s$, $n = 3$).

3. Variation de la concentration de l'urée

L'analyse des données révèle une augmentations significative ($P < 0,05$) chez les deux traités par rapport aux témoins avec un effet dose dépendant (Tableau IX, Fig.6).

Tableau IX Variation de la concentration de l'urée mg/l chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm s$, $n = 3$).

Echantillons	Témoins	Traités 0,2 g/l	Traités 0,4 g/l
1	0,60	0,67	0,66
2	0,51	0,52	0,63
3	0,54	0,61	0,66
$m \pm s$	$0,55 \pm 0,05$	$0,60 \pm 0,07$ a*	$0,65 \pm 0,01$ b*

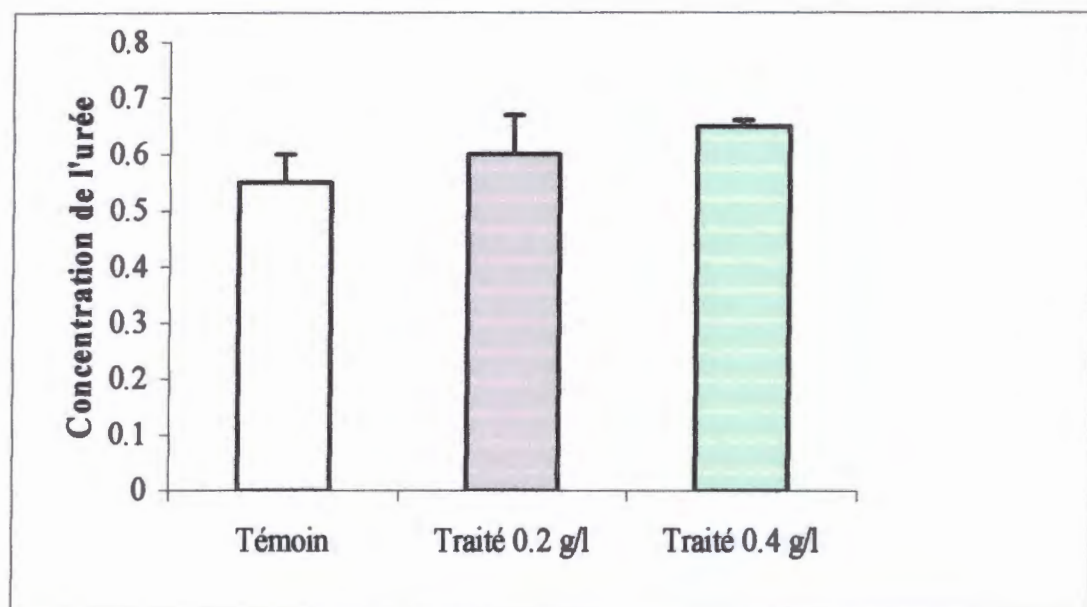


Fig.6: variation de la concentration de l'urée (mg/l) chez les témoins et les traités ($m \pm s$, $n = 3$).

4- Variation de concentration des protéines

Une diminution hautement significative ($p < 0,001$) a été enregistrée chez les deux traités par rapport aux témoins avec un effet dose dépendant (Tableau X, Fig. 7).

Tableau X : Variation de la concentration des protéines (mg/ml) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm s$, $n=3$).

Echantillons	Témoins	Traités 0,2 g/l	Traités 0,4 g/l
1	163	79	78
2	102	72	100
3	132	75.5	81
$m \pm s$	132.33 ± 30.5	75.5 ± 3.5 a***	86.33 ± 11.93 b*** c*

