

***République Algérienne Démocratique et Populaire***  
***Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche***  
***scientifique.***

***UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCEM***

***Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la***  
***Terre et de l'Univers***  
***Département de Biologie***



***Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master***  
***Option : Toxicologie industrielle et environnementale***

***THEME :***

***Optimisation d'une méthode de dosage :  
spectrométrie d'absorption atomique  
électrothermique pour la détermination du  
cadmium.***

***Présentée par : Belhadj Hasna et Nouali Salima***

***Soutenu le devant le jury composé de :***

Présidente	haddam nahida	Professeur	Université abubekr belkaid tlemcen
Promotrice	massen sara	maitre assistante	Université abubekr belkaid tlemcen
Examinatrice	Choukchou Braham Esma	Professeur	Université abubekr belkaid tlemcen

***Année universitaire : 2016-2017.***

---

## *Dédicace*

*APRES DE LONGUES ANNEES CE MODISTE MANUSCRIT VOIT ENFIN*

*LE JOUR*

*JE LE DEDIE MES PARENTS QUE J'AIME TOUT AU MONDE,*

*A MA SCEUR ET MON FRERE, A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE, QUI A  
ETE TOUJOURS DANS MON ESPRIT ET DANS MON COEUR, ET A TOUTE LA  
FAMILLE, BELHADJ*

*JE LE DEDIE MES PARENTS QUE J'AIME TOUT AU MONDE,*

*A MES SCEURS ET MES FRERES, ET A TOUTE LA FAMILLE, NOULI  
A TOUS NOS COLLEGVES ET NOS AMIS*

---

## Remerciements

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Recherche toxicomed à la Faculté de Médecin de l'Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promotrice, Mme Massen Sara pour l'aide compétente qu'il nous a apportée, pour sa patience, sa confiance, son encouragement, et Son œil critique qui nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections de notre mémoire, nous la remercions vivement.*

*Nos vifs remerciements vont au professeur Haddam nahida pour l'honneur qu'il nous fait de présider ce jury.*

*Nous remercions chaleureusement Professeur Choukchou Braham Asma d'avoir accepté d'examiner ce travail*

*Nos remerciements vont également à toute l'équipe de laboratoire de recherche, et un grand merci aux Mr Hamza Chorfi et Mr Zoheir Taleb pour leur conseils et leur aide et soutien durant toute la réalisation de ce mémoire.*

*Un très grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué l'élaboration de ce travail.*

---

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma résumant le transport et la distribution du cadmium dans l'organisme après son absorption.....	11
Figure 2 : Toxicité aiguë et chronique pour la population exposée au cadmium.....	24
Figure 3 : Les instruments de base pour la spectrométrie d'absorption atomique.....	35
Figure 4: La Lampe EDL.....	36
Figure 5: Different levels of QA measurement for analytical chemistry and food laboratorie	47
Figure 6: relation hiérarchique et objectif et exigence de pré validation, validation et standardisation des méthodes analytiques.....	51
Figure 7: Courbe d'évaluation de la température pyrolyse sans utilisation d'un modificateur chimique.....	62
Figure 8 : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 700 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.....	63
Figure 9 : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 550 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.....	63
Figure 10 : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 800 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.....	64
Figure 11 : Détermination de QEI dans le signal analytique obtenu pour le cadmium par ETAAS.....	64
Figure 12 : Courbes d'évaluation de la température d'atomisation sans utilisation d'un modificateur chimique.....	65
Figure 13 : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 550 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.....	66

---

Figure 14 : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium avec l'utilisation d'un modificateur de matrice Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.....68

Figure 15 : Détermination de QEI dans le signal analytique obtenu pour le cadmium par ETAAS.....70

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physiques et chimiques pertinentes du cadmium.....	6
Tableau 2 : Vue d'ensemble des organismes de réglementation européens et internationaux et leurs lignes directrices et normes sur différents aspects de AQA.....	49
Tableau 3 : Réglage des paramètres de l'appareil pour le dosage du cadmium.....	58
Tableau 4 : Résumé des programmes thermiques appliqués dans la littérature.....	60
Tableau 5 : Modalités d'optimisation de la température de pyrolyse.....	62
Tableau 6 : Optimisation de la température d'atomisation.....	66
Tableau 7 : Programme thermique four de graphite pour la détermination des conditions opératoires du Cd par SAA-ET.....	68
Tableau 8 : Gamme d'étalonnage cadmium.....	71
Tableau 9 : Limites de détection et de quantification.....	72

---

## **SOMMAIRE**

<b>Introduction générale</b> .....	3
------------------------------------	---

### **Etudes bibliographiques**

#### **Chapitre I : Toxicologie du cadmium**

I. Propriétés physico-chimique.....	3
II. Usage.....	3
III. Sources d'exposition.....	4
IV. Toxicocinétique.....	4
IV.1. Absorption .....	5
a. Exposition par voie alimentaire.....	5
b. Exposition par inhalation.....	5
c. Exposition par contact cutané.....	6
IV.2. Distribution.....	6
a. Distribution au niveau des reins.....	7
b. Distribution au niveau du foie.....	8
c. Distribution systémique.....	8
V. Excrétion.....	10
VI. Mécanisme d'action toxique.....	10
VI.1. Au niveau moléculaire.....	10
a. Remplacement des métaux biologiques par le cadmium.....	11

