

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université de Jijel

Faculté des sciences

Département de Biochimie

BC. 16.04

02/03

Mémoire



En vue de l'obtention de Diplôme d'études supérieures (D.E.S)

Option : Biochimie

Thème

Contribution à l'étude toxicocinétique
d'un métal lourd (Le cadmium) chez les
rats de laboratoire -Wistar-

Membre de jury :

Présidente : Segni Narimene

Examineur : Handis M. Sadek

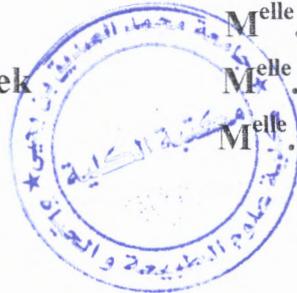
Promoteur : Krika Abderrezk

Réalisé par :

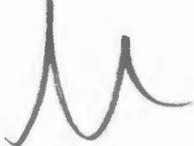
M^{elle}. Boutana Fatima Zohra

M^{elle}. Boutenoune Hanane

M^{elle}. Biout Anissa



Promotion 2004




Remerciements

Au terme de ce travail, nous louons Dieu le tout puissant de nous avoir aidé et éclairé le chemin pour la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre promoteur **Mr. Krika Abderrezek** pour ses conseils et son aide précieuse et d'avoir accepté de bien vouloir diriger ce travail.

Nous tenons à remercier **Mr. Handis M .Sadek** qui nous fait l'honneur d'examiner et de juger ce travail.

Nous tenons également à remercier vivement **M^{elle} Segni Narimene** d'avoir accepté présidé ce jury.

Nous exprimons aussi notre gratitude à **M^{me} Rached Oualida**, directrice du laboratoire de Biologie et Environnement de nous avoir aidé à effectuer la partie la plus sensible dans notre travail, celle qui concerne le dosage du métal par spectroscopie d'absorption atomique, ainsi que pour sa collaboration.

Nous remercions vivement l'ensemble des enseignants qui nous ont suivi durant notre formation, et à tous nos collègues de promotion.

Et nous remercions tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

5-2-1-Voie digestive.....	19
5-2-2-Voie pulmonaire.....	19
5-2-3-Voie cutanée.....	20
5-3-Principes de la distribution des toxiques.....	21
5-3-1-Elimination des toxiques.....	21
5-3-1-1-Voie urinaire.....	22
5-3-1-2-Voie biliaire.....	22
5-3-1-3-Voie pulmonaire.....	22
5-3-1-4-Autres voies.....	22
5-3-2-Biotransformation des toxiques.....	22

Chapitre II

1- Animaux.....	24
2- Protocole expérimental.....	24
2-1- Observations systématiques pendant l'essai.....	24
2-2- Prélèvement des échantillons.....	24
2-3- Préparation des échantillons et mode opératoire.....	25
3- Appareillage : spectrométrie d'absorption atomique.....	26
3-1- Principe de l'absorption atomique.....	27
3-1-1- Présentation générale.....	27
3-1-2- La source de raies atomiques.....	28
3-1-3- Le dispositif d'atomisation.....	29
4- Préparation des gammes d'étalonnage.....	30
5- Analyse statistique.....	30

Chapitre III

1- Résultats.....	32
2- Discussion des résultats.....	36
Conclusion générale.....	38
Références bibliographiques.....	39

Liste des tableaux

Tableau I. Rôle des métaux lourds dans les fonctions des organismes végétaux et animaux.

Tableau II. Les différents niveaux d'absorption cutanée.

Tableau III. Gamme d'étalonnage du cadmium.

Tableau IV. Teneurs moyennes en cadmium enregistrées au niveau du rein et du foie.

Liste des figures

Figure 01. Structure du foie.

Figure 02. Structure du rein et du néphron.

Figure 03. Absorption des particules selon leur taille.

Figure 04. Synthèse des voies d'absorption, de distribution et d'élimination des toxiques chez l'homme
Biotransformation

Figure 05. Dissection des animaux et prélèvement des organes.

Figure 06. Spectrophotomètre d'absorption atomique de type Analyst 100.

Figure 07. Variation des teneurs moyennes en cadmium au niveau du foie.

Figure 08. Variation des teneurs moyennes en cadmium au niveau du rein.

Figure 09. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot témoin.

Figure 10. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (01).

Figure 11. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (02).

Figure 12. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (03).

Figure 13. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (04).

Figure 14. Droite de régression des teneurs en cadmium entre les deux organes cibles.

INTRODUCTION

De tout temps l'homme a été exposé à des substances toxiques tels que venins de serpents, toxiques minéraux ou plantes vénéneuses, et il a cherché à s'en protéger par la compréhension des mécanismes d'intoxication et l'élaboration d'éventuels antidotes.

Aujourd'hui, la toxicologie couvre un domaine de recherche très actif où collabore biologistes, médecins, pharmaciens...etc. Etudier la cinétique d'une substance chimique dans l'organisme c'est étudier l'évolution dans le temps de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de cette substance.

Une fois dans l'organisme, une molécule toxique n'affecte pas tous les organes avec la même intensité. La compréhension du mécanisme qui détermine la spécificité d'action sur un organe cible précis aide largement à la connaissance des différents aspects de la toxicocinétique.

Les métaux lourds d'origine industrielle, sont des substances à forte toxicité pour l'environnement en premier rang et pour les organismes vivants en deuxième rang. Le cadmium (Cd) figure parmi ces métaux qui présentent des dommages pour la santé humaine.

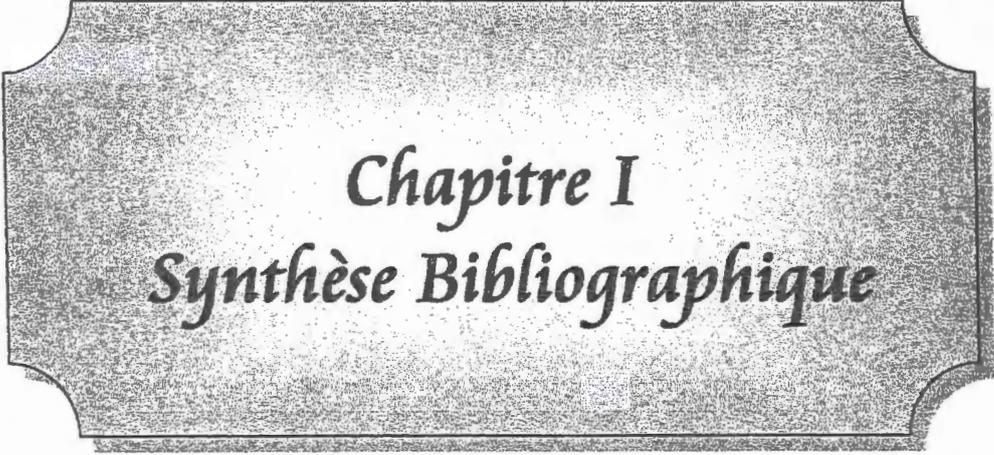
La présente étude qui sera menée selon un modèle statistique bien déterminé celui de l'analyse de la variance, tentera de répondre aux questions suivantes :

- 1- quels sont les organes cibles qui seront les plus touchés dans le cas d'une éventuelle contamination ou intoxication par ce métal ?
- 2- quel est l'organe cible qui privilège la bioaccumulation du métal concerné ?

Ce mémoire de fin d'étude compte trois (03) parties : la première partie expose les données de base de toxicologie ainsi que l'effet de métal étudié sur l'organisme, avec les différents types de biotransformations qui subira le métal une fois il sera administré.

La deuxième partie sera réservée aux matériels et méthodes utilisés et suivies au cours de l'expérimentation avec un protocole expérimentale détaillé.

La troisième partie sera consacrée aux discussions des résultats obtenus avec les différents types d'illustrations graphiques et d'analyses statistiques. Le travail sera clôturé par une conclusion générale.



Chapitre I
Synthèse Bibliographique

1-Toxicologie

1-1-Définition

De façon simple et concise, on peut définir la toxicologie comme l'étude de la nature et du mécanisme de la toxicité des substance sur des organismes vivants ou sur d'autres systèmes biologiques.[1] Cette définition inclut aussi la mesure de la sévérité et de la fréquence des effets en relation avec le degré d'exposition des organismes considérés.[2]

Les études toxicologiques sont généralement divisées en trois catégories :

1-1-1-La toxicité aiguë

La toxicité aiguë d'une substance a été définie [3] comme « les effets adverses survenant dans un court laps de temps après administration d'une dose unique ou de multiples doses réparties sur 24 heures »

1-1-2- La toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë est la mise en évidence d'effets toxiques après l'administration répétée quotidienne ou fréquente d'une ou de plusieurs doses de la substance à tester.[4] La durée n'excède pas 90 jours.

1-1-3-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 plusieurs doses de la substance à tester pendant une période de temps longue supérieure à 90 jours. [4] cette durée peut aller jusqu'à 18 mois pour les rongeurs et jusqu'à 12 ou 24 mois voire plus, chez les non rongeurs. [5]

2-La toxicité des métaux lourds

2-1-Définition des métaux lourds

On appelle en général « métaux lourds » les éléments métalliques naturels, métaux ou, dans certains cas, métalloïdes, caractérisés par une masse volumique élevée, supérieure à 5 g/cm³. [6,7] On trouve dans certaines publications anciennes, l'appellation de « métal pesant ».

Un grand nombre d'éléments appartient à ce groupe, mais dans le contexte de l'environnement figurent en premier lieu les métaux suivants :Arsenic (As), Cadmium (Cd), Plomb (Pb), Cobalt (Co), Chrome (Cr), Nickel (Ni), Vanadium (V). [8]

L'organisation mondiale de la santé [9] désigne sous le nom de métaux lourds, l'ensemble des métaux présentant un caractère toxique pour la santé et l'environnement.

Les métaux lourds sont présents dans tous les compartiments de l'environnement, mais en général en quantités très faibles. On dit que les métaux sont présents en « traces ». Ils sont aussi « la trace » du passé géologique et de l'activité de l'homme. Certains sont indispensables au déroulement des processus biologiques des végétaux et des animaux à des quantités infinitésimales, ils sont alors nommés « oligo-éléments » [10] (**Tableau I**).

La classification en métaux lourds est d'ailleurs souvent discutée car certains métaux toxiques n sont pas particulièrement « lourds » (le zinc par exemple). Tandis que certains éléments toxiques ne sont pas des métaux (l'arsenic par exemple).

Pour ces différentes raisons, la plupart des scientifiques préfèrent à l'appellation de métaux lourds, l'appellation « d'éléments traces métalliques » -E.T.M-, ou par extension « éléments traces ». [6] On compte au rang des éléments traces, les éléments chimiques dont la concentration dans la croûte terrestre, et pour chacun d'entre eux inférieure à 0.1%. Il ne représentent à eux tous que 0.6% du total, alors que les 12 éléments majeurs interviennent pour 99.4%. Les éléments majeurs sont (par ordre d'abondance décroissante) : O, Si, Al, Fe, Ca, Na, K, Mg, Ti, H et P. [11]

Tableau I. Rôle des métaux lourds dans les fonctions des organismes végétaux et animaux.[10]

Élément	Essentiel ou bénéfique		Potentiellement toxique	
	végétaux	animaux	végétaux	animaux
Arsenic (As)	Non	Oui	Oui	Oui
Cadmium (Cd)	Non	Non	Oui	Oui
Chrome (Cr)	Non	Oui	Oui	dnd
Cobalt (Co)	Oui	Oui	Oui	Oui
Cuivre (Cu)	Oui	Oui	Oui	Oui ^b
Plomb (Pb)	Non	Oui	Oui	
Mercure (Hg)	Non	Non	dnd	Oui
Molybdène (Mo)	Oui	Oui	dnd	Oui ^b (5-20 ppm)
Nickel (Ni)	Non	Oui	Oui	Oui (4 ppm)
Sélénium (Se)	Oui	Oui	Oui	Oui (4 ppm)
Zinc (Zn)	Oui	Oui	dnd	dnd

dnd : données dont les limites ne sont pas disponibles.

b : toxique pour les ruminants (ovins, bétail). [12]

3-Etude de cas : le cadmium

3-1-Généralités

Le cadmium est un métal d'un blanc argenté, brillant mais qui se ternit; il est malléable et ductile, et sa pression de vapeur est assez élevée. Il se manifeste presque toujours à l'état divalent; chimiquement, il ressemble beaucoup au zinc et le remplace isomorphiquement dans presque tous ses minerais [13] On rencontre en général le cadmium à l'état de sulfure, ou greenockite, et il est souvent présent comme impureté dans le minerai de zinc appelé sphalérite (ZnS); [14,15] son extraction est rentable seulement lorsqu'on grille ce minerai ou qu'on traite d'autres minerais métalliques non ferreux comme ceux de plomb et de cuivre.



Au début du siècle, la demande de cadmium était minime, et on ne faisait aucune tentative pour le récupérer au cours de la métallurgie du zinc. Par conséquent, le cadmium contaminait les objets en zinc ou était rejeté dans l'environnement au cours du grillage du minerai de zinc. [16].