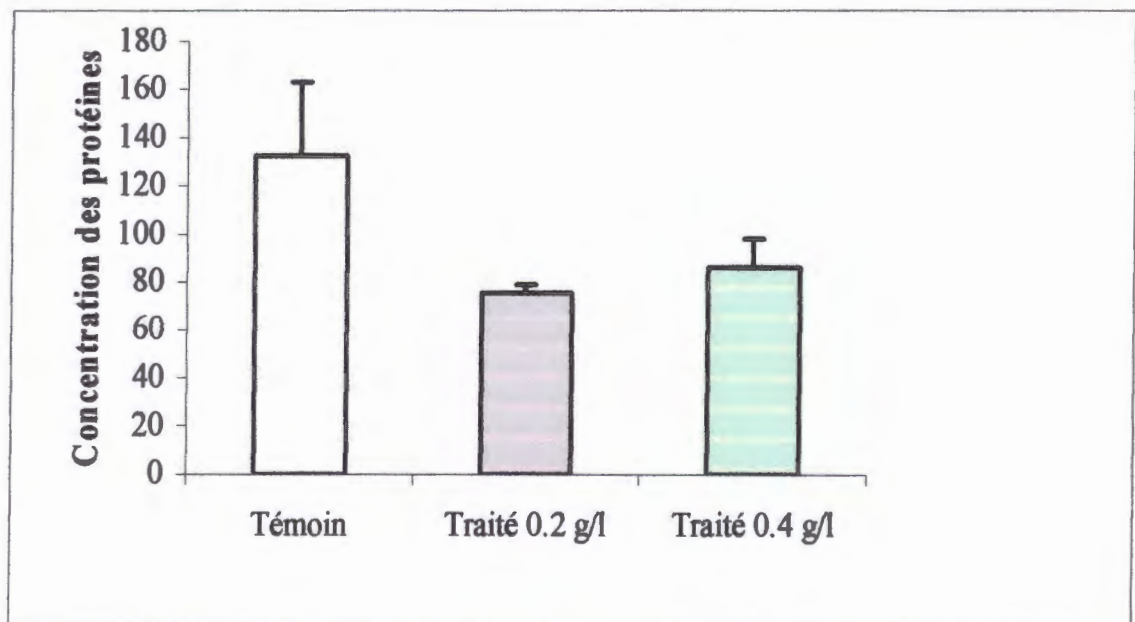


Fig.7: variation de la concentration des protéines (mg/ml) chez les témoins et les traités ($m \pm s$, $n=3$).

5- Variation de la concentration du calcium

La concentration du calcium augmente d'une manière significative ($p < 0,05$) chez les traités à 0,4 g/l par rapport aux témoins et aux traités à 0,2 g/l, par contre on note aucune différence significative entre les témoins et les traités à 0,2 g/l on enregistre également un effet dose dépendant (Tableau XI, Fig. 8).

Tableau XI : Variation de la concentration du calcium (mg/l) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de -traitement.

Echantillons	Témoins	Traités 0,2 g/l	Traités 0,4 g/l
1	108	100	110
2	103	105	114
3	105,5	110	120
m±s	105,5±2.5	105±5	114.66±5.03 b* c*