---

b.	Cadmium et le stress oxydatif.....	12
c.	Espèces réactives d'oxygène et interférence avec le système antioxydant cellulaire...	12
d.	Production de médiateurs inflammatoires et de molécules d'adhésion.....	13
e.	L'inactivation du groupe sulfhydryle et le stress oxydatif.....	13
VI.2.	Au niveau moléculaire.....	14
a.	Cadhérine d'adhésion cellulaire comme molécules cibles potentielles du cadmium...	14
b.	Cadmium et signaux intracellulaires de calcium.....	14
c.	Neurotoxicité.....	15
d.	Génotoxicité.....	15
VII.	Symptomatologie.....	16
VII.1.	Intoxication aiguë .....	16
a.	Fièvre des métaux.....	16
b.	Pneumopathie chimique aiguë aiguë .....	17
c.	Décès aiguë .....	17
VII.2.	Intoxication chronique aiguë .....	18
a.	Manifestations rénales aiguë .....	19
b.	Atteinte respiratoire aiguë .....	19
c.	Dysfonction cardiovasculaire induite par le cadmium aiguë .....	19
d.	Ostéotoxicité aiguë .....	19
e.	Système nerveux central aiguë .....	20
f.	Effets cancérigène.....	20
VIII.	Analyse toxicologique.....	21
VIII.1.	Échantillonnage.....	21
a.	Spectrométrie de masse plasmatique par couplage inductif.....	22

---

b.	Spectrométrie d'absorption atomique.....	22
c.	Méthodes électrochimiques.....	23
d.	Autres méthodes.....	24
IX.	Prévention.....	25
a.	Stockage.....	25
b.	Manipulation.....	25
X.	Règlementation.....	27
X.	1. Matrices biologiques.....	27
X.	2. Atmosphère.....	27
X.	3. Eau.....	27
XI.	Traitement.....	28

## **Chapitre II : Spectrométrie d'absorption atomique**

I.	Introduction.....	29
II.	Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption atomique.....	29
III.	Appareillage.....	31
a.	Lampe cathode creuse.....	<b>32</b>
III.2.1.	La flamme.....	33
III.2.2.	Le four graphite.....	33
a.	Détecteur et dispositif de mesure.....	35
IV.	Difficultés analytiques et résolution des problèmes analytiques en SAA.....	36
a.	Interférences spectrales.....	36
b.	Interférences chimiques (effets de matrice).....	36
c.	Interférences physiques (interférences de transport).....	37
IV.2.1.	Modifications technologiques de l'équipement.....	37
a.	Correcteur au deutérium.....	38
b.	Correcteur par effet Zeeman.....	38

## **Chapitre III : Validations des techniques d'analyses**

I.	Introduction.....	43
II.	Assurance qualité.....	43



II.1. Validation et assurance qualité .....	43
III. Organismes de normalisation.....	45
IV. Procédure et méthodes.....	47
IV.1. Limite d'acceptation d'une procédure analytique.....	47
a. Procédure analytique.....	47
b. Objectif.....	47
IV.2. Phases de validation.....	48
a. Phase de pré validation.....	48
IV.3. Critères de Validation.....	48
IV.3. Critères de Validation.....	49
b. Phases de Validation.....	49

## **ETUDE EXPERIMENTALE**

### **Chapitre IV : Matériels et méthodes**

I. Principe de l'appareillage.....	51
II. Décontamination du matériel.....	51
III. Appareillage et réactifs.....	51
IV. Préparation des solutions.....	51
a. Préparation de la solution de dilution (0.2% HNO <sub>3</sub> + 0.2% Tritonx-100).....	52
b. Préparation de la solution mère de Cadmium à 1mg/l.....	52
c. Solution "2" de Cadmium à 50µg/l.....	52
d. Solution "3" de Cadmium à 10µg/l.....	52
e. Modificateur de matrice.....	53
IV. Paramètres instrumentaux de SAA ET.....	54

### **Chapitre V : Résultats et Discussions**

I. Création d'un programme thermique et optimisation des conditions opératoires.....	55
I.2. Optimisation de la température d'atomisation.....	62
I.3. Utilisation du modificateur de matrice Nitrate de Magnésium Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	65
II.1. Gamme d'étalonnage du cadmium.....	69

---

II.2. Détermination de la limite de détection et quantification.....	70
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>71</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>72</b>

## **Introduction et problématique**

Le cadmium (Cd) est l'un des nombreux métaux lourds toxiques qui n'ont pas de fonction physiologique connue dans le corps. Le risque pour la santé de l'exposition à cd a longtemps été reconnu, à la fois dans et en dehors des lieux de travail.

Le cadmium se trouve en petites quantités dans l'air, l'eau, le sol et les aliments. Pour la plupart de la population, la nourriture est la principale source d'exposition au cadmium parce que de nombreux aliments ont tendance à absorber le métal.

Le cadmium est un élément extrêmement toxique même à faible concentration ; Il a été classé comme cancérigène du groupe 1, par l'Agence internationale de recherche sur le cancer (CIRC). Le problème de sa toxicité provient du fait que le Cd est fortement retenu dans l'organisme et s'accumule énormément dans les reins. En effet, sa demi-vie est de l'ordre de 20 à 30 ans chez l'humain en raison de la lenteur de son excrétion par l'organisme.(1)

L'exposition industrielle au Cd a été associée à un risque accru des maladies chroniques, y compris l'hypertension, l'athérosclérose, le diabète et la néphropathie, tout ce qui pourrait être attribuable aux cellules endothéliales dysfonctionnelles et aux muscles lisses. La toxicité du

---

Cd est corrélée avec l'augmentation de la formation réactive d'oxygène et l'épuisement des antioxydants, entraînant un stress oxydatif.(2)

En raison de sa toxicité, l'intérêt pour la bio surveillance des traces et ultraces de Cd dans les échantillons biologiques et environnementaux a augmenté ces dernières décennies. Plusieurs techniques hautement sensibles et sélectives ont été appliquées à la détermination de niveaux très faibles de Cd ; Cependant, la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) semble être la technique choisie pour ce métal lourd.

La spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) utilisant un atomiseur de tube en graphite est l'une des techniques les plus couramment utilisées pour la détermination des éléments de traces dans les matrices complexes et dans le contrôle de la qualité.(1)

Néanmoins, d'un point de vue analytique, un problème émerge parce que les concentrations de cet élément dans la majorité des échantillons sont généralement autour, et même plus bas, des limites de détection des techniques les plus sensibles. En ce qui concerne ces faibles concentrations, la détermination précise de Cd dans les échantillons biologiques et environnementaux est un objectif très important pour les chimistes analytiques. Ces problèmes analytiques découlent des pertes par vaporisation aux températures avant l'atomisation (pré-atomisation) et des interférences spectrales et chimiques(2). L'élimination de la matrice et des composants pendant la phase de pyrolyse sont difficiles dans de nombreux cas justement en raison de la forte volatilité du cadmium(1). Ces problèmes compliquent grave la détermination du Cd par SAA-ET et peuvent être surmontés à l'aide d'une optimisation minutieuse du programme thermique.

Compte tenu de tout cela, l'objectif de cette étude est de développer et d'optimiser une méthode d'analyse pour la détermination du Cd dans le sang par SAA-ET.

## **Propriétés physico-chimique**

---

Le Cd est un métal de transition souvent présent à l'état divalent et possède des propriétés chimiques proches de celles du zinc. Son analogie de structure cristalline avec celle du zinc lui permet de le remplacer isomorphiquement dans presque tous ses minerais et il est couramment présent comme impureté dans le minerai de sulfure de zinc appelé sphalérite (ZnS).(1)

**Tableau 1:** Propriétés physiques et chimiques pertinentes du cadmium.(1)

<b>Propriétés physiques et chimiques</b>	
Symbole chimique	Cd
Série chimique	Métal de transition
Numéro atomique	48
Groupe, période, bloc	12, 5, d
Masse atomique	112,4 g/mol
Masse volumique	8,64 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Température d'ébullition	767°C
Température de fusion	321 °C
Dureté	2
Pression de vapeur	14,8 Pa

## **Usage**

Comme il n'y a pas de gisements de cadmium dans le monde, le métal que nous utilisons est un sous-produit de la métallurgie du zinc et la production de cadmium dépend de la production du zinc.

Les principales utilisations de ce métal sont dues à ses caractéristiques remarquables à savoir sa résistance à la corrosion alcaline, son bas point de fusion et sa haute conductivité électrique. Cependant, le cadmium revenant relativement cher comme matière première, il n'est utilisé que s'il est indispensable et cette tendance a été renforcée par la poussée écologique des dernières années. Ainsi, presque 60 % du cadmium utilisé dans les

---

accumulateurs sont recyclés, tandis que le zinc l'a remplacé dans certains secteurs tels que les revêtements.(4)

## **Sources d'exposition**

Les principales sources d'exposition sont industrielles, domestiques et automobiles

- Industries minières, métallurgie des métaux non ferreux
- Bâtiment (soudeurs, serruriers), réhabilitation d'immeubles vétustés (peintures au plomb)
- Transformation des métaux
- production d'alliages (cuivre, sélénium, manganèse, nickel, ...)
- brasage : étain, argent, cadmium
- soudure : aluminium, cuivre, nickel, plomb, zinc.
- Production de batteries (plomb, ..), réparation de radiateurs
- Peinture, pigments pour peintures, céramique (cadmium, plomb, aluminium, cuivre, ...)
- Stabilisants dans l'industrie des matières plastiques (cadmium, plomb)
- Tannerie (chrome, arsenic, ...)
- Extraction de l'or (mercure)
- Sols contaminés (plomb, cadmium, cuivre, zinc, arsenic, ...)
- Fumée de tabac (cadmium).(5)

## **Toxicocinétique**

### **IV. 1. Absorption**

Si les populations professionnelles sont le plus souvent exposées par inhalation, la population générale est très majoritairement exposée par voie orale (alimentation et eau de boisson), à l'exception des fumeurs qui peuvent absorber quotidiennement par inhalation une dose de cadmium équivalente à celle absorbée par voie orale (une cigarette contient en moyenne 2 µg cadmium).(6)

---

## **Exposition par voie alimentaire**

Le taux d'absorption de Cd alimentaire chez l'homme a été estimé à 5%. Toutefois, les variations interindividuelles dans l'absorption de Cd s'est révélée être beaucoup supérieure à l'estimation précédente. Les taux augmentent de 20 à 30% chez certains individus.(7)

Étant un élément non essentiel, le cadmium ionique est probablement absorbé passivement au niveau du duodénum du fait du pH acide du contenu gastrique.

Néanmoins après une exposition par la nourriture, le cadmium absorbé peut être complexé à la métallothionéine ou à d'autres constituants alimentaires mais sa biodisponibilité pour l'absorption intestinale reste très inférieure à celle du cadmium ionique.

Divers facteurs (fer, calcium, protéine) peuvent influencer sur cette absorption. En effet, une faible réserve corporelle en fer augmente l'absorption du cadmium jusqu'à un facteur de quatre. Les faibles quantités de calcium contenues dans les aliments stimulent la synthèse de la protéine liant le calcium, laquelle entraîne une augmentation du cadmium absorbé. De plus, un régime pauvre en protéine augmente la quantité de cadmium contenue dans l'organisme et la susceptibilité d'induire une intoxication au cadmium.(4)

## **Exposition par inhalation**

Les fumées et les vapeurs de cadmium sont principalement absorbés par voie respiratoire, Cd est un constituant intégral du tabac en raison de la propension du *Nicotiana* espèce à concentrer Cd indépendante de contenu du sol-Cd.