Depuis les années 1930, la demande mondiale de cadmium a augmenté constamment, au point qu'actuellement sa consommation est limitée en fait par la faible concentration de ce métal dans les minerais de zinc cadmifères et par la production de zinc affiné. [15,16]

Il est largement employé dans la fabrication d'alliages à bas point de fusion, de cuivre à faible teneur en cadmium et comme composant des baguettes de soudage ou de brasage. Au Canada, on utilise aussi le cadmium pour la fabrication du savon de cadmium, un stabilisant des plastiques et notamment du chlorure de polyvinyle, et des pigments. [14]

Parmi les produits nécessitant un apport moindre en cadmium, on cite: les fongicides pour pelouses de golf, les barres de commande et les écrans de protection des réacteurs nucléaires, les luminophores des écrans de télévision, les accumulateurs au nickel-cadmium, les huiles à moteur et les activateurs pour la vulcanisation du caoutchouc. [17]

3-2-Présence dans l'environnement

Le cadmium est un élément assez rare. Il est réparti uniformément dans la croûte terrestre, où sa concentration moyenne serait de 0,15 à 0,2 mg/kg. [16,18] La proportion de cadmium par rapport au zinc peut varier considérablement: dans la plupart des minéraux et des sols, elle va de 1/100 à 1/1 000. [19]

Dans la nature, on le trouve sous forme de divers composés minéraux et de complexes des chélateurs naturels; les composés organocadmiés, extrêmement instables, n'ont pas été détectés dans le milieu naturel. [9]

Bien que le cadmium ne trouve des applications utiles que depuis une époque assez récente, les métaux qu'il accompagne généralement, comme le cuivre, le plomb et le zinc, sont employés depuis plusieurs millénaires.[20] Par conséquent, la contamination de l'environnement s'est produite tout au long de cette période. Les nouvelles utilisations du cadmium n'ont fait qu'aggraver cette diffusion du métal. Outre la contamination résultant de ses applications connues ou de celles de ses composés, sa présence accidentelle dans l'environnement sous forme d'articles galvanisés, de boues d'épuration et d'engrais ne peut qu'accroître la charge polluante du milieu qui nous entoure. [15] On le qualifie d'élément à utilisation dispersive, en raison de son introduction sans retenue dans l'environnement. [21]

Ce sont les déchets industriels et les ordures ménagères qui constituent les principales sources de pollution par le cadmium. La concentration de cadmium dans l'eau douce non polluée est généralement inférieure à 0,001 mg/L,[11,14,15] et celle de l'eau de mer d'environ 0,00015 mg/L.[16,19] Les eaux superficielles contenant plus que quelques microgrammes de cadmium par litre sont probablement polluées par les rejets des usines métallurgiques, des ateliers d'électroplastie, des fabriques de pigments cadmiés, de textiles, de plastiques stabilisés au cadmium ou d'accumulateurs au nickel-cadmium, ou par les boues d'épuration.[19]

L'eau potable contient de faibles concentrations de cadmium (inférieures à 0,001 mg/L) lorsqu'elle provient de sources d'approvisionnement non polluées. Un relevé des sources d'approvisionnement en eau potable au Canada, publié en 1979, montrait que la concentration maximale de cadmium dans l'eau brute était de 0,00113 mg/L, et de 0,00027 mg/L dans l'eau potable; la concentration médiane dans chaque cas ne dépassait pas 0,00001 mg/L.[19]

Les fortes concentrations de cadmium dans l'air sont le lot des villes très industrialisées, notamment de celles qui ont des usines d'affinage et des fonderies; [16] les concentrations peuvent y être des centaines de fois supérieures à celles mesurées dans les régions non polluées. [20] Dans les régions non industrielles, la concentration de cadmium dans l'air se situe autour de 0,000001 mg/m³. [21]

On a recueilli que peu de données sur les concentrations de cadmium dans l'air des agglomérations canadiennes. Lors d'une étude effectuée d'août à septembre 1971 dans le voisinage de l'usine Surette Battery, à Springhill en Nouvelle-Écosse, on a relevé les concentrations moyennes sur 24 heures à quatre stations. Elles s'inscrivaient dans une plage de 0,000007 à 0,000023 mg/m³. [22]

Les données sur la teneur en cadmium des aliments ne manquent pas mais, comme l'ont fait remarquer certains auteurs,[18,20,21] il faut interpréter avec prudence les données recueillies par spectrophotométrie d'absorption atomique. Ainsi, la présence d'un élément perturbateur, le sodium, a-t-elle faussé à la hausse les mesures de concentration du cadmium dans certains aliments.

La présence de cadmium dans les végétaux peut provenir du dépôt d'aérosols de ce métal sur les feuilles et autres parties aériennes, et de l'absorption, par les racines, du cadmium du sol. Les plantes en accumulent diverses quantités par cette dernière voie, et leur tolérance à l'égard du cadmium du sol varie selon les espèces. Les données disponibles montrent que les concentrations normales de cadmium dans les aliments sont bien plus faibles que celles mesurées dans les plantes poussant dans des sols contaminés par ce métal ou à proximité d'usines qui en rejettent. [23]

Certains mollusques et crustacés, tels les crabes et les huîtres, peuvent accumuler des concentrations de cadmium extrêmement élevées dans certains tissus, même s'ils vivent dans des eaux à faibles teneurs.

Les reins et le foie des porcs, des moutons et des bovins peuvent également concentrer ce métal.[21] L'utilisation délibérée du cadmium pour fabriquer des récipients de stockage ou d'emballage des produits alimentaires ou des boissons est interdite dans la plupart des pays,[23] dont le Canada.[24] Toutefois, la possibilité de contamination accidentelle existe encore, et il est déjà arrivé que des récipients plaqués ou galvanisés au cadmium aient été utilisés pour distribuer, stocker ou traiter des produits alimentaires.[23]

Les concentrations de cadmium mesurées dans les produits alimentaires varient considérablement; dans la plupart des cas, elles tournent autour de 0,05 mg/kg en poids humide.[19,21] Les concentrations dans le foie et les rognons de boeuf ainsi que dans les parties crémeuses du crabe peuvent s'élever à 0,2, 1,6 et 21,0 mg/kg respectivement.[21]

Les viandes fraîches en contiennent généralement moins de 0,05 mg/kg et le poisson moins de 0,02 mg/kg.[20] Les concentrations de cadmium dans les produits alimentaires originaires des régions polluées par ce métal peuvent être fort élevées: on a découvert dans le riz et le blé cultivés dans certaines régions polluées du Japon des concentrations atteignant près de 1 mg/kg, soit au moins 10 fois plus que celles mesurées dans la plupart des régions du monde.[20] Des études sur les concentrations infimes de métal dans divers groupes de produits alimentaires, effectuées dans la région d'Ottawa-Hull en 1969,[25] à Vancouver en 1970,[26] et à Halifax en 1971,[27] ont indiqué une répartition sensiblement uniforme du cadmium dans toute la ration alimentaire. À Vancouver, les teneurs moyennes allaient de 0,01 mg/kg pour le lait et les produits laitiers à 0,13 mg/kg pour les légumes-feuilles. Ces études n'ont pas fourni de données spécifiques concernant des produits comme les rognons et la chair de crabe.

Une étude préliminaire de la contamination des poissons d'eau douce au Canada révèle que les concentrations de cadmium dans la chair des espèces vivant à proximité et hors des zones industrielles ne diffèrent pas sensiblement, en général: les concentrations ne dépassaient jamais 0,06 mg/kg.[28]

Les concentrations de cadmium dans les jus de fruits, les boissons gazeuses et le vin vendu au consommateur canadien étaient inférieures à 0,01 mg/L.[29,30]

3-3-Effets sur la santé

À l'heure actuelle, on ne croit pas que le cadmium soit un élément indispensable à l'homme ou aux animaux. Toutefois, des études préliminaires indiquent que la présence de faibles concentrations de cadmium dans la ration alimentaire peut stimuler la croissance des mammifères.[31,32]

3-4-Absorption

Plusieurs études effectuées sur l'homme ont montré que l'intestin absorbe de 4 à 7 pour cent d'une dose unique de cadmium ingérée.[33,34] Le taux d'absorption du nitrate de cadmium ou du chlorure de cadmium mesuré sur des animaux de laboratoire varie de 0,5 à 3 pour cent.[20] Au cours d'une autre étude, on a ajouté du cadmium à l'eau servie à des rats, qui ont retenu moins de 1 pour cent de la quantité ingérée pendant des mois.[35]

Les résultats des expériences sur des animaux de laboratoire indiquent également que l'absorption intestinale dépend de l'âge et de la ration alimentaire du sujet.[36] La quantité absorbée dépend aussi de la présence d'autres éléments comme le fer, le calcium et les protéines.[24] On estime que la dose totale absorbée par l'homme atteint de 0,0002 à 0,005 mg/jour.[25] Des études effectuées sur des animaux ont montré que les femelles absorbent une plus forte proportion du cadmium de leur ration alimentaire que les mâles.[37] Chez les êtres humains, on a constaté que les femmes souffrant d'une carence en fer absorbent jusqu'à 20 pour cent du cadmium ingéré.[38,39]

On ne connaît pas les facteurs qui déterminent le dépôt et l'absorption du cadmium dans les poumons, et son élimination. Quoique peu de données quantitatives aient été publiées, on estime qu'environ 25 pour cent des composés du cadmium solubles inhalés sont absorbés. [40] Cette proportion varie considérablement selon la taille des particules et la solubilité des composés du cadmium. Il semble que l'absorption de cadmium par inhalation de la fumée de cigarette soit importante. [19] Après avoir pénétré dans les voies respiratoires, une partie du métal est repoussée vers le tractus gastro-intestinal par l'action mucociliaire.

3-5-Répartition dans l'organisme

Le cadmium absorbé 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.[40] Plusieurs études semblent indiquer que l'accumulation de cadmium dans le corps humain dépend de l'âge; [41,42] un auteur affirme que la quantité de cadmium contenue dans le corps humain est multipliée par 200 au cours des trois premières années de la vie, et qu'ainsi, au cours de cette période, l'homme accumule près d'un tiers de sa charge corporelle totale de cadmium.[43]

Chez la femme enceinte, le placenta constitue une barrière efficace contre le cadmium, et on estime que la charge corporelle du nouveau-né est inférieure à 0,001 mg, alors que celle de l'adulte atteint de 15 à 30 mg. [44] Le cadmium s'accumule au cours des années, jusqu'à une concentration maximale vers l'âge de 50 ans; la charge corporelle totale oscille alors entre 5 et 40 mg. [45]

Près de la moitié de cette charge se trouve dans les reins et le foie; la concentration de cadmium dans le cortex du rein varie de 0,005 à 0,1 mg/g. [40]

Les concentrations de cadmium dans la substance corticale du rein sont normalement de 5 à 20 fois celles mesurées dans le foie. [19]

Chez les animaux, l'exposition au cadmium pendant quelques minutes suffit à faire pénétrer le métal dans le plasma sanguin,[46] d'où il est rapidement extrait par le foie et les reins. Vingt-quatre heures après l'exposition, la plupart du cadmium est réparti dans les cellules sanguines,[47] probablement fixé à la métallothionéine, protéine fixatrice, riche en cadmium et en thionéine.[48] On a mis en évidence la présence de métallothionéine dans le foie, les reins, le duodénum, l'urine et le sang des animaux. [48]

On suppose qu'elle traverse la membrane des hématies pour atteindre le rein.[20] Le cadmium des hématies est également libéré dans le plasma au cours de leur hémolyse.[49] La métallothionéine joue un rôle important pour la détoxification cadmique; les effets toxiques se produisent probablement lorsque cette protéine est présente dans le foie en quantité insuffisante pour fixer le cadmium absorbé.[50] Une étude *in vitro* a montré que l'alpha-2 macroglobuline du sérum humain est aussi une protéine fixatrice de cadmium. [51]

3-6-Excrétion

Seule une faible proportion du cadmium absorbé (moins de 10 pour cent selon certaines expériences effectuées sur les animaux) [20] est excrétée, principalement dans l'urine et les fèces. Il est éliminé en quantités négligeables par les cheveux, les ongles et la sueur. La quantité de cadmium excrétée quotidiennement par un adulte "normal" atteindrait 0,002 mg.[20,40] Chez les sujets exposés au cadmium dans leur travail, les concentrations de ce métal dans l'urine peuvent être quelques centaines de fois plus fortes.[20] Certaines études montrent que l'excrétion du cadmium se produit en trois étapes et que sa demi-vie biologique, en raison de la lenteur de l'excrétion, est de 20 à 30 années. [20,52]

3-7-Effets toxiques

On n'a pas déterminé la dose létale de cadmium absorbé par voie orale chez l'homme; on estime qu'elle atteint plusieurs centaines de milligrammes.[53] Des doses de seulement 15 à 30 mg [53] provenant d'aliments acides conservés dans des boîtes cadmiées ont provoqué des gastro-entérites aiguës. [54,55]

La consommation de boissons contenant de 13 à 15 mg de cadmium par litre a entraîné des vomissements et des crampes gastrointestinales chez l'homme. [56,57] Des empoisonnements aigus au cadmium ont été produits par l'inhalation de fumées délétères pendant la fusion ou la coulée du cadmium. [40] Des décès sont survenus après 5 heures d'exposition à de l'air contenant 8 mg de cadmium par mètre cube. Cependant, certains travailleurs se sont rétablis après avoir respiré pendant 2 heures de l'air contenant 11 mg de cadmium par mètre cube. [58] Certains ont souffert de pneumonie aiguë après avoir respiré de l'air contenant du cadmium à des concentrations de 0,5 à 2,5 mg/m³ pendant 3 jours. [59] Les symptômes d'empoisonnement aigu sont l'œdème pulmonaire, des maux de tête, des nausées, des vomissements, des frissons, un état de faiblesse et de la diarrhée. [60]

On a relié l'ingestion chronique de cadmium avec la maladie itaï-itaï, observée tout d'abord au Japon. Le rôle du métal dans l'étiologie de ce syndrome est imprécis, tout comme la dose qui en déclenche l'apparition. Les symptômes, qui se manifestent le plus souvent chez des femmes âgées ayant eu de nombreux enfants, sont les mêmes que ceux de l'ostéomalacie (ramollissement généralisé des os); le mal se caractérise par des douleurs lombaires, des myalgies et des fractures spontanées avec déformation du squelette. Cette maladie s'accompagne des symptômes rénaux classiques de l'intoxication par le cadmium des rejets industriels: la protéinurie, et fréquemment la glycosurie et l'acido-aminoacidurie. [20] On a évalué l'apport individuel de cadmium ingéré à 0,6 mg dans la région où l'itaï-itaï est endémique, [61] mais cet apport devait être beaucoup plus élevé avant 1955, moment où l'on a pris des mesures de dépollution dans la mine voisine. Les études épidémiologiques effectuées dans d'autres parties du Japon indiquent que l'incidence de la protéinurie est importante dans les régions polluées par le cadmium.