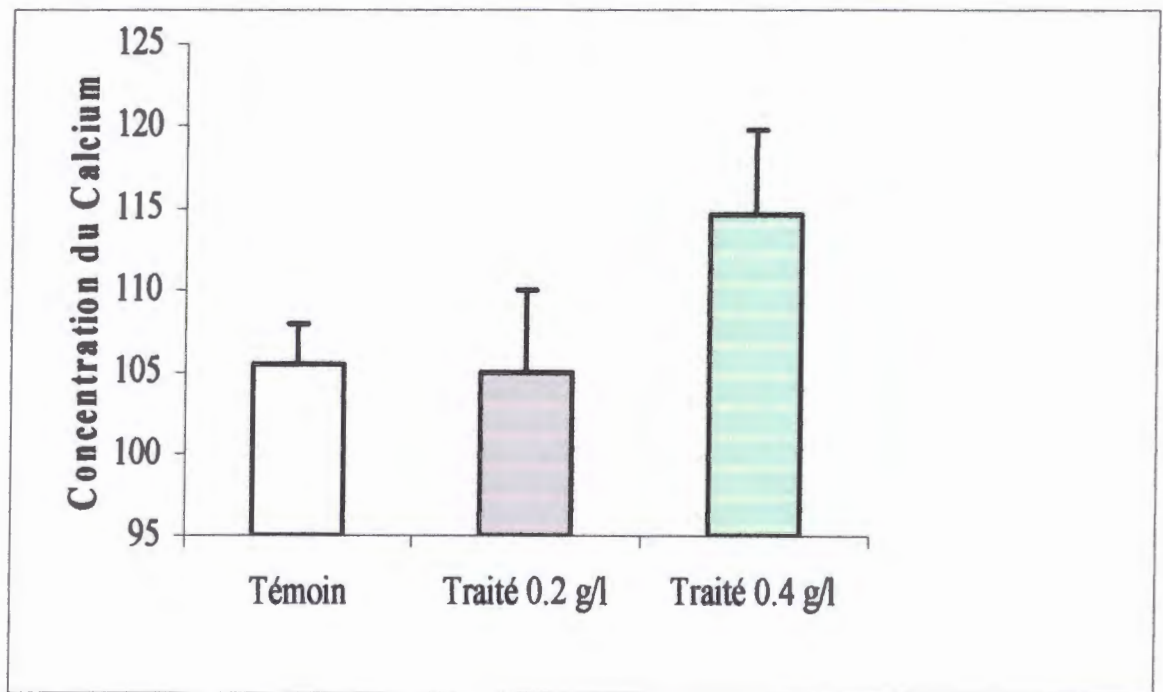


Fig.8: variation de la concentration du calcium (mg/l) chez les témoins et les traités (m±s, n=3).

6 . Variation de l'activité de la Phosphatase alcaline

Les résultats obtenus révèlent une augmentation significative ($p < 0,05$) chez les traités aux doses (0,2 g et 0,4 g/l) par rapport aux témoins , on note également une augmentation significative ($p < 0,05$) chez les traités à 0,4 g/l par rapport aux traités à 0,2 g/l (Tableau XII, Fig.9).

Tableau XII : Variation de l'activité de la phosphatase alcaline (ul) chez les témoins et les traités pendant quatre semaines de traitement ($m \pm s$, $n=3$).

Echantillons	Témoins	Traités 0,2 g/l	Traités 0,4 g/l
1	210	234	360
2	202	250	350
3	206	219	390
$m \pm s$	206 ± 4	234.33 ± 15.5 a*	366.66 ± 20.81 b* c*