Le contenu en Cd du tabac varie largement, mais une gamme typique est 1-2µg/ g sec poids, équivalent à 0,5-1 pg / cigarette. Cd Oxyde généré lors de la combustion des cigarettes est hautement bio disponible approximativement 10% de l'oxyde de Cd inhalé est déposé dans Les tissus pulmonaires et 30 à 40% supplémentaires sont absorbés dans la circulation sanguine systémique des fumeurs. Les fumeurs ont des niveaux de Cd de 4 à 5 fois supérieurs du sang et des quantités de Cd de 2-3 fois plus grandes dans leurs reins que les non-fumeurs.(7)

---

## **Exposition par contact cutané**

Une voie cutanée d'entrée par contamination de la peau a été décrite in vitro mais est extrêmement faible. L'absorption percutanée du chlorure de Cd à partir de l'eau et du sol dans et à travers la peau humaine a été réalisée à l'aide d'échantillons de peau de cadavre et n'a pas dépassé 0,6%. Cette voie d'entrée ne peut donc être préoccupante que dans les cas où des solutions concentrées seraient en contact avec la peau pendant plusieurs heures ou plus.(3)

## **IV. 2. Transport**

Le cadmium présent dans le compartiment sanguin est principalement (environ 95%) intra-érythrocytaire lié à l'hémoglobine. Le cadmium plasmatique est, quant à lui, lié à des protéines de haut poids moléculaire, essentiellement l'albumine.

La demi-vie sanguine du cadmium, correspondant à la durée d'élimination de la moitié de la quantité de cadmium présent dans le sang, est d'environ 100 jours. Le cadmium est rapidement distribué au foie où il induit la synthèse d'une protéine de transport de faible poids moléculaire, riche en groupement sulfhydryles (SH) : la métallothionéine (MT) avec laquelle il a une grande affinité.

La synthèse protéique de MT est également stimulée par d'autres métaux comme le zinc, le mercure ou le bismuth. La formation de complexes Cd-MT neutralise les effets toxiques du cadmium. Le complexe Cd-MT est ensuite redistribué dans tous les organes, notamment dans les reins. Le complexe Cd- MT est alors excrété après la filtration glomérulaire, contrairement au complexe Cd albumine qui ne passe pas la barrière glomérulaire du fait de son haut poids moléculaire. La quasi-totalité du complexe Cd-MT est ensuite réabsorbé par pinocytose dans les cellules tubulaires contournées proximales. Dans les cellules tubulaires, la MT est alors détruite par des enzymes lysosomales, libérant ainsi des ions Cd<sup>2+</sup> dans le cytoplasme. Le Cd<sup>2+</sup> cytoplasmique est alors à nouveau lié à une nouvelle MT synthétisée dans le cytoplasme. Lorsque les capacités de production de MT sont dépassées, le cadmium exerce alors des effets toxiques tubulaires rénaux, expliquant pourquoi la concentration rénale de cadmium est toujours plus importante dans le cortex rénal que dans la médullaire rénale.(8)

---

### **IV. 3. Distribution**

Le cadmium a été trouvé dans des échantillons d'autopsie provenant de presque tous les organes d'un travailleur exposé à la poussière de cadmium, avec de meilleures concentrations dans le foie, le rein, le pancréas et les vertèbres.(9)

#### **a. Distribution au niveau des reins**

Le transport du Cd au rein dépend de la formation du complexe MT-Cd. Le transport de MT-Cd sanguin aux cellules tubulaires rénales est rapide et permet son incorporation dans les reins.

Ce complexe est de faible taille et peut ainsi être filtré à travers la membrane glomérulaire pour ensuite être réabsorbé par les cellules du tubule proximal.

A l'intérieur de ces cellules tubulaires, le complexe est dégradé par les lysosomes ce qui libère le Cd sous sa forme cationique qui s'y accumule et cause des lésions provoquant un dysfonctionnement rénal, tandis que le Cd filtré non lié à la MT n'est pas si bien réabsorbé.

Ainsi, suite à une exposition chronique, le Cd présent dans le plasma est complexé à la MT en grande proportion et va atteindre les reins au niveau desquels il sera principalement accumulé, ces derniers peuvent ainsi être considérés comme « l'organe cible ».(1)