On a proposé l'existence d'une relation entre l'ingestion chronique de cadmium et l'hypertension; [61,62] toutefois, les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions. [62] Plusieurs études ont montré que les reins des hypertendus contiennent davantage de cadmium et que la proportion cadmium/zinc y est plus élevée que chez les bien portants. Par contre, l'autopsie de 80 cadavres n'a révélé aucune relation entre les maladies cardio-vasculaires et les concentrations de cadmium dans le rein. [64]

De plus, on n'a observé aucune relation entre l'hypertension et l'excrétion de cadmium dans les urines.[65]L'administration de cadmium par voie orale cause de l'hypertension chez des animaux; cependant, la courbe dose-réponse n'est pas une fonction monotone.

On observe les effets les plus marquants après l'administration, par voie orale, de 0,1 mg de cadmium par jour, ou de 0,0001 à 0,001 mg/kg par injections intrapéritonéales. Des doses 10 fois plus fortes n'ont cependant que peu d'effet. [66]

L'exposition chronique aux poussières de cadmium en suspension dans l'air produit un certain nombre d'effets nocifs; les deux principaux sont l'emphysème pulmonaire [67] et la protéinurie. [40]

L'emphysème se manifeste après une vingtaine d'années d'exposition; on n'a pas déterminé systématiquement les degrés d'exposition qui entraînent ainsi une invalidité. Une étude a montré que l'exposition à des concentrations de cadmium de 3 à 15 mg/m³ provoquait l'emphysème.

Des troubles rénaux incluant l'excrétion de protéines à faible poids moléculaire dans l'urine, ainsi qu'une augmentation des acides aminés, du calcium et du glucose qu'elle contient accompagnent l'emphysème.[20] Certaines autopsies ont montré que les principaux effets de l'intoxication à long terme sur le rein se manifestent dans les tubules, mais qu'ils ne sont prononcés que dans les cas les plus graves.[68,69] On a indiqué que la concentration critique minimale de cadmium dans le rein produisant des altérations rénales tubulaires serait d'environ 0,2 mg/g.[70,71] Certains indices portent à croire qu'une exposition prolongée entraîne un accroissement de l'incidence des calculs rénaux.[72]

Il semble que l'exposition chronique au cadmium affecte indirectement les os ou les détériore directement avant que les lésions rénales tubulaires n'apparaissent.[73] Les fonctions hépatiques peuvent être altérées par une exposition importante; toutefois, on n'a signalé que peu de cas de maladies hépatiques consécutives à une exposition au cadmium dans le lieu de travail.[63]

Les hormones sexuelles et l'ingestion de calcium, de protéines ou de vitamine D, de zinc et de sélénium peuvent modifier la toxicité du cadmium. [40] Le zinc est antagoniste du cadmium, et on a montré qu'il pouvait prévenir ou réduire divers effets de l'administration expérimentale

de cadmium, comme l'hypertension,[74] les anomalies fœtales [75] et les lésions ovariennes [76] et testiculaires.[77]

3-7-1-Pouvoir tératogène et effets sur la procréation

On ne connaît aucun cas de tératogenèse parmi les populations exposées au cadmium,[39] mais l'administration par voie parentérale de doses de 1,25 mg de composés du cadmium par kilogramme à des rates s'est révélée tératogène: le cadmium inhibe le transfert placentaire du zinc.[78] L'administration par voie orale de doses de 10 mg/kg par jour pendant six semaines a produit des malformations congénitales chez des rats.[79]

3-7-2-Pouvoir mutagène

Des études *in vitro* et *in vivo* des propriétés mutagènes du cadmium ont donné des résultats discordants. À tout prendre, il semble que certains composés de ce métal soient faiblement mutagènes.[80]

3-7-3-Pouvoir cancérogène

Au cours d'études effectuées sur des animaux de laboratoire, certains composés de cadmium ont produit un sarcome à leur point d'injection, ainsi que des tumeurs dans les cellules intersticielles des testicules de rats. [81] L'inhalation d'aérosols de chlorure de cadmium a produit une forte incidence de cancers primitifs du poulmon chez des rats. [81]

Toutefois, l'administration de sels de cadmium par ingestion n'a pas provoqué de cancer. [80] Des études épidémiologiques effectuées sur des ouvriers exposés au cadmium dans leur travail n'ont fourni que des données peu concluantes sur l'augmentation des risques de cancer du poulmon, de la prostate et du rein qui en résulterait. Il est difficile d'interpréter les résultats, à cause de facteurs obscurcissants comme l'habitude de fumer ou l'exposition à d'autres agents potentiellement cancérogènes. [24,80]

L'Environmental Protection Agency des États-Unis a conclu que l'inhalation de cadmium est corrélée avec le cancer du poulmon chez les ouvriers, en fonction de la quantité présente dans l'air, mais qu'il n'y a pas de preuve que l'ingestion de cadmium soit cancérogène.[82]

4-Organes cibles

Les différents organes n'ont pas la même sensibilité aux toxiques du fait de leurs particularités métaboliques. La concentration du produit et/ou de ses métabolites intervient au niveau des spécificités d'action.

Quand les cellules ont une grande affinité pour des molécules déterminées, cette particularité entraîne une absorption sélective de certains produits au niveau de certains organes.

4-1-Le foie

4-1-1-Données générales

Cet organe particulièrement complexe, est impliqué dans le métabolisme des nutriments, des médicaments et des toxiques qui y sont détoxifiés ou bioactivés et de ce fait y deviennent plus actifs (Fig. 01).[83]

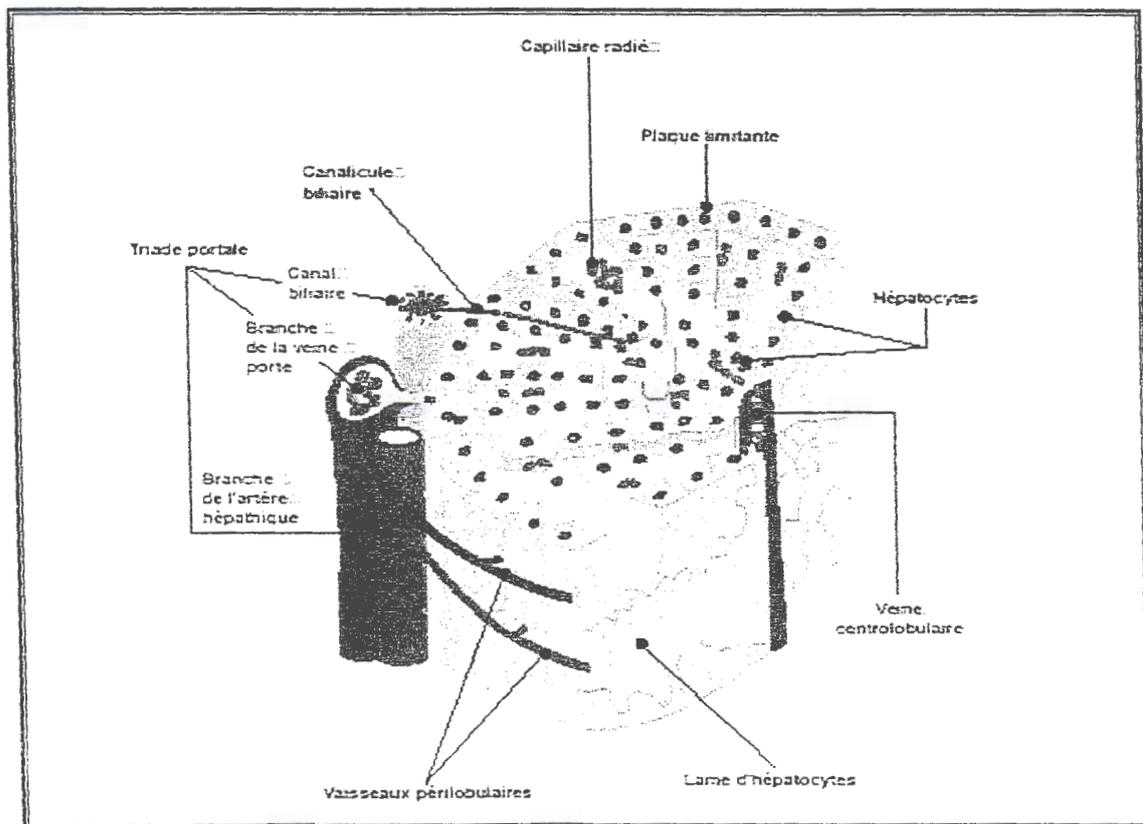


Figure 01. Structure du foie

Les hépatocytes, cellules du parenchyme hépatique, forment la masse de l'organe et sont responsables du métabolisme central, ils sont situés entre capillaires sanguins et canaux biliaires.

Le sang arrive au foie par la veine porte et l'artère hépatique, par les veines centrales puis rejoint la veine hépatique et la veine cave.

Les canaux biliaires et en particulier le canal hépatique constituent une voie d'excrétion des produits du métabolisme qui rejoignent la vésicule biliaire. [84]

Les atteintes du foie sont complexes et diverses, car cet organe est une cible fréquente des toxiques qui après pénétration dans l'organisme par le tube digestif, sont absorbés et transportés par la veine porte vers le foie. [85] D'autre part, le foie a une forte concentration en sites de liaison et en enzymes de métabolisation des xénobiotiques qui rendent la plupart des toxiques moins actifs et plus hydrosolubles, et donc plus facilement excrétables. [86]

4-1-2-Effets toxiques

La toxicité hépatique se manifeste différemment selon ses niveaux d'intervention sur les cellules hépatiques. Le tableau suivant résume les principaux effets observés. [87]

Lésions hépatiques	Caractéristiques
Stéatose	-Elle correspond à l'envahissement du tissu par les graisses. -Les toxiques agissent en bloquant l'élimination des triglycérides hépatiques dans le sang.
Nécrose	-Elle suppose la destruction des hépatocytes et correspond généralement à une lésion aiguë.
Cholestase	-Diminution ou arrêt de l'écoulement de la bile par modification de l'excrétion biliaire.
Cirrhose	-Présence d'infiltration de collagène dans la masse hépatique.
Hépatite	-Manifestations cliniques de l'inflammation du foie.
Cancérogénèse	-Tumeurs primitives malignes du foie.

Certains toxiques peuvent entraîner plusieurs types d'atteintes hépatiques. A titre d'exemples, la stéatose, la nécrose, la cirrhose et les néoplasmes peuvent résulter de l'exposition aux produits tels que les aflatoxines. Les dioxines peuvent entraîner nécrose, cirrhose et néoplasmes. Le bromobenzène est un inducteur de nécrose et de cirrhose, le phosphore de stéatose, nécrose et cirrhose. Les différentes lésions hépatiques sont plus ou moins graves.

En dehors des atteintes malignes irréversibles, les cellules nécrosées peuvent être remplacées par de nouveaux hépatocytes. La stéatose ne bloque pas totalement le métabolisme hépatique. [83]

4-2-Les reins

4-2-1-Données générales

Les reins constituent une cible importante pour les substances toxiques. La principale fonction du rein est d'éliminer les déchets du métabolisme énergétique, les xénobiotiques et leurs métabolites, grâce à la production de l'urine, transporteur de déchets chimiques, qui est acheminée 24h/24 par les uretères vers un lieu de stockage : la vessie. [83]

L'urine est la voie principale d'excrétion de la plupart des toxiques. Les reins sont constitués par des unités de base : les néphrons. Chaque néphron est formé d'un glomérule et de tubules (Fig. 02). Le glomérule est alimenté par des capillaires sanguins dont il extrait un produit de filtration appelé filtrat, celui-ci s'écoule à travers les tubules rénaux. La production d'urine résulte de la filtration glomérulaire. Par ailleurs les substances vitales pour l'organisme sont réabsorbées par les tubules. [88]

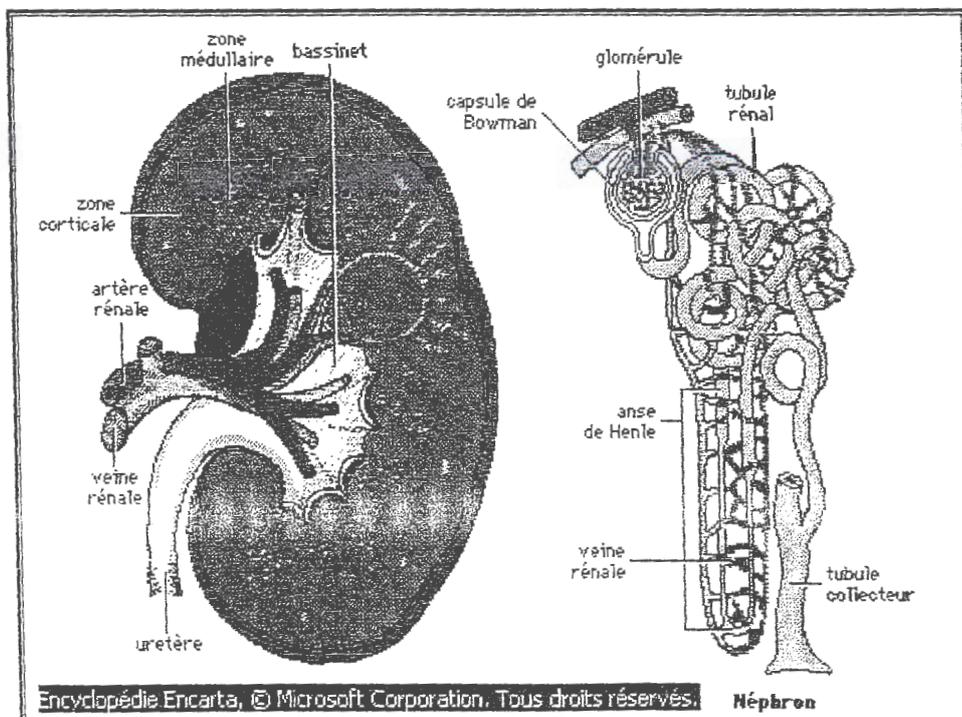


Figure 02. Structure du rein et du néphron

4-2-2-Effets toxiques

Toutes les zones du néphron peuvent être altérées par les toxiques, les manifestations pathologiques allant de dysfonctionnements mineurs de la fonction rénale à l'insuffisance rénale par mort cellulaire. [85]

Les effets concernent principalement le *glomérule* en diminuant la filtration, mais également les tubules proximaux qui concentrent les toxiques du fait de leur forte activité d'absorption et de sécrétion. D'autre part leur forte teneur en cytochrome P450 leur permet de détoxifier ou d'activer les toxiques. [83]

Les principaux néphrotoxiques sont les métaux lourds, les antibiotiques, les analgésiques et certains hydrocarbures halogénés (dérivés chlorés).