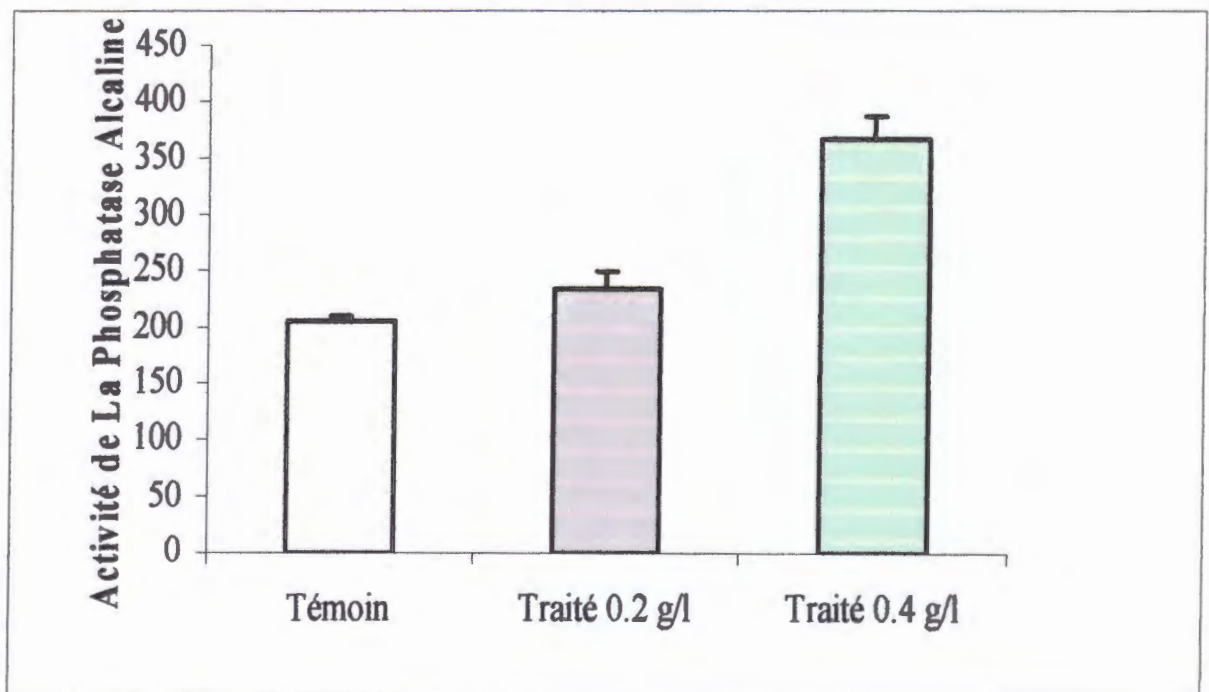


Fig. 9 : variation de l'activité de la phosphatase alcaline (μ l) chez les témoins et les traités ($m \pm s$, $n=3$).

Discussion

L'analyse statistique du poids des différents organes révèle qu'il n'existe pas de différence significative au niveau du poids de la rate, du foie et du rein, donc, le cadmium n'affecte pas le poids des organes, ceci revient probablement à la période de traitement.

L'analyse des paramètres biochimiques montre que la concentration de la créatinine augmente significativement chez les traités à 0,2 g/l par rapport aux témoins, ces résultats sont en accord avec ceux de (Tsalev, 1985), cette augmentation est expliquée par une diminution de la filtration glomérulaire ce qui a été constaté chez les travailleurs exposés au cadmium (Bernard, 1976) et chez les lapins traités par le cadmium (Guilhermino *et al.*, 1998).

Par contre chez les traités à la dose 0.4g/l, la concentration de la créatinine a diminué par rapport aux témoins alors que cette concentration est proportionnelle avec la quantité de cadmium ingérée (Guilhermino *et al.*, 1997).

En ce qui concerne l'urée qui est le résultat de catabolisme des protéines au niveau du foie et que l'augmentation de sa concentration dans le sang s'explique par un dysfonctionnement au niveau des néphrons (Alain et Bélair, 1986), le dosage de l'urée dans le sérum nous a permis de constater une augmentation significative chez les deux groupes traités par rapport aux témoins, nos résultats sont en accord avec ceux de (Sarkar *et al.*, 1988 ; Guilhermino *et al.*, 1998).

Le dosage des protéines sériques révèle une diminution chez les deux groupes traités. Et comme le foie et le rein sont des organes cibles, donc ils ont la capacité de synthétiser la métallo-thionine qui est une protéine à faible poids moléculaire, où les groupes SH ont la capacité de se lier avec des métaux lourds (Mesna, 1995).

Ainsi, il est connu que le foie synthétise la quasi-totalité des protéines sérique (Sarkar *et al.*, 1998), par ailleurs, beaucoup d'étude ont montré que le foie et le rein sont des sites d'accumulation du cadmium ingéré (Chang *et al.*, 1980). Cependant; le cadmium est capable de provoquer un dysfonctionnement de la synthèse des protéines au niveau du foie (Kazanzis, 1978 ; Kjellscom *et al.*, 1987).

ou/et il affecte la fonction rénale. De ce fait, Il est probable que la diminution des protéines sériques revient à l'incapacité de synthétiser des quantités suffisantes de la métallo-thionine (Elinder *et al.*, 1987).

Nos résultats montrent une augmentation significative de la concentration du calcium que chez les rats traités à la dose 0,4g/l, des résultats similaires ont été également enregistrés, chez des travailleurs exposés aux cadmium (Scott *et al.*, 1978 ; Truliko *et al.*, 1993), et chez les lapin prenant de la nourriture traités par le cadmium (2002 بوبسيل) ceci est expliqué d'une part par un déséquilibre de réabsorption tubulaire et d'une autre part le cadmium inhibe la fonction de la vitamine D qui facilite l'absorption du calcium et il inhibe aussi l'absorption gastro-intestinale du calcium à la suite de la compétition sur les sites de fixation (Bhattacharyya, 1995). Par ailleurs il a été démontré que le cadmium du régime alimentaire accroît la mobilisation du calcium de l'os (Wang et Bhattacharyya, 1993).