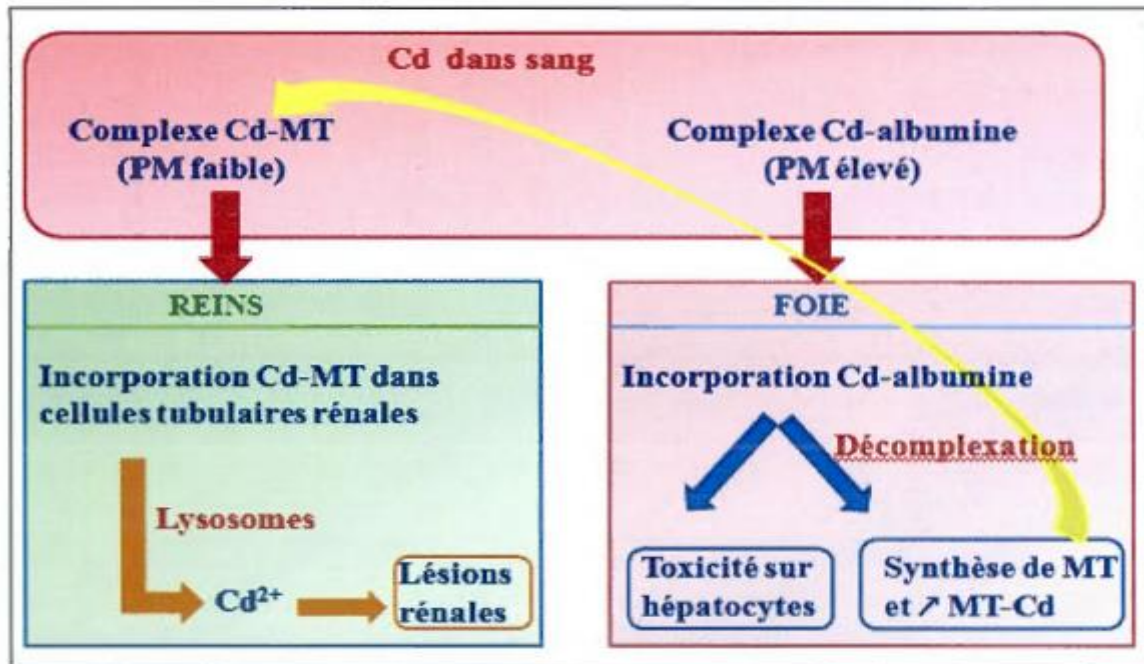
#### **Distribution au niveau du foie**

Une autre partie de Cd est quant à elle liée à l'albumine ainsi qu'à d'autres protéines du plasma sanguin qui sont trop grosses pour être filtrées au niveau du glomérule. Le Cd lié à l'albumine est incorporé dans le foie, puis décomplexé pouvant ainsi avoir un effet toxique sur les hépatocytes. Le Cd peut également induire la synthèse de MT dans les cellules du foie et entraîner une augmentation progressive de la proportion de complexe MT-Cd. Ainsi les complexes MT-Cd formés dans le foie vont être relargués dans le sang et pouvoir atteindre les glomérules des reins et y être filtrés. De plus, le foie reçoit par l'intermédiaire de la veine porte un grand nombre de molécules issues de la digestion et, de ce fait, joue un rôle important dans l'accumulation du Cd. (1)

Selon le type d'exposition, la distribution du Cd dans le corps va différer. Suite à une exposition aiguë, il y a une distribution transitoire du Cd au foie. En fait, le Cd est



initialement distribué au foie en plus grande proportion puis redistribué progressivement aux autres organes (notamment les reins) sur de plus longues périodes de temps. Suite à une exposition chronique le Cd est distribué de façon plus importante aux reins qu'au foie. (1) (figure1)



**Figure 1:** Schéma résumant le transport et la distribution du cadmium dans l'organisme après son absorption. (1)

## Distribution systémique

Le placenta pourrait exercer un rôle de barrière pour l'absorption du cadmium par le fœtus. Dans plusieurs études menées sur des femmes enceintes fumeuses ou non, la teneur en cadmium du sang du cordon ombilical s'est avérée égale à la moitié de celle du sang maternel. Par contre, une étude belge a montré des teneurs en cadmium jusqu'à 10 fois plus élevées dans le placenta que dans le sang maternel(6)

## Excrétion

Le processus d'excrétion est faible mais important d'un point de vue toxicité et son ralentissement entraîne un risque d'accumulation accrue du Cd pouvant mener à des effets toxiques.

---

Une faible proportion de Cd absorbé est excrétée principalement par l'urine et les fèces (0,01-0,02% de la charge corporelle totale de Cd quotidienne), tandis qu'il n'est pratiquement pas éliminé par la sueur, les ongles ni les cheveux.

L'excrétion du Cd par l'urine augmenterait avec l'âge (comme son accumulation dans l'organisme), et proportionnellement à la charge corporelle totale. La concentration urinaire est alors un bon indicateur du taux de contamination.

Le taux d'excrétion fécale ne serait pas relié à l'âge mais serait également partiellement proportionnel à la charge corporelle de Cd. 90 à 95% du Cd ingéré par l'alimentation n'est pas absorbé et se retrouve directement dans les fèces. Ainsi, le contenu des fèces en Cd représente un bon indicateur de la consommation quotidienne par voie alimentaire.

Aussi, une faible proportion de Cd originaire de la bile du foie et du suc pancréatique se retrouve excrétée dans les fèces sous forme complexée au glutathion réduit (GSH) (tripeptide d'acide glutamique, de cystéine et de glycine qui complexe le Cd grâce au groupement thiol (-SH) de la cystéine).

*In fine*, la faible et lente excrétion du Cd est due à sa grande rétention par l'organisme.

En effet, sa demi-vie biologique a été évaluée pour le foie, les muscles et les reins et varie de 10 à 30 ans soit 15 à 40% de la durée de vie de l'humain.(1)

---

## **Mécanisme d'action toxique**

La toxicité au cadmium a été démontrée dans plusieurs organes, comme on le verra plus loin. Le cadmium induit des lésions tissulaires en créant un stress oxydatif, des changements épi génétiques dans l'expression de l'ADN, l'inhibition ou la régulation positive des voies de transport, en particulier dans le segment S1 proximal du tube tubaire rénal.

D'autres mécanismes pathologiques comprennent une interférence concurrentielle avec l'action physiologique de Zn ou Mg, l'inhibition de la synthèse de l'hème et l'altération de la fonction mitochondriale pouvant induire une apoptose. L'épuisement du glutathion a été observé, tout comme la distorsion structurelle des protéines due à la liaison Cd aux groupes sulfhydryle. Ces effets sont amplifiés par l'interaction avec d'autres métaux toxiques tels que Pb et As et peut-être améliorés par Zn ou Se et par des facteurs augmentant les niveaux de Nrf2.(10)

### **VI. 1. Au niveau moléculaire**

Les propriétés chimiques contribuent à la dynamique du trafic de cadmium par échange de ligands dans l'organisme.

#### **a. Remplacement des métaux biologiques par le cadmium**

Un aspect important dans l'exploration des mécanismes de la toxicité au cadmium est d'identifier les sites de liaison les plus probables pour le cation toxique.

Parmi eux, les sites actifs de différentes métalloprotéines sont des candidats éminents car ils sont conçus pour accueillir des cations métalliques.