Le rein a un fort pouvoir de compensation qui lui permet de retrouver un fonctionnement normal après d'importantes perturbations morphologiques et/ou métaboliques. [85]

5-Absorption, distribution, élimination et biotransformation des toxiques

5-1-Principes généraux

Dès lors qu'un organisme humain est exposé à un produit toxique, différentes phases se succèdent. Elles vont varier selon les types de toxiques, mais d'une manière générale, les éléments suivants sont à retenir :

✚ Les toxiques produisent des effets au niveau de l'organisme humain à partir du moment où ils ont été absorbés, principalement au niveau de la peau, du tube digestif et des poumons.

✚ Les effets des produits toxiques sur l'organisme sont liés à leur concentration dans les organes cibles qui dépend de :

- la dose administrée lors de l'exposition
- l'absorption
- la distribution
- la fixation
- l'excrétion.

✚ Les différentes étapes que sont absorption, distribution, fixation et excrétion supposent le passage des molécules chimiques à travers des membranes cellulaires, ce passage peut se faire selon différents mécanismes :

- **Diffusion passive** : le passage des molécules est lié au gradient de concentration de part et d'autre de la membrane et à la lipophilie.
- **Filtration** : les toxiques peuvent être transportés à travers les pores des capillaires sanguins.
- **Transport actif** : il se caractérise par l'existence d'un transporteur qui couplé à la molécule chimique permet son passage membranaire.
- **Endocytose** : dans ce passage, retrouvé au niveau des alvéoles pulmonaires, une cellule phagocytaire (phagocyte) englobe la molécule toxique et en assure la pénétration dans l'organisme.

La nature et l'intensité des effets d'un produit toxique dépendent de sa concentration au site d'action. Ceci introduit la notion de dose efficace, différente de la dose administrée tout en lui étant liée.

Le toxique est distribué dans l'organisme, donc aux *organes cibles*, par le sang. Plus la concentration dans le sang sera élevée plus l'organisme pourra retenir la substance toxique [90].

5-2-Caractéristiques de l'absorption des toxiques

Trois voies principales permettent l'absorption des toxiques :

- La voie digestive
- La voie pulmonaire
- La voie cutanée

5-2-1-Voie digestive

En général, les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau, les aliments ou isolément. En dehors de produits particulièrement caustiques, les effets ne se produisent qu'après absorption. Au niveau du tube digestif ce sont l'estomac et l'intestin (duodénum, intestin grêle) qui sont les sites d'*absorption* principaux. Dans l'estomac les acides faibles, à l'inverse des bases faibles, sont facilement diffusibles.

Dans l'intestin ce sont les bases faibles qui sont les plus facilement absorbées. D'autre part à ce niveau, des phénomènes de transport actif peuvent intervenir pour certains toxiques (thallium, plomb) [90].

5.2-2-Voie pulmonaire

Les toxiques absorbés à ce niveau peuvent se trouver sous différentes formes : gaz, vapeurs de liquides volatils, aérosols liquides et particules atmosphériques. Les alvéoles respiratoires constituent le principal site d'*absorption* des voies respiratoires, en particulier pour les gaz (monoxyde de carbone, oxydes d'azote, dioxydes de soufre) et les vapeurs de liquides volatils (benzène, tétrachlorure de carbone). L'absorption est d'autant plus rapide que le gaz est soluble dans le sang. Les particules atmosphériques quant à elles sont différemment absorbées et éliminées

en fonction de leur dimension. [90]

Le schéma suivant résume les différents niveaux d'absorption et d'élimination des particules.

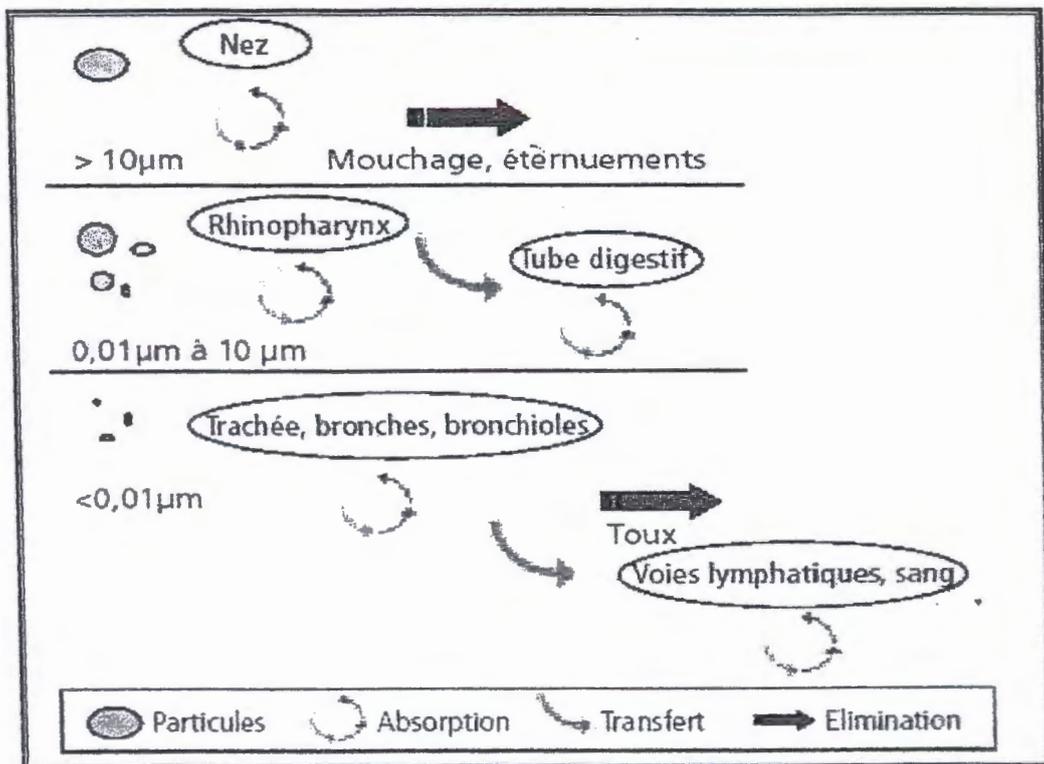


Figure 03. Absorption des particules selon leur taille

Selon leur taille, les particules peuvent atteindre différents niveaux de l'arbre respiratoire, les plus grosses sont rapidement éliminées au niveau du tractus supérieur, alors que les plus petites sont soit aspirées vers le haut et éliminées par la toux, soit absorbées dans les voies lymphatiques ou le sang.

On retient communément que 25% des particules inhalées sont exhalées, 50% déposées dans les zones supérieures et 25% dans les zones profondes des voies respiratoires. [91]

5-2-3-Voie cutanée

La peau constitue une barrière efficace entre l'organisme et les agressions extérieures, cependant quelques substances chimiques peuvent être absorbées par la peau et produire des effets cutanés. L'absorption percutanée se fait essentiellement au niveau de l'épiderme et du derme.

Le tableau suivant résume les caractéristiques de l'absorption selon les différentes zones cutanées. [90]

Tableau II. Les différents niveaux d'absorption cutanée

Zones d'absorption	Caractéristiques
Follicules pileux	
Glandes sudoripares	-Zones d'absorption mineurs.
Glandes sébacées	
Derme	-Barrière moins sélective -Barrière sélective
Couche cornée de l'épiderme	-Absorption différente selon les régions du corps -Absorption augmentée si abrasion ou suppression de la couche cornée

Les toxiques comme les acides, les bases, le gaz moutarde vont augmenter l'absorption dermique par lésion de la couche cornée de l'épiderme. [90]

5-3-Principes de la distribution des toxiques

La distribution des toxiques est liée à la fois aux particularités des barrières de l'organisme et aux caractéristiques de fixation et de stockage des produits dans les tissus. Ainsi les cellules constitutives de la paroi des vaisseaux du cerveau ne permettent le passage que des toxiques liposolubles (méthylmercure). [92]

Après *absorption*, le produit toxique se fixe dans un tissu, la *distribution* va varier en fonction de la liaison entre la molécule toxique et le site de fixation selon qu'elle soit covalente donc irréversible ou non-covalente, réversible. Dans ce dernier cas, la distribution du toxique peut se faire dans différents organes. Le foie et le rein ont de fortes capacités de fixation. [92]

Le tissu adipeux est un site de stockage pour les substances liposolubles (DDT, dieldrine, biphényles polychlorés); une mobilisation rapide des lipides entraîne une augmentation forte des concentrations sanguines circulantes. Les os sont un site de stockage pour des toxiques comme le fluor, le plomb et le strontium. [92]

5-3-1-Elimination des toxiques

L'élimination des toxiques intervient après les phases d'absorption et de distribution, ils sont excrétés soit sous leur forme initiale soit sous la forme de métabolites et/ou de dérivés

conjugués. La voie urinaire constitue la principale voie d'élimination, cependant certaines molécules sont éliminées par le système biliaire et les poumons. [92]

5-3-1-1-Voie urinaire

L'élimination urinaire des toxiques résulte de mécanismes identiques aux fonctions d'épuration rénale physiologiques. La filtration glomérulaire concerne la plupart des toxiques hormis ceux de grande taille ou liés aux protéines. Les toxiques sont excrétés par diffusion et sécrétion tubulaire. [92]

5-3-1-2-Voie biliaire

Les composés polaires, les dérivés conjugués liés aux protéines plasmatiques sont éliminés par le foie. Une fois dans la bile, où ils sont rarement réabsorbés dans le sang, ils sont éliminés dans les selles. [92]

5-3-1-3-Voie pulmonaire

Cette voie concerne plus particulièrement les gaz et les liquides volatils. L'élimination des toxiques se fait par diffusion à travers les membranes cellulaires. [92]

5-3-1-4-Autres voies

Certains toxiques peuvent être éliminés par le tube digestif (estomac, intestin), l'excrétion se fait par diffusion. Le lait maternel est une voie d'élimination des composés basiques du fait de l'acidité du lait et des composés lipophiles. La salive et la sueur sont des voies d'excrétion mineures. [92]

5-3-2-Biotransformation des toxiques

Dès lors qu'ils sont introduits dans l'organisme, les toxiques peuvent subir une transformation métabolique appelée biotransformation. Les réactions de biotransformation se produisent au niveau du foie, des poumons, de l'estomac, de l'intestin, de la peau et des reins. Deux types de réactions sont observés :

- ❖ Réactions de phase 1 : oxydation, réduction et hydrolyse
- ❖ Réactions de phase 2 : production d'un conjugué ou d'un métabolite à partir du toxique d'origine. [90]

Cette étape peut être positive lorsqu'elle permet la détoxification de l'organisme ou négative lorsque les métabolites sont plus toxiques que la molécule mère, dans ce cas on parle de bioactivation. La biotransformation des toxiques est liée à la fois à la dose du produit et aux facteurs environnementaux, physiologiques et chimiques. De plus, les réactions métaboliques sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme physiologique de l'organisme, et donc de modifier les effets des toxiques au niveau des organes cibles. [90]