L'activité de la phosphatase alcaline est augmentée chez les deux groupes traités par rapport aux témoins, cette activité est en rapport avec la présence d'isoenzymes hépatiques, osseuses et parfois intestinales, les phosphatases alcalines sont élevées au cours des maladies hépatiques et osseuses (Radouane Salah, 2001), et comme les réactions de détoxification se déroulent le plus souvent dans le foie ceci pourrait expliquer l'augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline chez les rats traités.

Conclusion générale

Conclusion et perspective :

Ce travail nous a permis de déterminer les poids des organes (le foie, le rein et la rate), ainsi que le dosage de certains paramètres biochimiques chez des rats traités par le cadmium aux doses 0,2g/l et 0,4g/l pendant quatre semaines.

L'analyse statistique du poids des organes révèle que le poids du rein, de la rate et du foie n'a pas été modifié.

L'analyse biochimique du sérum chez les rats témoins et traités aux deux doses a montré que le cadmium entraîne une diminution de la concentration des protéines totales, et une augmentation de la concentration de l'urée et de l'activité de la phosphatase alcaline chez les deux groupes traités, cependant ; la concentration de la créatinine augmente seulement chez les traités à 0,2g/l, ainsi la concentration du calcium est élevée uniquement chez les traités à 0,4g/l.

Les perturbations des paramètres biochimiques dosés indiquent que le cadmium entraîne un déséquilibre au niveau de la fonction rénale et la fonction hépatique.

Compte tenu des atteintes toxiques dues au cadmium il serait intéressant d'établir une étude histologique des organes cibles surtout le rein et le foie, ainsi de prolonger la période d'exposition au cadmium pour mieux connaître l'impacte toxique de ce métal sur la reproduction, sur le système cardio-vasculaire et l'effet ostéotoxique.

Référence
bibliographique

Bibliographie

- Alain B & Bélair P. 1986.** Essentiel médical biologique du soin clinique et biologique au diagnostic et traitement pratique, 845-846.
- Anderson A; Page A. L & Stoeppler M. 1996.** Cadmium uses, occurrence and intake. *Toxicol*, **1**, 23-63.
- Arada S; Menia H & Azzoune H. 2002.** Contribution à l'étude de l'insuffisance rénale aiguë, intérêt du dosage de l'urée et de la créatinine dans le diagnostic de la maladie. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme d'études supérieures en Biologie. Université de Jijel.
- Baloh w. 1974.** Laboratory diagnosis of increased lead absorption. *Arch. Environ. Health*, **28**, 198-208.
- Barbera R; Farré R & Mesado D. 1993.** Oral intake of cadmium cobalt, copper, iron, lead, nickel, manganese and zinc in the university student's diet,
- Bernard A. M & Lauwerys. 1991.** Proteinuria changes and mechanisms in toxic Nephropathies, *Crit. Rev. Toxicol*, **21**, 373-405.
- Bernard A; Roels H; Buchet J.L & Lauwerys R. 1976.** Characterization of the proteinuria in cadmium exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*
- Benkroud R & Dimeche H. 2001.** L'effet du cadmium sur le tissu hépatique et intestinal, Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'études supérieures en Biologie et Physiologie Animale. Université de Constantine
- Bhattacharyya M. H; Wilson A.K; Watson L & Jeffery E. 1995.** Metal induced osteotoxicity. *Academic Press*. 525.
Nahrung, **3**, 241-245.