Le zinc et le cadmium appartiennent à la même colonne du tableau périodique. Les deux ne changent pas les états d'oxydation (leur couche électronique est pleine) et ils se produisent sous forme de cations divalents dans des environnements biologiques. Une grande diversité de bio-molécules peut être des ligands de ces cations divalents, car les groupes fonctionnels avec des atomes de soufre, d'azote ou d'oxygène peuvent tous contribuer à la première sphère de coordination du cadmium.

Par exemple, le cadmium dans la métallothionéine (MT) est exclusivement lié au soufre, mais la coordination du cadmium est mélangée dans un site de zinc d'alcool déshydrogénase ou

---

plusieurs autres protéines de liaison du zinc. En outre, le remplacement des ions calcium par le cadmium définit un environnement principalement oxygéné pour le cation.

Pour donner un seul exemple parmi beaucoup, l'inhibition du facteur de transcription p53 par le cadmium et d'autres métaux a été mise en évidence, y compris dans les cellules de carcinome du sein humain MCF7, et le cadmium interagit avec la protéine. Le changement de conformation induit par le cadmium (et d'autres métaux inhibiteurs) pour donner la conformation appelée 'mutant' peut même être considéré comme un signe de liaison alternative pour le cadmium, car le remplacement isostructural du zinc dans les sites de liaison HisCys3 ne devrait pas avoir un impact important sur le pliage.(11)

### **Cadmium et le stress oxydatif**

Un aspect de la néphrotoxicité de cadmium qui mérite une discussion particulière est le rôle du stress oxydatif dans les processus physiopathologiques. Le cadmium n'est pas un métal Fenton, et, en tant que cation divalent stable, il ne subit pas de cycle redox. Cependant, le cadmium est clairement capable d'induire le stress oxydatif, et ce mécanisme a longtemps été incriminé pour jouer un rôle dans les lésions rénales induites par le cadmium. Plutôt que de provoquer directement le stress oxydatif, le cadmium semble agir indirectement en se liant à des thiols intracellulaires tels que le glutathion et / ou d'interférer avec les actions des différentes enzymes qui protègent contre le stress oxydatif.

Grâce à ces mécanismes indirects, le cadmium peut amplifier considérablement les actions du processus d'oxydation normales au sein de la cellule, qui se traduit par un stress oxydatif. Alors que le stress oxydatif a longtemps été considéré comme un mécanisme relativement non spécifique des lésions cellulaires, il est maintenant reconnu que le stress oxydatif, en particulier à des niveaux faibles à modérés, peut effectivement déclencher l'activation des voies de signalisation oxydantes spécifiques.

Il est à noter que beaucoup de ces soi-disant voies de signalisation oxydantes ont également été révélées être modulée par l'exposition au cadmium. Cependant, à l'heure actuelle, la relation de cause à effet entre les effets de signalisation de cadmium et le développement du stress oxydatif ne sont pas claires.(12)

---

## **Espèces réactives d'oxygène et interférence avec le système antioxydant cellulaire**

Diverses études ont montré que la cancérogénicité au cadmium semble être fortement médiatisée par la production d'espèces réactives d'oxygène. On sait que le cadmium induit la production de radicaux hydroxylés, d'anions superoxyde, d'oxyde nitrique et de peroxyde d'hydrogène.

Le cadmium augmente également les niveaux de peroxydation lipidique dans les mitochondries du foie et du foie des rats exposés et des hépatocytes cultivés en rat. Ces résultats renforcent les conclusions tirées des données sur la génération de ROS induite par le cadmium. Le taux de malondialdéhyde diminue si l'exposition est maintenue pendant 2 semaines suggérant une réponse adaptative.

Parce que le cadmium n'est pas un métal de Fenton, des mécanismes indirects pour la génération de radicaux libres ont été proposés. Les effets du cadmium sur de nombreuses enzymes antioxydantes cellulaires ont été étudiés de manière approfondie (pour un résumé). L'exposition à court terme au cadmium a permis de diminuer les activités de la quasi-totalité de ces enzymes *in vitro* et *in vivo*, alors qu'avec des doses plus élevées et une exposition prolongée, l'amélioration des activités a été trouvée, probablement en raison de l'induction adaptative des gènes. Le cadmium peut diminuer la teneur en glutathion cellulaire (qui est connue pour éliminer les espèces d'oxygène réactif intracellulaire par une réaction directe, ou via le système GSH peroxydase / GSH) ou les activités de la superoxyde dismutase (qui catalyse la conversion du radical anion superoxyde en molécules L'oxygène et le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et protège ainsi contre les dommages induits par les superoxyde), la glutathion peroxydase (qui convertit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et les peroxydes lipidiques en H<sub>2</sub>O et les acides gras hydroxylés non réactifs, respectivement) et la catalase (qui catalyse la conversion du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en eau et en oxygène moléculaire).

La diminution de l'activité et / ou des niveaux intracellulaires d'antioxydants causés par le cadmium, ainsi que la génération de radicaux produits lors du métabolisme normal, peuvent expliquer l'augmentation de la peroxydation lipidique et des dommages à l'ADN dans les cellules.

Le cadmium stimule l'expression de nombreux gènes, dont certains codent pour les protéines antioxydantes dans certaines conditions expérimentales (voir aussi la section ci-dessus sur la régulation des gènes). L'exposition des rongeurs au cadmium a été rapportée

---

pour augmenter les niveaux de métallothionéine et de glutathion et, dans certaines études, il a augmenté les activités des enzymes antioxydantes, le superoxyde dismutase, la glutathion réductase et la glutathion peroxydase dans divers tissus.