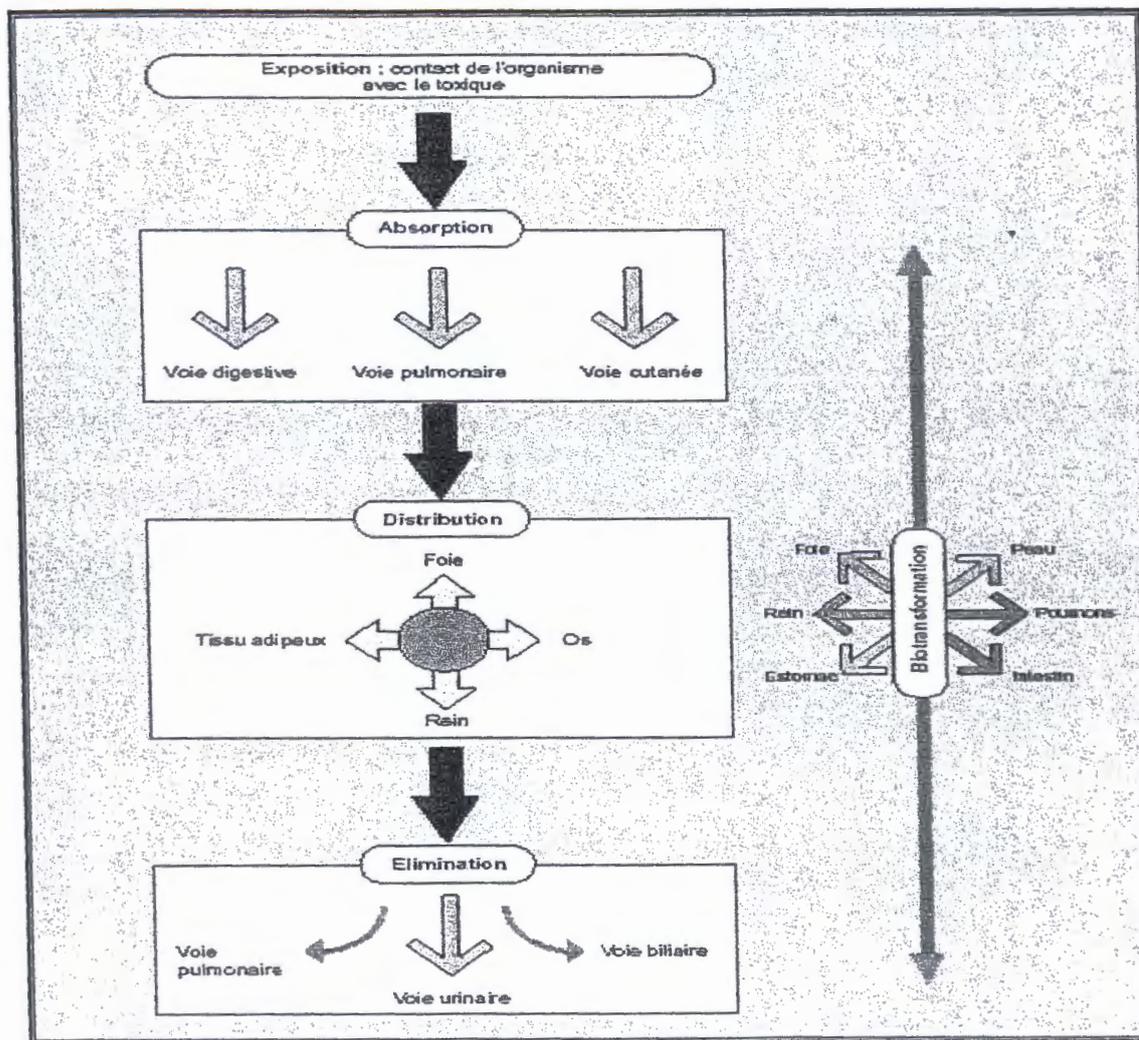


Figure 04. Synthèse des voies d'absorption, de distribution et d'élimination des toxiques chez l'homme Biotransformation

Chapitre II

Matériels & Méthodes

1-Animaux

Nous avons utilisé 15 rats femelles de souche *Wistar* répartis en cinq lots, de poids corporel compris entre 132 et 167g. Chaque lot renferme 3 sujets, dans une animalerie maintenue entre 22°C et 24°C, avec hygrométrie stable, et munie d'un système de ventilation et d'un système réglant les périodes d'obscurité (10 heures) et de lumière (14 heures).

2-Protocole expérimental

Les animaux ont été répartis au hasard et identifiés par une bague métallique numérotée posée à la patte ou avec une encre indélébile sur la queue de l'animal. Cette opération permet de repérer chacun des animaux dans chaque lot. Parmi les cinq (5) lots localisés, l'un servant de témoin (T) reçoit de l'eau distillée comme eau de boisson. Les autres quatre (4) lots, servant de traités, reçoivent du cadmium pur dans l'eau de boisson à raison de 0,5 ppm pour le lot (L1) – 1,5 ppm pour le lot (L2)– 2,5 ppm pour le lot (L3) et 4,5 ppm pour le lot (L4). Ce traitement est poursuivi pour tous les lots durant une période de 14 jours.

2-1-Observations systématiques pendant l'essai

- ✓ Pesée hebdomadaire des animaux par lot ;
- ✓ Examen visuel succinct biquotidien du comportement général, de l'état clinique des éventuels symptômes des animaux ;
- ✓ Relevé quotidien de la mortalité éventuellement constaté ;
- ✓ Conservation des cadavres à (-20°C).

2-2-Prélèvement des échantillons

Le sacrifice des animaux a lieu toujours le matin par décapitation pour éviter l'effet de stress (**Fig. 05**). Le foie débarrassé de sa vésicule biliaire a été prélevé en entier était conditionné immédiatement dans un sachet de polyéthylène ou dans des flacon en polyéthylène identifiés par le numéro de l'animal et stocké aussitôt à (-20°C) en vue du dosage du cadmium par spectrométrie d'absorption atomique. Les reins ont également été prélevés en entier, ont été stockés dans des sachets ou des flacons différent de celui du foie et portant les mêmes indications d'identification.



Figure 05. Dissection des animaux et prélèvement des organes.

2-3-Préparation des échantillons et mode opératoire

Le foie et rein ont été broyés avec un mixeur ou à l'aide d'un broyeur. L'extraction est faite avec l'eau régale dont le pouvoir de dissolution est dû à l'effet combiné d'un acide oxydant HNO_3 et des ions Cl^+ complexant (provenant de l'acide chlorhydrique). Cette méthode permet aussi la détermination de la quantité totale de toute une série d'éléments majeurs et traces. Le procédé d'extraction [92], consiste à ajouter à 1 gramme de foie ou de rein de l'eau régale, constituée de 3 ml De HCL concentré et 1 ml De HNO_3 concentré dans des matras après agitation au vortex pendant 1 minute. Le mélange est chauffé jusqu'à ébullition pendant 10 minutes. Après refroidissement et rinçage des matras par quelques millilitres d'eau déminéralisée, le contenu est filtré sur papier filtre de type

(Whatman) sans cendre, lavé aux acides à vitesse moyenne de filtration ou sur membrane de type Millipores, dans une fiole jaugée de 50 à 100 ml selon le besoin.

La solution à doser doit être claire de couleur jaune, et le plus limpide possible. On observe la présence de matière grasse qui n'est pas éliminée lors de la minéralisation.

3-Appareillage : spectrométrie d'absorption atomique

Il existe plusieurs techniques de dosage des métaux traces. Actuellement, les plus utilisées sont : l'analyse par activation neutronique, la spectrométrie d'émission atomique utilisant la torche à plasma comme source d'énergie, la spectrométrie d'absorption atomique (S.A.A) utilisant la flamme ou le four graphite.

D'autres techniques comme la colorimétrie, la polarographie impulsionnelle couplée à la redissolution anodique ou l'utilisation d'électrodes spécifiques, sont des méthodes peu pratiquées dans ce domaine car, leur sensibilité et/ou leur spécificité ne sont pas suffisantes.

Nous avons choisi le spectrophotomètre d'absorption atomique (S.A.A) Analyst 100 de marque Perkin Elmer comme outil de dosage du cadmium dans les extraits des foies et des reins (Fig. 06).

La détermination du métal se fait à une longueur d'onde de 283,3 nm et une ouverture de fente de 0,7.

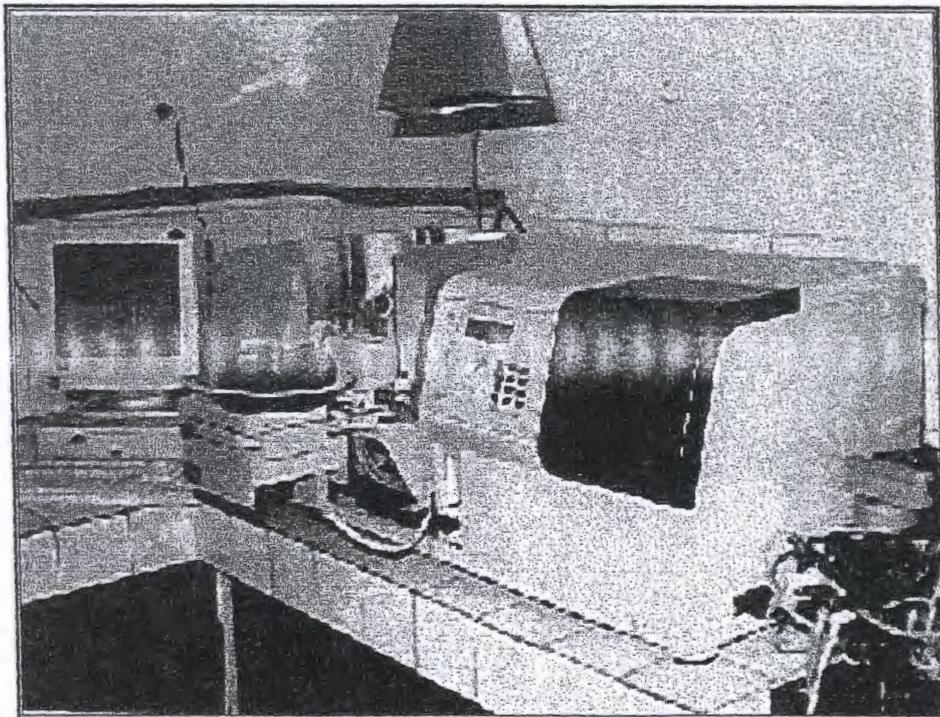
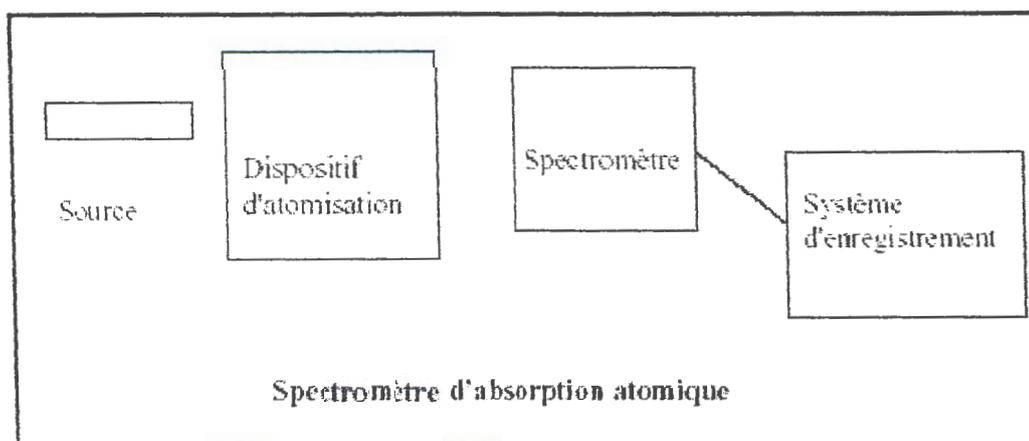


Figure 06. Spectrophotomètre d'absorption atomique de type Analyst 100.

3-1-Principe de l'absorption atomique

3-1-1-Présentation générale

L'absorption atomique est une méthode générale d'analyse élémentaire. On utilise l'absorption résonnante des atomes avec leur propre radiation d'émission. Lorsque l'on chauffe suffisamment un échantillon contenant le métal étudié sous forme dissoute, celui-ci se vaporise et une partie des éléments constitutifs de cet échantillon se retrouve sous forme d'un gaz d'atome. On mesure la concentration d'un atome d'un élément particulier de ce gaz par l'absorption qu'il induit sur un rayonnement d'une longueur d'onde caractéristique. La figure suivante est un schéma synoptique d'un spectromètre d'absorption atomique :



La source est constituée du métal que l'on désire analyser. Lorsque celui-ci est convenablement excité, il émet une série de raies très fines dont la longueur d'onde est caractéristique de l'élément chimique, celles-ci ne sont en général absorbées que par un atome du même élément. Le terme "en général" signifie seulement qu'il y a parfois des coïncidences entre une raie d'un élément A et une raie d'un autre élément B. Si on a choisi d'analyser l'élément A sur cette raie particulière, alors la présence de B sera détectée comme étant du A. On appelle cette coïncidence une interférence, de B sur A si c'est A que l'on mesure, ou de A sur B si c'est l'inverse. L'absorbance obéit à la loi de Beer-Lambert :

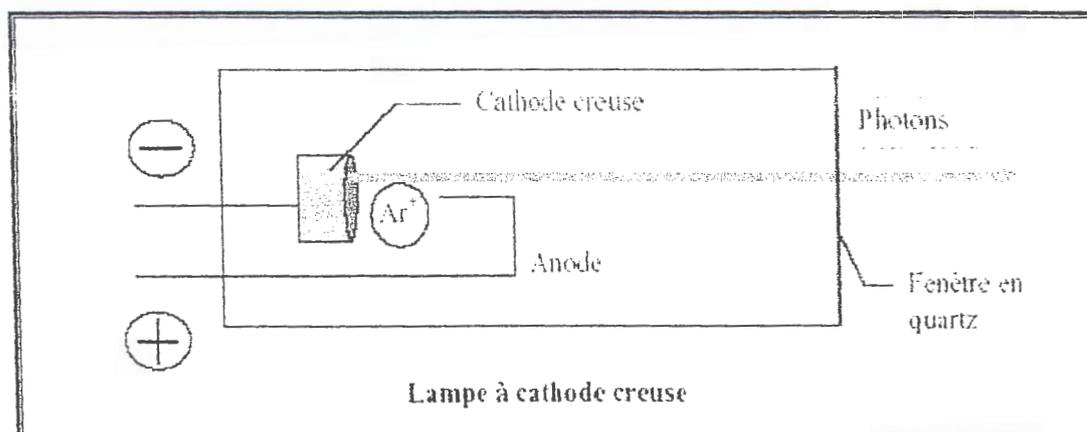
$$A = \epsilon i l c$$

où A est l'absorbance mesurée à travers le dispositif d'atomisation, ϵ_i le coefficient d'extinction atomique pour la raie i , l la longueur du chemin optique absorbant et c la concentration en atome dans le milieu absorbant.