- 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
- Botta A; Poyen D; Signouret M & Mathias A. 1976.** Les différents tests Biologiques de dépistage d'une imprégnation sturnine applicable en médecine du travail. *Arch. Mal, prof*, 37(4-5), 437-443.
- Bhattacharyya M. H; whelton B.D; Stern P. H & Peterson D. P. 1988.** Cadmium accelerated bone loss in ovariection mized mice and feotal rat limb bones in culture. *Proc. notlacad. Sci. USA*, 85-87-61-65.
- Borchetti A; Franchini E; Cavatorta A; Guariglia A; Neria T.M & Biava P. M. 1973.** Significatro elimiti deglilav, 64 (7-8), 250-263.
- Boudène C. I. 1988.** Toxicité des métaux in "toxicité et sécurité des aliments", 155-198.
- Bouneh A & Derkaouin M. 2001.** Mise au point de deux techniques de dosage de la créatinine. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme d'études supérieures en Biologie. Université de Jijel.
- Bousbia L; Dourek L et Ghaleb N. 2001.** Etude de l'effet préventif des flavonoides (DAFLON 500 mg) sur la nephrotoxicité d'un médicament anticancéreux (Cyclophosphamide 500 mg) chez le rat. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme des études supérieures en Biologie. Option Biochimie. Université de Jijel.
- Brouwer C.D. 1999.** Introduction à la toxicologie industrielle et environnementale 01 – 05.
- Carlson L. A & Friberg L. 1957.** The distribution of cadmium in blood after repeated exposure. 9-1

- Chang C .C; Lauwerys S. R; Bernard A; Roels H; Buchet J.P & Garvey J. S. 1980.** Methallothionin in Cadmium exposed workers. *Environ. Research*, **23**, 422-428.
- Chantal B; Frédéric B; Françoise C; Sylvain D; Jean-Pierre F; Robert G & Albert J.2002.** Toxicologie clinique, 580-585.
- Charrell M.1991.** La simiologie biochimique.
- Collucci A. V; Winage D & Krasno J. 1975.** Cadimum accumulation in rat liver. *Arch. Environ. Health*, **30**,153.
- Demichele S. J. 1984.** Nutrition of lead. *Camp. Biochem. Physiol*, **78 A(3)**, 401-408.
- Dossing M & Paulev P. E. 1983.** Blood and air lead concentration during five years of occupation exposure :the éffectiveness of an occupational hygiene program and problems due to welding operation . *Ann. Occup. Hyg*, **27(4)**, 367-372.
- Elinder C. G. 1986.** Other effects in cadmium and health a toxicological and epidemiological appraisal. Eds CRC Press. Boca Ratton. 159-204.
- Elinder C. G; Nordberg M; Palian B; Bjork L & Jonson L.1987.** Cadmium, zinc and copper in rabbit kidney, methallothionin-relation to kidney toxicity. *Eviron ,Reserch*, **42**,535-562.
- Fowler b.a; Jones h.s;brown h.w & haseaman j.k.1975.** The morphologie effect of chronic cadmium administration on the renal vasculature the morphologie effects of rats given low and normal calcium diets.toxicol, appl, pharmacol, **34**,233

Fowler B. A.1992. Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Eviron .Health. Prespect*, **100**, 57-63.

Frank C.1992. Toxicologie. 292-307.

Frickehnous B;lippol j;Gordon T.H & Jenrodt H.1976.Blut druck and pulsfrequenz bei orales belasting nuit cadmium subfid in terversuch.zbl.boket.**16**,371-376.

Gartside P. S; Bunchere C.R & Lerner S.1982. Relations of air lead and blood lead for workers at an controls. *SCI. Tot. Environ*, **74**, 97-110.

Goyer R.A.1991. Transplacental transfer of cadmium and foetal effects. *Fundam. Appel.toxicol*.**16**, 22-23.

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.

Hiscock S. A.1983. Trends in the use of cadmium (1970-1979). *Ecotoxicol, Environ, Safety*, **7**,25-33.

I.N.Q. 1983. Inventaire .National de la Qualité, Ministère de l'environnement. Paris.

Jim T; Nordberg N & Nordberg G.F 1992 .Modulation of calciureia by cadmium retreatment in rats with methallothionine induced nephrotoxicity, **75**, 29-37.