En outre, le cadmium est connu pour induire l'accumulation de métallothionéines dans presque tous les tissus à la fois dans les systèmes in vivo et in vitro et dans les cellules épithéliales alvéolaires cultivées, les ARNm accrus induits par le cadmium pour la  $\gamma$ -glutamylcystéine synthetase et deux isoformes de la glutathion-S-transférase. Étant donné que les métallothionéines ont un effet protecteur contre la mutabilité spontanée, les radicaux à base de carbone, d'oxygène et d'azote, les mutagènes électrophiles, les médicaments antinéoplasiques et les oxydants environnementaux, leur augmentation peut éventuellement protéger les cellules contre le cancer; D'autre part, il peut rendre les cellules cancéreuses insensibles aux médicaments antinéoplasiques.(11)

### **Production de médiateurs inflammatoires et de molécules d'adhésion**

Des études antérieures démontrent que les cellules Kupffer activées libèrent un certain nombre de médiateurs inflammatoires (ROS, oxyde nitrique et cytokines). Parmi ceux-ci, le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  ont été reconnus pour stimuler l'expression des molécules d'adhésion (molécule d'adhésion intercellulaire-1 (IMAC-1), molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1), Eselectin, P-sélectine, B2-integrin Mac-1) par la suite dans le foie, qui déclenchent une cascade de réponses cellulaires et humorales conduisant à une inflammation et à une altération du foie secondaire lors de l'hépatotoxicité induite par Cd.(13)

### **L'inactivation du groupe sulfhydryle et le stress oxydatif**

Le cadmium se lie à des groupes sulfhydryle avec une affinité plus élevée que les groupes phosphate, chlorure, carboxyle ou amino. L'importance des réactions du groupe sulfhydryle à l'hépatotoxicité induite par Cd est en partie la protection fournie par le MT et le GSH, des composés riches en résidus de cystéine. L'inactivation des protéines et des thiols non protéiques pourrait également produire une toxicité en perturbant l'état redox intracellulaire, ce qui pourrait affecter un certain nombre de processus biologiques importants.

Le stress oxydatif, défini comme l'état de déséquilibre entre les concentrations de ROS et le mécanisme de défense antioxydant, contribue au développement de dommages au foie.(13)



---

## **VI. 2. Au niveau cellulaire**

### **a. Cadherine d'adhésion cellulaire comme molécules cibles potentielles du cadmium**

L'un des premiers effets toxiques du cadmium qui est évident dans les cellules des tubules proximaux, à la fois in vitro et in vivo, implique la rupture de l'adhérence cellule-cellule par médiation de cadherine. Les cadhérines représentent une famille de molécules d'adhésion cellulaire dépendant du calcium qui sont habituellement localisées au niveau des jonctions adhérentes dans les cellules épithéliales.

Le domaine extracellulaire de la cadherine contient  $\text{Ca}^{2+}$  des sites de liaison et les régions adhésives. Le domaine intracellulaire est lié à la  $\beta$ -caténine, qui est lié à caténine, qui relie l'ensemble du complexe du cytosquelette d'actine. Catenine fonctionne également comme un régulateur de l'expression génique par la voie de signalisation nucléaire aptères / Wnt.

Quand la  $\beta$ -caténine est libéré du complexe jonctionnel dans le cytosol, elle peut soit être ciblé pour la dégradation des protéosomes dans un processus qui comprend le produit du gène de la polypose adénomateuse colique et de la glycogène kinase de sérine / thréonine synthase kinase-3 Ou il peut pénétrer dans le noyau, où il peut se lier à des facteurs de transcription des cellules T amplificatrices facteur de lymphocytes facteur-1 et modifier l'expression de gènes impliqués dans l'apoptose et le contrôle du cycle cellulaire.(12)

### **Cadmium et signaux intracellulaires de calcium**

Le cadmium peut altérer l'homéostasie du calcium qui est un système universel et un messenger intracellulaire versatile. Une intoxication au cadmium peut augmenter les taux de calcium via la protéine G couplée aux facteurs de liaisons de métaux. L'activation de la phospholipase C et la production de l' $\text{IP}_2$  (Phosphoinositide-binding protein) par hydrolyse de la phosphatidylinositol s'ensuivent. Cette cascade de signalisation induite par le Cd, déclenche la libération du calcium de ses compartiments de stockage. Par conséquent, en dépit de son action inhibitrice sur de nombreux types de canaux calciques et les pompes, le cadmium peut induire une augmentation des concentrations cellulaires de calcium et ce dernier peut engendrer l'apoptose.

Un autre mécanisme par lequel le cadmium interfère avec l'homéostasie calcique est lié à sa capacité à moduler les récepteurs extracellulaires de calcium. Ainsi, le Cd peut



---

profondément affecter les fonctions des cellules exprimant ce système de détection de calcium extracellulaire. (14)

## **Neurotoxicité**

Au niveau cellulaire, Cd peut endommager la fonction neuronale en perturbant la transmission synaptique, en affectant l'homéostasie sulfhydryle intracellulaire en raison du stress oxydatif et entraînant une apoptose ou une nécrose.

La barrière hémato-encéphalique (BBB) limite sévèrement l'accès Cd au système nerveux central. Un effet toxique direct de Cd sur le cerveau ne se produit qu'avant la formation de BBB et dépend donc de l'âge chez les animaux expérimentaux.

Le cerveau des animaux nouveau-nés est perméable à la Cd qui diminue avec l'âge, probablement en raison de l'augmentation de l'expression de MT (MT-3 dans le cerveau, voir ci-dessous) et la maturation de la hémorragie cérébrale. Le dysfonctionnement de BBB dans certaines conditions pathologiques augmente la perméabilité au Cd, comme décrit dans un rapport de cas suite à une intoxication aiguë par Cd. En outre, le plexus choroïde peut accumuler des niveaux élevés de Cd. En raison de la ressemblance fonctionnelle entre les cellules épithéliales proximales tubulaire et interne de l'oreille interne, on a émis l'hypothèse que le Cd pourrait également altérer la fonction des cellules de l'oreille interne.(3)

## **Génotoxicité**

Les effets génotoxiques des composés du cadmium ont été réévalués par l'IARC : la génotoxicité du cadmium s'explique par trois mécanismes :

- Une induction du stress oxydant.
- Une inhibition de la réparation de l'ADN. Le cadmium exerce une inhibition sur différents types de mécanismes de réparation de l'ADN, tels que l'excision de bases, l'excision de nucléotides, et l'élimination du précurseur pré-mutagénique (7,8 dihydro-8-oxoguanine).
- Une dérégulation de la prolifération cellulaire et une perturbation de la fonction suppresseur de tumeurs. Le cadmium interagit avec de nombreuses voies de transduction de la signalisation cellulaire, parmi lesquelles nombreuses sont associées à la prolifération cellulaire (signalisation mitogène).