La sensibilité d'une raie i est proportionnelle au coefficient d'extinction atomique ϵ_i . Souvent, on norme les sensibilités de toutes les raies i d'un atome donné par rapport au plus fort $\epsilon_{(max)}$. On obtient alors une table de raies où figurent d'une part les différentes longueurs d'onde caractéristiques de l'atome considéré, et d'autre part un facteur d'intensité, égal à 1 pour la raie la plus intense et à $\epsilon_{(max)}/\epsilon_i$ pour les autres. On remarquera que plus le coefficient est important, plus la raie est faiblement absorbée. On peut lire ce coefficient différemment en remarquant qu'il peut aussi signifier la quantité d'élément à atomiser pour obtenir la même absorbance qu'avec 1 unité de quantité de ce même élément sur la raie la plus intense.

3-1-2-La source de raies atomiques

On utilise pour cela une lampe à cathode creuse formée d'une coupelle (la cathode) du métal recherché surmontée d'une pointe portée à un potentiel très positif, le tout dans de l'argon à très basse pression. Le champ électrique très intense présent sur la pointe va arracher un électron aux atomes d'argon présents à sa proximité. Les ions Ar^+ ainsi formés vont se précipiter sur la coupelle (potentiel négatif) et arracher des atomes du métal à la surface de cette coupelle en les portant à l'état gazeux dans une forme excitée. Avant de se condenser à nouveau sur la surface de la coupelle, ces atomes auront émis un ou plusieurs photons en retombant à l'état fondamental. La forme creuse de la cathode confine le métal à l'intérieur et l'empêche de se déposer sur les parois de la lampe.



Le flux des photons émergent porte un bruit de fond principalement dû à la luminescence de l'argon excité sur lequel se surimpose des raies très intenses de l'atome choisi. La luminosité de la lampe est proportionnelle au courant qui la traverse et est limitée par le "claquage", formation d'un arc électrique entre la cathode et la pointe et par l'évaporation excessive du métal dû à l'échauffement de la cathode.

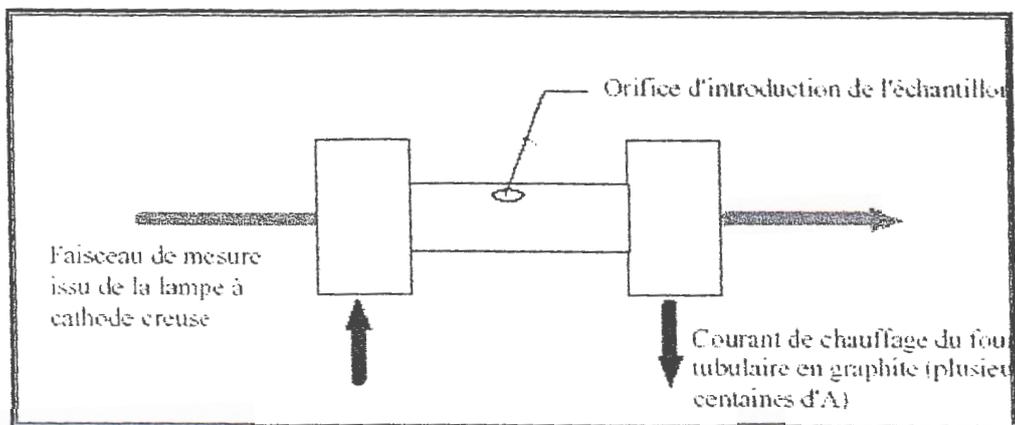
3-1-3-Le dispositif d'atomisation

On utilise un dispositif qui permet d'une part un échauffement très rapide de l'échantillon à très haute température et d'autre part la réduction des cations métallique dont on désire utiliser les atomes pour absorber le rayonnement de la lampe. On peut utiliser soit une flamme air/acétylène ou N_2O /acétylène (absorption atomique en flamme ou FAAS), soit un tout petit four en graphite (absorption atomique sans flamme ou GFAAS, le four a des dimensions de l'ordre du cm). Ces deux dispositifs permettent de porter l'échantillon rapidement à des températures de l'ordre de 1500 à 3000°C.

L'échantillon, le plus souvent introduit sous la forme d'une solution aqueuse doit subir un traitement thermique avant son atomisation pour le porter dans un état chimique reproductible.

Dans le cas de la flamme, l'échantillon est pulvérisé en fines gouttelettes dans le flux des gaz à brûler, s'y dessèche en laissant un aérosol solide de sels très fin et s'échauffe brutalement au contact des gaz de combustion. Ceux-ci apportent la chaleur nécessaire à l'atomisation de l'élément sous forme gazeuse et les réducteurs pour transformer les cations en atomes.

Dans le cas du four, l'échantillon est introduit au milieu du four en graphite sous la forme d'une goutte calibrée. Il subit alors un échauffement contrôlé destiné tout d'abord à évaporer le solvant (la plupart du temps l'eau), puis à calciner les sels formés (transformation en composés le plus simple possible), à les réduire au contact du carbone, et enfin à atomiser ce qui reste de l'échantillon. Le four est donc programmable en température, de l'ambiante à plus de 3000°C. Pour éviter que le four en carbone ne se consume dans l'air ambiant lorsqu'on le chauffe, il est en permanence balayé par un flux d'argon qui l'isole de l'oxygène de l'air, sauf pendant la phase d'atomisation où on essaye de confiner au maximum dans l'axe du faisceau les gaz formés porteurs des atomes de l'élément à analyser. La figure suivante représente le dispositif avec un chauffage par effet joule, la longueur du tube en graphite étant de 3 à 4 cm.



4-Préparation des gammes d'étalonnage

A partir d'une solution mère de 1000 ppm, des solutions filles à 100 mg/L diluées dix (10) fois ont été préparées. Ces solutions intermédiaires servent à préparer la gamme d'étalonnage pour le métal étudié (Tableau III).

Tableau III. Gamme d'étalonnage du cadmium

Eléments	Etalons (ppm)				
	1	2	3	4	5
Cadmium	0.05	0.1	0.5	01	02

On procède à une lecture de la série d'étalons tous les quinze échantillons. Le blanc est passé entre chaque zéro ou, si le zéro reste stable il est passé entre 2 à 3 mesures. Une fois toutes ces mesures faites, on dresse la courbe d'étalonnage avec les valeurs des concentrations et des absorbances des solutions standard (Annexe 01). On lit alors sur cette courbe les concentrations en ($\mu\text{g/L}$) correspondant aux valeurs de l'absorbance des échantillons.

Nous avons utilisé cette méthode graphique pour les premiers dosages, mais par la suite nous avons calculé les concentrations moyennant la droite de régression.

5-Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats a été réalisée à l'aide du logiciel STATISTICA[®]. L'analyse de différences des concentrations entre les organes cibles étudiés a été vérifiée par l'analyse de la variance Le risque α choisi est de 5%. Les différences statistiquement

non significatives seront signalées dans les tableaux et les figures par des abréviations NS. r^2 est le coefficient de corrélation. Les moyennes sont données \pm écart-type. Les résultats seront présentés sous forme d'histogrammes.

Chapitre III

Résultats & Discussion

1-Résultats

Les concentrations de cadmium enregistrées dans les organes cibles sont regroupés dans le tableau IV. Les coefficients de variations, correspondant au rapport entre l'écart-type et la moyenne, exprimés en pourcentage, ont été reportés pour apprécier l'ampleur de la variation pour chaque lot selon l'organe considéré.

Quelque soit le lot et la dose administrée, les concentrations de cadmium dans le rein sont supérieures aux concentrations dans le foie (tableaux IV).

Hormis le lot témoin, où le coefficient de variation est élevé pour le foie (85%) et relativement élevé pour le rein (25%), ils sont pour la totalité des autres lots faibles pour les deux organes, ils varient de 3 % à 16.5 % pour le foie et de 3.5 % à 10.7 % pour le rein.

Tableau IV. Teneurs moyennes en cadmium enregistrées au niveau du rein et du foie.

Lots	Rein	Foie
	moyenne ± écart-type CV	moyenne ± écart-type CV
Témoin	0.2	0.1
	0.15	0.01
	0.25	0.05
	0.200 ± 0.05 25%	0.053 ± 0.045 85%
Lot 01	0.375	0.225
	0.425	0.215
	0.465	0.185
	0.421 ± 0.045 10.7%	0.208 ± 0.020 9.6%
Lot 02	0.635	0.455
	0.625	0.510
	0.675	0.555
	0.645 ± 0.026 4.03%	0.506 ± 0.050 9.9%
Lot 03	1.215	0.765
	1.270	1.005
	1.305	1.045
	1.263 ± 0.045 3.5%	0.938 ± 0.151 16.1%
Lot 04	2.335	1.915
	2.515	2.035
	2.405	1.960
	2.418 ± 0.092 3.8%	1.970 ± 0.060 3.0%

D'une manière globale, nous constatons que le lot (01) présente la concentration hépatique en cadmium la plus faible (0.208 ± 0.02 ppm), tandis que le lot (04) présente la concentration hépatique la plus élevée (1.970 ± 0.06 ppm) (Fig 07).

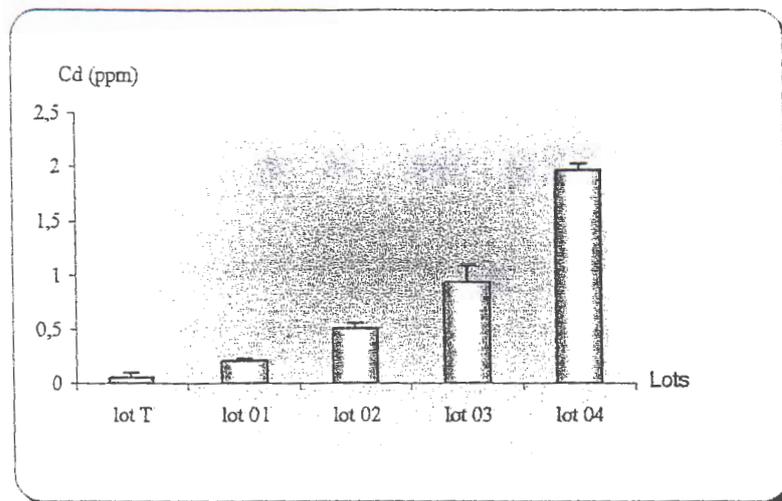


Figure 07 Variation des teneurs moyennes en cadmium au niveau du foie.

Nous constatons aussi que le lot (T) présente la concentration rénale en cadmium la plus faible (0.200 ± 0.05 ppb), alors que la concentration la plus élevée a été enregistrée au niveau de lot (04) (2.418 ± 0.092 ppm) (Fig 08).

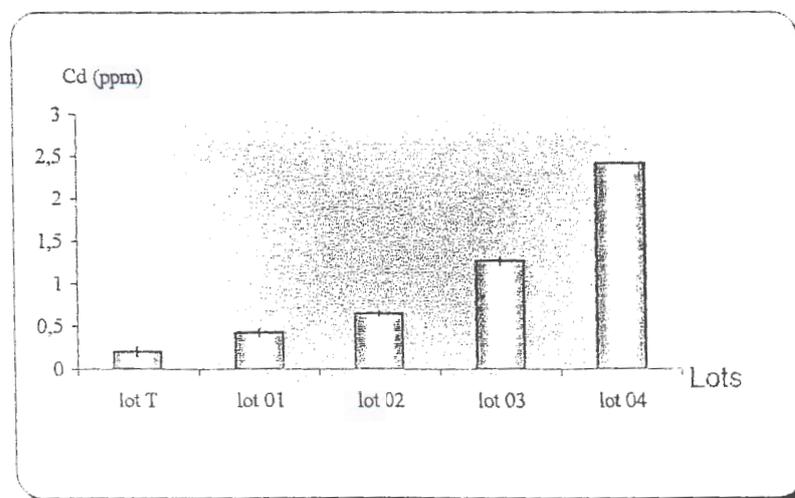


Figure 08. Variation des teneurs moyennes en cadmium au niveau du rein.

Pour le premier lot (T), nous constatons d'après la figure (09) que la bioaccumulation dans le rein (0.200 ± 0.05 ppb) est supérieure à celle dans le foie (0.053 ± 0.045 ppb), ce qui révèle la très faible concentration dans les tissus de ces deux organes.

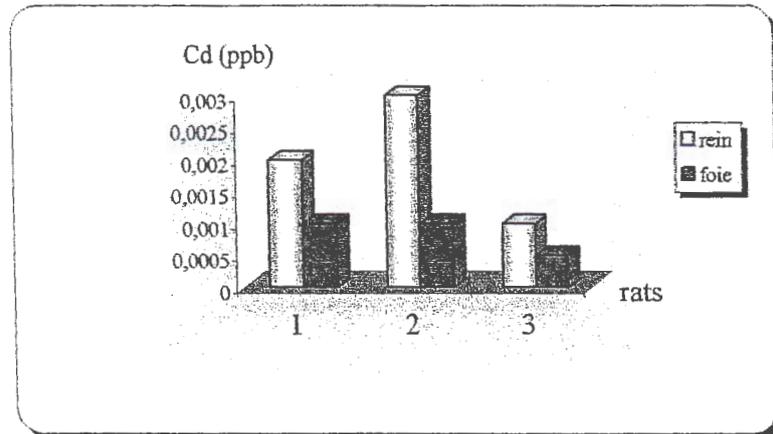


Figure 09. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot témoin.