- Jin T.y; Lu.J & nodberg M.1998.** Toxicokinetics and biochemistry with special emphasis on the role of methallothionein. *Neuro-toxicol*, 19, 529-535. 1
- Kajkawa K; Nakamiski I & Kurada K. 1974 .** A pathological study of "itai-itai" disease. *J. J. Med. Soc.*, 93, 309-347.
- Kazantzis G .1978.** Some long term effects of cadmium on human kidney. *Cadmium conf. San Francisco*, 194-198.
- Kazantzis J.1986 .** Cadmium sources exposure and possible carcinogenicity. *INT, agency, Res, concer, Sci, PuBL*, 71, 93-101.
- Kjellstrom T; Elinder G & Friberg L .1987.** Conceptual problems in establishing the critical concentration of cadmium in human kidney cortex. *Environ* 33, 284-295.
- Kotsonis F. N & Kaassen C.D. 1978.** The relation of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged exposure. *Toxicol, APPL pharmacol*, 39-54.
- Kuhnert D.R; Kuhnert M .P & Zarlingo T.J.1988.** Associations between placental cadmium and zinc and age and parity in pregnant women, who smoke. *Obstet, gynecol*, 71, 67-70.
- Lauwerys. R. 1982.** Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles, 4, 98-103.
- Maitani.T; Cuppage J.E and Klaassen S.D. 1988.** Nephrotoxicity of intravenous injected cadmium-methallothionein in rats. *Fundam Appl, Toxicol*, 10, 98-108.

- Mesna O.I;steffensen I.L.H Jertholn & Andersen R.A .1995.** Accumulation of methallothionien and its multiple forms by zinc,cadmium and descamet some in human peripheral lymphocytes and B lymphocytes and monocytes. *Chem,Biointeraction* .94, (3), 225-242.
- Nogawa K;Tsuritant A ;Kido T; honda R; Yamada & Ishizaki M.1987.** Mechanism for bone disease found in habitants environmentanny expose to cadmium decreased serum 1.α 25-Dihydroxy vitamine D level, *I.N.T, Arch, Occup, Environ, Health, 59, 21-30*
- Oliver T.P &Molyneux M.R.B.1975.**Calculation of risks in buring and welding, *Ann, occup, 17,295-302.*
- Perry H.M; Erlanger M & Perry E.H.1977.**Hypertention flowing chronic very low dose cadmium feeding.porc,*Sac ,Exp,Biol,Med.156,173-176*
- .Prugarova A; koawac M & Majenechova.1988.** Leal and cadmium contamination of cerals and cereal products .S B, U vtiz, Potravin.Vedy, 6,251-257.
- Radouane - Salah S, 2001.** Exploration biologique de la fonction hépatique Mémoire de fin d'étude supérieurs .option : biochimie, faculté de sciences, Département des scince dela nature .Université Mentouri-constantine pp.
- Rajanna M; hobsom M & Reese J. 1984.** Chronic hepatic and renal toxicity by cadmium in rats. *Drug,Chem,Toxicol, 7,229-241*
- Sapunar J;bazulic D; Kubala H & Balint T.1996.** Estimation of dietary intake of lead and cadmium in the general population of the republic of croatia. *.Sci , Total, Environ , 177,31-55.*

- Sarkar S; Yadav P & B hatangar D. 1998.**Lipid peroxidative damage on cadmium exposure in antioxidant system in rat erythrocytes study with relation to time. *Biometals*, 11,153-157
- Scott R; Parson P.J;Burns R;ottawaya J.M & Hussain F.E.R 1978.**Hypercalcaemia related to cadmium exposure. *Urology* , 11,462-465
- Stankovic M.K.1971.**Biochemical tests for the appraisal of exposure to lead.*Arch, Environ, health*, 23,265-269.
- Terpin.T & Roch. 1980.** The effects of cadmium on the structure and elastic properties of carotid arteries from rats, 3,449-464.
- Truliko K;nogawa K;Hochi Y& Hayano H. 1993.** The renal handling of cadmium and phosphorus in environmental cadmium exposed subject with renal dysfunction.*App, Toxicol*, 13, 43-47.
- Tsalev D.L.1985.**Atomic Absorption spectrometry in occupational and Environmental health practice. *CRC,Pres, Florida* 199.
- Tsuchiya K .1978 .**Epidemiological Studies on cadmium in the environment in Japan: Etiology of "itai-itai" disease.
- Waalkes M.P;Coogan T.P& Barter R.A.1992.**Toxicological principles of metal carcinogenesis with special emphasis on cadmium .*C RIT.Rev .toxicol*,22,75,201.
- Waalkes M.P& Hems S.1991.**Carcinogenicity of oral cadmium in the male wistar rat.*Fundam,Appl,toxicol*, 19,420-512.
- Wang C& Bhattachayya M.K.1993.**Effect of cadmium on bone calcium in nonpregnant mice on of calcium deficient diet: Evidence of direct effect of cadmium on bone.*Toxicol,Appl , Pharmacol*.120,228-239.