Pour le deuxième lot (01), nous constatons les mêmes observations faites pour le lot précédent, celui de témoin. Les teneurs en cadmium les plus importantes ont été enregistrées au niveau du rein (0.421 ± 0.045) tandis que les plus faibles sont de la part du foie (0.208 ± 0.02), elles sont de l'ordre de ppm. (Fig 10)

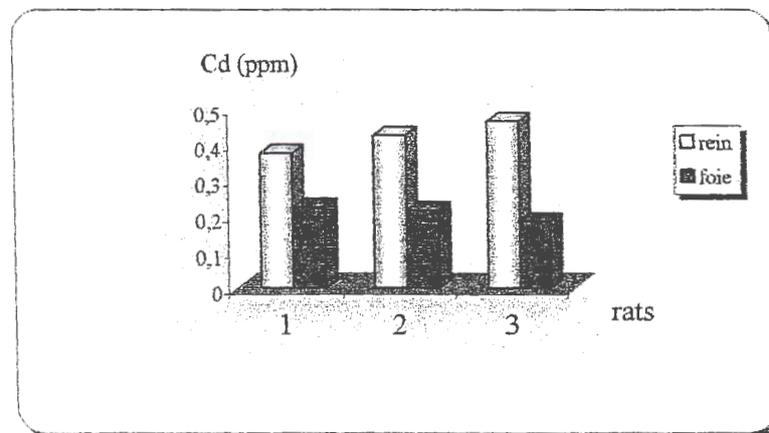


Figure 10. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (01).

L'observation de la figure (11), révèle la même remarque faite pour Les deux lots précédents, les teneurs en cadmium dans le rein (0.645 ± 0.026 ppm) sont plus importantes aux celles obtenues dans le foie (0.506 ± 0.050 ppm).

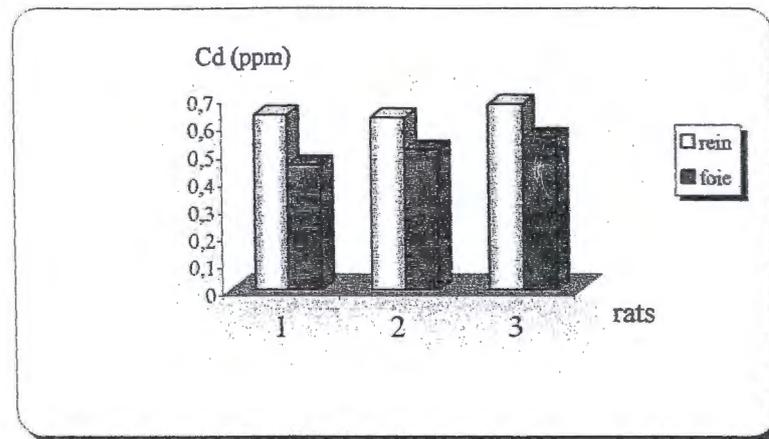


Figure 11. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (02).

Les mêmes constatations ont été remarquées pour le quatrième lot (04), le stockage du métal au niveau des rein (1.263 ± 0.045 ppm), dépasse celui effectué au niveau de foie (0.938 ± 0.151 ppm). (Fig 12)

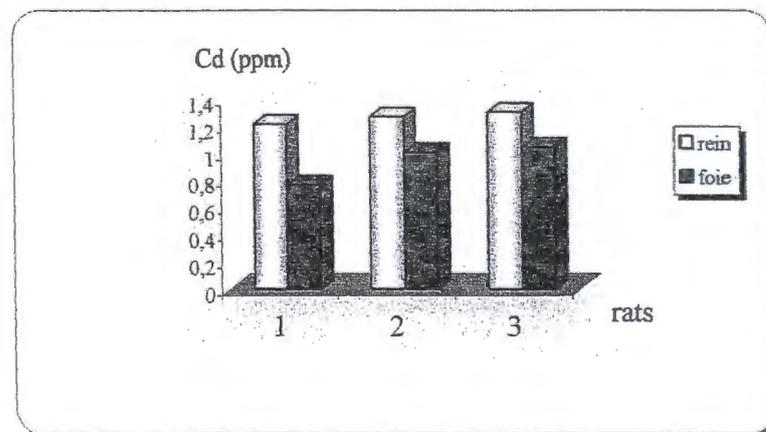


Figure 12. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (03).

Pour le dernier lot (05), les teneurs en cadmium rénal (2.418 ± 0.092 ppm) et supérieures à ceux hépatique (1.970 ± 0.06 ppm). (Fig 13)

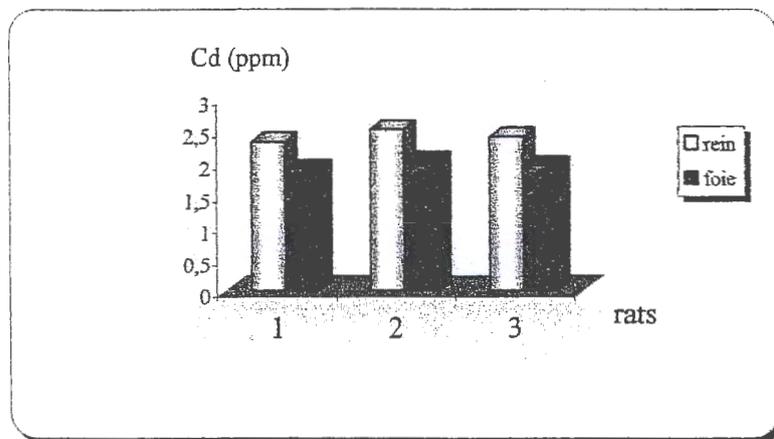


Figure 13. Variation des teneurs en cadmium enregistrées au niveau de lot (04).

2- Discussion des résultats

Les expériences d'administration aux rats du cadmium dans leur ration ont montré que les rats accumulent rapidement le métal au niveau rénal et hépatique. Les concentrations dans les reins sont de $(0.200 \pm 0.05 \text{ ppb})$ chez les témoins et de $(0.421 \pm 0.045 \text{ ppm})$ à $(2.418 \pm 0.092 \text{ ppm})$ chez les animaux exposés oralement à des doses de 0.5 ppm – 1.5 ppm – 2.5 ppm et 4.5 ppm , pendant 14 jours. Pour les teneurs hépatiques, elles sont de l'ordre de $(0.053 \pm 0.045 \text{ ppb})$ chez les témoins et de $(0.208 \pm 0.02 \text{ ppm})$ à $(1.970 \pm 0.06 \text{ ppm})$ pour les animaux subissant les doses précédentes.

La relation entre la concentration de cadmium dans le rein et le foie est présentée dans la figure (14).

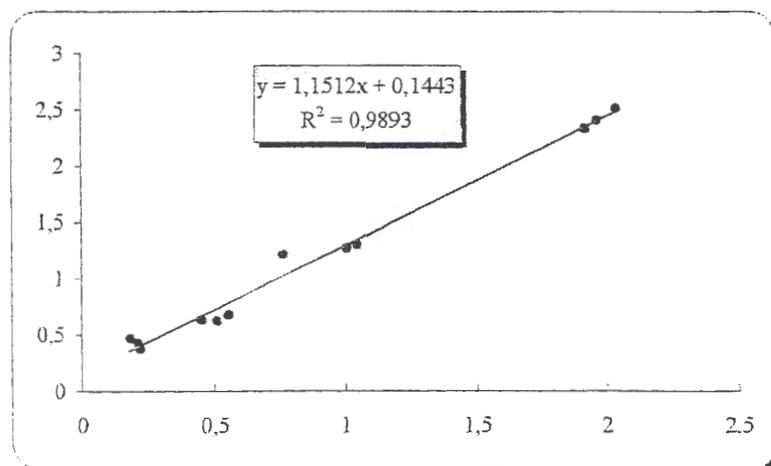


Figure 14. Droite de régression des teneurs en cadmium entre les deux organes cibles.

Il existe une corrélation hautement significative entre les teneurs en cadmium dans les deux organes cibles ($r = 0.98$, $p < 0.005$), ce qui signifie que lorsque la concentration en métal augmente dans le foie, elle est dans le rein, ce qui corrobore l'idée que le foie et le rein sont les principaux organes accumulateurs du cadmium dans l'organisme dans le cas d'une exposition à ce métal.

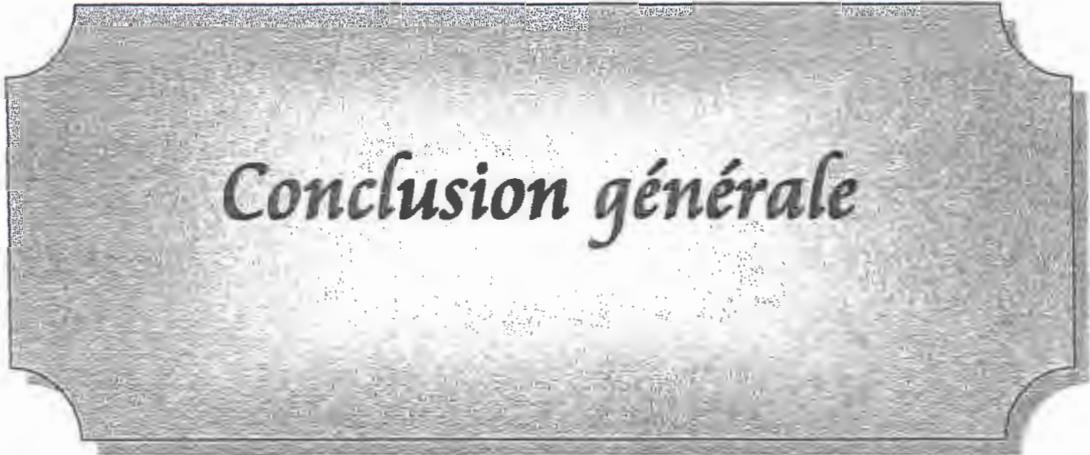
Il est intéressant de signaler que la concentration en cadmium dans le foie varie de façon significative selon les lots ($F = 280.3004$, $p < 00000$) (**annexe 02**), ce qui révèle que la quantité stockée dans cet organe est en rapport avec la dose administrée, elle est de plus en plus importante chaque fois que la dose est importante. La même observation est faite pour le deuxième organe (le rein), la concentration varie de façon significative selon les lots ($F = 768.3513$, $p < 00000$) (**annexe 02**).

En effet, la capacité de bioaccumulation et de stockage des deux organes varie de façon significative ($F = 46.58675$, $p < 000000$). Ces variations observées trouvent une explication suite à la mise en jeu de deux molécules :

1- le cadmium est un métal qui se fixe sélectivement sur la métallothionéine, dont la synthèse est stimulée suite à l'exposition au cadmium. [93, 94] Cette métallothionéine est une protéine de faible poids moléculaire riche en groupement (-SH). C'est à partir de cette fixation du métal dans les tissus qu'on puisse expliquer la persistance du cadmium dans l'organisme, avec une demi-vie dépassant 15 ans. [95] L'élimination du cadmium à partir du foie est cependant plus rapide qu'à partir du rein, de sorte qu'après un certain temps, la concentration du cadmium dans le rein dépasse celle du foie [96], ce qui justifie nos résultats. Ce dépassement de concentration entre le foie et le rein, s'explique aussi par la voie de transport de ce métal du foie vers le rein qui est faite sous forme du complexe Cadmium-métallothionéine. [97]

Ce complexe vu son faible poids moléculaire, traverse sans restriction le filtre glomérulaire et est normalement réabsorbé à plus de 99% par les cellules tubulaires proximales. [98] Il est à noter que la métallothionéine synthétisée suite à la pénétration du cadmium dans les cellules protège celles-ci contre la toxicité du cadmium. [99]

2- La synthèse par le foie d'une autre substance qui est le glutathion, est la deuxième molécule utilisée dans l'interprétation de cette différence significative de bioaccumulation entre les deux organes cibles. Cette molécule tripeptide a un double rôle ; elle intervient dans la totalité des réactions de type « détoxification » ayant lieu au niveau du foie en se liant par son pôle (-SH) au cadmium, arrivant par la suite à réduire de façon considérable le taux du métal dans l'organisme, et en deuxième rôle, il joue un rôle de transporteur du cadmium vers le rein. [100] ce qui diminue considérablement la teneur de ce métal dans le foie. Ci justifie d'une manière assez claire les résultats obtenus pour cet organe.



Conclusion générale

Le présent travail qui a pour but d'étudier la toxicocinétique d'un métal lourd (le cadmium), connu par sa toxicité et sa nocivité pour la santé humaine, a permis de mettre en évidence plusieurs conclusions :

- 1- cette étude a permis d'apporter une contribution concernant la distribution du cadmium dans l'organisme animal ;
- 2- Elle montre qu'il est possible de doser le cadmium tissulaire dans de bonnes conditions par spectrométrie d'absorption atomique ;
- 3- Elle a levée le voile sur une question qui reste jusqu'à présent ambiguë dans le domaine de la toxicocinétique sur les principaux organes bioaccumulateurs du cadmium ;
- 4- La forte capacité de stockage et de bioaccumulation du foie et de rein pour le cadmium (celle du rein est plus importante que celle du foie) ;
- 5- la toxicité due au cadmium provoque et stimule la biosynthèse du glutathion au niveau du foie et la métallothionéine au niveau des deux organes, jouant un rôle important dans la cinétique et bioaccumulation du métal.

- [1]- Lu. F. C. Données générales, procédures d'évaluation, organes cibles et évolution du risqué. Ed. Masson. 361p (1992).
- [2]- Merrill. R. A. Statutes and regulation In: casarett and Doull's toxicology. Ed. C. D. Kluassen, M. O. Ambur, and J. Doull. New York: Macmillan (1986).
- [3]- Hagan. J. M. Appraisal of the safety of chemicals un food, Drugs and cosmetics. Assoc food and drug officials of A.S.A, 17-25 (1959).
- [4]- Derache. R. Toxicologie et sécurité. Techniques et documentation. Ed Lavoisier.393p (1986).
- [5]- Bernes. J. M. Modern trends in occupational health- London- Butter words and Co. 20-32 (1960).
- [6]- Wild. A. Soils and environment: an introduction. Cambridge University Press, 281p (1993).
- [7]- Verginie. I. Les conséquences de la pollution par les métaux lourds sur l'environnement. Ed. ADEME, 25 p (2001).
- [8]- Berles. C. Les métaux lourds dans l'atmosphère. Agence suédoise pour la protection de l'environnement. Programme ADEME., 6p (1999).
- [9]- O.M.S., Health and environment in sustainable development. Geneva (1997).
- [10]- Anonyme. Information sur les éléments traces dans les sols de France. INRA, courrier de l'environnement ,2p (2000).
- [11]- Webber. M. D et Singh. S. S. Contamination des sols agricoles. Centre de recherche de l'Est sur les céréales et les oléagineux (CRECO). Canada, chapitre 9 (1999).
- [12]- Adriano. D. C. trace elements in terrestrial environment. Springer-Verlag. New York., 533p (1986).
- [13]- Cotton, F.A. et Wilkinson, G. Zinc, cadmium and mercury. Dans: Advanced inorganic chemistry. 3e édition. Interscience Publishers. p. 503 (1972).
- [14]- Environnement Canada. National inventory of sources and emissions of cadmium (1972). Rapport APCD 76-2, Direction générale de lutte contre la pollution de l'air, Ottawa, juin (1976).
- [15]- Lymburner, D.B. Environmental contaminants inventory study No. 2. The production, use and distribution of cadmium in Canada. Report Series No. 39, Centre canadien des eaux intérieures, Direction des eaux intérieures, Ottawa (1974).

- [16]- Hiatt, V. et Huff, J.E. The environmental impact of cadmium: an overview. *Int. J. Environ. Stud.*, 7: 277 (1975).
- [17]- Gauvin, M.J. Cadmium. Dans: *Canadian minerals yearbook*. Direction des ressources minérales, Énergie, Mines et Ressources Canada, Ottawa (1986).
- [18]- Riihimaki, V. Cadmium. Dans: *Long term programme in environmental pollution control in Europe. The hazards to health of persistent substances in water*. Annexe du rapport au groupe de travail, Organisation mondiale de la santé, avril (1972).
- [19]- Fleischer, M. et coll. Environmental impact of cadmium: a review by the panel on hazardous trace substances. *Environ. Health Perspect.*, 7: 253 (1974).
- [20]- Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F. et Kjellstrom, T. Cadmium in the environment. 2e édition. CRC Press, Cleveland, OH (1974).
- [21]- Nordberg, G.F. Health hazards of environmental cadmium pollution. *Ambio*, 3: 55 (1974).
- [22]- Fulkerson, W. et Goeller, H.E. (dir. de publ.). Cadmium: the dissipated element. Report ORNL-NSF-EP-21, janvier (1973).
- [23]- Yamagata, M. et Shigematsu, I. Cadmium pollution in perspective. *Bull. Inst. Public Health (Tokyo)*, 19: 1 (1970).
- [24]- Chawla, V.K. et Chau, Y.K. Trace elements in Lake Erie. Dans: *Proc. 12th Conf. on Great Lakes Research*. p. 760 (1969).
- [25]- Arnach, M. Variations des teneurs en Cd, Pb et Cu dans des écluses de l'estuaire maritime du St-Laurent durant l'été 1972. *Mar. Chem.*, 4: 175 (1976).
- [26]- Méranter, J.C., Subramanian, K.S. et Chalifoux, C. A national survey for cadmium, chromium, copper, lead, zinc, calcium and magnesium in Canadian drinking water supplies. *Environ. Sci. Technol.*, 13(6): 707 (1979).
- [27]- Base de données nationales sur la qualité des eaux (NAQUADAT). Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures, Environnement Canada, Ottawa (1985).
- [28]- Dabeka, R.W., McKenzie, A.D. et Lacroix, G.M.A. Dietary intakes of lead, cadmium, arsenic and fluoride by Canadian adults: a 24-hour duplicate diet study. *Food Addit. Contam.*, 4(1): 89 (1987).

- [29]- Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podrebarac, D.S. et Gunderson, E.L. Pesticides, selected elements and other chemicals in infant and toddler diet samples. October 1978 – September 1979. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 67(1): 176 (1984).
- [30]- Schroeder, H.A. et Balassa, J.J. Abnormal trace elements in man: cadmium. *J. Chronic Dis.*, 14: 236 (1961).
- [31]- Page, A.L. et Bingham, F.T. Cadmium residues in the environment. *Residue Rev.*, 48: 1 (1973).
- [32]- Méranter, J.C. et Smith, D.C. The heavy metal content in a typical Canadian diet. *Can. J. Public Health*, 63: 53 (1972).
- [33]- Méranter, J.C. The heavy metal content of fruit juices and carbonated beverages by atomic absorption spectrophotometry. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 5: 271 (1970).
- [34]- Méranter, J.C. et Somers, E. Determination of heavy metals in wines by atomic absorption spectrophotometry. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 51: 992 (1968).
- [35]- Podrebarac, D.S. Pesticide, metal, and other chemical residues in adult diet total samples (XIV). October 1977 – September 1978. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 67: 176 (1984).
- [36]- U.S. Environmental Protection Agency. Cadmium. Health advisory draft, Office of Drinking Water (1985).
- [37]- Elinder, C.G., Kjellstrom, T. et Friberg, L. Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. *Arch. Environ. Health*, 31: 292 (1976), cité au renvoi 38.
- [38]- Bernard, A. et Lauwerys, R. Cadmium in human populations. *Experientia*, 40: 143 (1984).
- [39]- Solomon, R.L. et Hartford, J.W. Lead and cadmium in dusts and soils in a small urban community. *Environ. Sci. Technol.*, 10: 773 (1976).
- [40]- Piscator, M. Dietary exposure to cadmium and health effects: impact of environmental changes. *Environ. Health Perspect.*, 63: 127 (1985).
- [41]- Organisation mondiale de la santé. Guidelines for drinking water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Genève (1984).
- [42]- Organisation mondiale de la santé. Environmental health criteria for cadmium. Juin (1974).

- [85]- Huss. J & Lannoye. P. La santé empoisonnée : faits et arguments en faveur d'une médecine de l'environnement. -Paris : Frison-Roche, 195 p (1998).
- [86]- Rylander. R & Megevand. I. Introduction à la médecine de l'environnement. - Paris : Frison-Roche, 151 p (1993).
- [87]- Brochard. D. Bien connaître les produits phytosanitaires. -Jardin de France, octobre. pp.38-39 (2003).
- [88]- Le Goff, L. Toxicité des pesticides pour l'environnement et la santé. -Lettre santé environnement, 15, janvier-février. pp. 5-11 (2003).
- [90]- Larousse médicale : volume I : 399-435pp (1996).
- [91]- Ramade. F. Ecotoxicologie. Ed. EDISCIENCE. 144-150pp (1993).
- [92]- Hoening. M., Dupire. S., Wollast. R. l'atomisation électronique en spectrométrie d'absorption atomique et son application dans les études de l'environnement. Ed Technique et documentation, paris (1979).
- [93]- Acgih. Notice of intended changes- cadmium, methyl isobutyl kenone, and trichloroéthylène. Occup. Environ. Hyg., 6, 703, 1991.
- [94]- Ades. A. E., Kazanting. G. Lung cancer in non-ferrous smelter : the role of cadmium. Br. J. Ind. Med., 45, 435, 1988.
- [95]- Axelsson. B. Piscaror. M. Renal damage after prolonged exposure to cadmium. An experimental study. Arch. Environ. Health, 12, 360, 1966.
- [96]- Ando. M, Sayato. Y, Osawa. T. Studies en excretion and uptake of calcium by rats after continous oral administration of cadmium. Toxicol. Appl.Pharmacol., 39, 231,1977.
- [97]- Bernard. A, Lauwerys. R. Effects of cadmium exposure in humans. Handbook of experimental pharmacology, vol 180,135 p, 1986.
- [98]- Albers. G, Houtman. J. P. W. Relationships between trace elements and atherosclerosis. Sci. Total Environ., 43, 255, 1985.
- [99]- Bernard A. Gerot. A. Experièntal confirmation in rats of the mixed type proteinuria observed in workers exposed to cadmium. Toxicology, 10, 369, 1978.
- [100]- Berlin. M. The fate of Cd109 in the mouse. Arch. Environ. Health, 7 686, 1963.



Annexes

Annexe 01

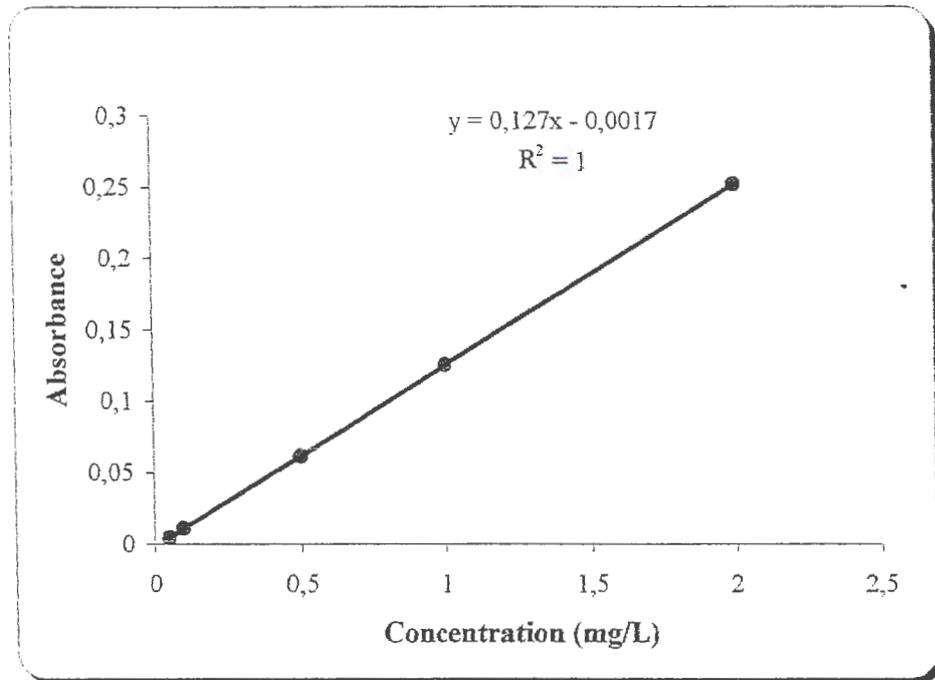


Figure 01. Courbe d'étalonnage du cadmium

Annexe 02

1- Analyse de la variance de l'effet lots chez le foie.

Variable : foie

Effet	dl Effet	MC Erreur	dl Erreur	MC Erreur	F	niveau p
1	4	1,770564	10	,006317	280,3004	,000000

2- Analyse de la variance de l'effet lots.

Variable : rein

Effet	dl Effet	MC Erreur	dl Erreur	MC Erreur	F	niveau p
1	4	2,385731	10	,003105	768,3513	,000000

3- Analyse de la variance de l'effet lots.

Variables : rein - foie

Effet	Lambda de Wilks	R / Rao	dl 1	dl 2	niveau p
1	,002123	46,58675	8	18	,000000

Thème

Contribution à l'étude toxicocinétique d'un métal lourd (le cadmium) chez les rats de laboratoire -Wistar-

Noms et Prénoms des étudiantes :

M^{elle} Boutana Fatma Zohra

M^{elle} Boutnoun Hanane

M^{elle} Biout Anissa

Date de soutenance

/07/2004

Résumé

Le foie et le rein ont une forte capacité de fixation et de bioaccumulation du cadmium, en rapport avec leurs fonctions de métabolisme et d'élimination. La métallothionéine joue un rôle important dans la fixation du métal par le foie et le rein, mais aussi dans le transport de ce dernier du foie au rein.

Dans le foie, le glutathion joue un rôle de protection contre la présence du métal en réduisant le taux de ce dernier.

Mots clés : Toxicocinétique – Métaux lourds – Cadmium – Bioaccumulation – Foie – Rein.

Summary

The liver and the kidney have a strong capacity of fixing and bioaccumulation of the cadmium, in relation with their functions of metabolism and elimination. The métallothionéine plays an important role in the fixing of metal by the liver and the kidney, but also in the transportation of this last of the liver at the kidney.

In the liver, the glutathione plays a protective role against the presence of metal while reducing the rate of this last.

Keywords: Toxic kinetic - heavy metals - Cadmium - Bioaccumulation - Liver - Kidney.

ملخص

يمتلك الكبد و الكلية قوة تثبيت كبيرة لمعدن الكاديوم، و هذا مقارنة مع وظيفتيهما الايضية و الإخراجية. كما يلعب بروتين الميتالوثيونين دورا كبيرا في تثبيت هذا المعدن على مستوى هدين العضوين، و أيضا في نقل هذا الأخير من الكبد إلى الكلية.

على مستوى الكبد، يلعب الغلوثاتيون دورا في حماية هذا العضو ضد تواجد معدن الكاديوم، و ذلك عن طريق خفض مستوى هذا الأخير.

الكلمات المفتاحية: الحركية السمية – المعادن الثقيلة – الكاديوم – التكدس الحيوي – الكبد – الكلية.