بشاني سعيدة وصيفية رانيا 2001. دراسة حول التسمم المزمن بالكادميوم على الوظيفة

الكبدية والكلى عند الأرانب من نوع *Cuniculus lepus*

مذكرة التخرج لنيل شهادة الدراسات العليا في البيولوجيا. تخصص: فزيولوجية الحيوان -
كلية العلوم؛ جامعة باجي مختار - عنابة.

بوسيل سمية 2002. تأثير تعاطي جرعات مزمنة على الأرنب المحلي *Cuniculus lepus*

دراسة بيوكيميائية، تكاثرية ونسجية . مذكرة التخرج لنيل شهادة الماجستير . تخصص
التسمم البيئي الحيواني . كلية العلوم، جامعة باجي مختار - عنابة 88ص.

Présenté par :

- ✦ Chouki Samia
- ✦ Ladouani Seloua
- ✦ Makhlouf Smahane

Date de soutenance : 29/09/2004**Thème :**

Contribution a l'étude de l'effet toxique du cadmium sur quelques paramètres biochimiques chez les rats

Résumé :

Ce travail porte sur l'évaluation de l'effet toxique du cadmium sur quelques paramètres biochimiques.

Le traitement des animaux par le cadmium aux doses (0,2g/l et 0,4g/l) a montré que ce métal n'affecte pas le poids des organes. (le foie, le rein et la rate) ainsi l'analyse biochimique du sérum nous a permis de constater que le cadmium entraîne une augmentation de la concentration de l'urée, du calcium, de l'activité de la phosphatase alcaline et de la créatinine quoi que celle-ci augmente qu'à la dose 0,2g/l ; cependant, la concentration des protéines totale diminue chez les deux traités.

Les mots clés :

Métaux lourds, Cadmium, Toxicité subaiguë, Urée, Créatinine, Protéine, Phosphatase alcaline, Calcium, Toxique.

Abstract :

The aim of this work is to evaluate the effects of cadmium on some biochemical parameters.

The treatment of animals by cadmium (0.2g/l, 0.4g/l), have showed that this metal didn't affect the organs weight's (lever, kidney, and spleem).

Also biochemical analyse of serum, let us to state that cadmium has exercised an increasing in urea , calcium , activity of alcalin phosphatase and creatinin wish has increased only at 0,2 g/lm However the concentration of total proteins has decreased in 0,2g/l ,0.4g/l

Keys words:

Heavy metals, Cadmium, Toxicity subaigue, Urea, Creatinin, Proteins, Alcalin phosphatase, calcium, Toxic.

المخلص:

هذا العمل تناول تقدير تأثير السمي للكاديوم على بعض المؤشرات البيوكيميائية.

معاملة الحيوانات بالكاديوم بالجرع (0.2غ/ل و 0.4غ/ل)، بينت أن هذا المعنى لا يؤثر على أوزان الأعضاء (الكبد، الكلى والطحال)، كذلك التحليل البيوكيميائي للمصل سمح لنا التأكد من أن الكاديوم أدى إلى زيادة تركيز اليوريا الكالسيوم، نشاط الفوسفاتاز القلوي والكرياتينين، هذا الذي يرتفع عند الفئة المعالجة بالجرعة (0.2غ/ل)، وعلى العكس تركيز البروتينات الكلية، ينخفض عند الفئتين المعالجتين.

الكلمات المفتاحية:

المعادن الثقيلة، الكاديوم، تسمم الشبه حاد، اليوريا، والكرياتينين، البروتينات، الفوسفاتاز القلوي، الكالسيوم، السم.

Encadreur :

M^{elle} : GHORAB Ismahane