En outre, le cadmium et ses composés n'entraînent pas de dommages à l'ADN, la génotoxicité du cadmium s'explique par des mécanismes indirects.(6)

---

## **VII. Symptomatologie**

### **VII.1. Intoxication aiguë**

Il existe deux principaux types d'intoxication en fonction de la voie d'exposition.

#### **VII.1.1. Intoxication aiguë au cadmium par voie digestive**

L'ingestion de cadmium, ou de ses composés inorganiques, peut survenir notamment lors de la prise d'aliments ou de boissons contaminés par du cadmium. Elle provoque rapidement à partir de 3mg ingérés des vomissements souvent sanglants associés à des douleurs abdominales intenses, des diarrhées et des myalgies.

Les pertes digestives dues aux vomissements et/ou aux diarrhées engendrent des troubles hydroélectrolytiques et une hypovolémie. Les troubles hémodynamiques sont responsables d'une insuffisance rénale aiguë, associés à la toxicité rénale directe du cadmium. Parfois, il existe une cytolysse hépatique et certains auteurs ont décrit l'apparition d'oedèmes faciotronculaires.

Lors d'intoxications massives, le patient décède en quelques heures dans un tableau de collapsus cardiovasculaire, d'acidose métabolique majeure et d'une coagulopathie de consommation. La dose orale minimale létale en une seule prise est estimée entre 350 à 500 mg sur l'échelle de gravité de Hise et Fulkerson de 1973. Cette échelle est ancienne et n'a pas été réévaluée depuis. Deux cas de décès ont été rapportés dans la littérature à partir de 1500 mg.(8)

#### **VII.1.2. Intoxication aiguë au cadmium par voie respiratoire**

L'inhalation de fumées d'oxyde de cadmium peut être à l'origine d'une fièvre d'inhalation et d'une pneumopathie chimique.

##### **a. Fièvre des métaux.**

Elle fait partie des fièvres d'inhalation. Cette pathologie est également connue sous les noms de « fièvre du lundi » et « fièvre des fondeurs ou des soudeurs », ces deux professions étant les plus exposées aux fumées d'oxydes métalliques. Elle peut survenir lors de

---

l'inhalation de fumées d'oxydes métalliques, notamment de fumées d'oxyde de zinc, qui reste la mieux documentée. Selon certains auteurs, l'exposition aux fumées d'oxyde de cadmium peut donner d'authentiques fièvres des métaux. Elle ne doit pas être confondue avec une pneumopathie chimique induite par le cadmium. La fréquence des fièvres des métaux semble être sous-estimée en raison de son caractère non spécifique et bénin.

Les symptômes initiaux apparaissent quatre à huit heures après une exposition (le plus souvent le soir succédant l'exposition) et comprennent un syndrome pseudogrippal associant une fièvre transitoire habituellement entre 39 et 40 °C (pic maximum entre neuf à 12 heures après le début de l'exposition et amendement en moins de 24 à 48 heures), une sensation de malaise général, avec parfois des frissons, des céphalées, des myalgies, des nausées, voire des vomissements. Une sensation de goût métallique dans la bouche peut être ressentie. Cependant, l'auscultation pulmonaire peut attirer l'attention, car parfois des râles crépitants sont perçus dans les cas les plus graves. Il existe habituellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles précoce et transitoire.(8)

### **Pneumopathie chimique aiguë**

Parmi les pathologies pulmonaires aiguës induites par des métaux, les pathologies pulmonaires aiguës liées à une exposition au cadmium sont certainement les mieux documentées dans la littérature.

L'inhalation de fumées de cadmium peut conduire, après quelques heures de latence, à une pneumopathie chimique aiguë dénommée dans ce cas pneumopathie cadmique avec des signes d'irritation des voies respiratoires comprenant une toux sèche, une dyspnée et des douleurs rétrosternales s'accompagnant d'une fièvre, de céphalées, de myalgies et d'une hyperleucocytose. Ce syndrome pseudogrippal ne doit pas être confondu avec une fièvre des fondeurs aux fumées d'oxydes métalliques. En effet, la pneumopathie cadmique s'aggrave rapidement et peut aboutir à une bronchoalvéolite hémorragique conduisant au décès du patient dans 10 à 25% des cas.(8)

### **Décès**

De nombreuses études ont montré que l'exposition aiguë par inhalation au cadmium peut causer la mort chez les humains et les animaux. Chez l'homme, plusieurs accidents mortels d'inhalation se sont produits dans des accidents du travail. Au cours de l'exposition aiguë, les

---

symptômes généraux sont relativement doux mais, dans quelques jours après l'exposition, un œdème pulmonaire sévère et une pneumonie chimique se développent, entraînant la mort en raison d'une insuffisance respiratoire.(3)

## **VII.2. Intoxication chronique**

L'intoxication chronique professionnelle a été décrite essentiellement chez des sujets exposés à des fumées d'oxyde ou à des poussières respirables de cadmium ou de ses composés.

Le cadmium est un toxique cumulatif : l'élimination très lente du produit explique l'évolution progressive des manifestations pathologiques, même après l'arrêt de l'exposition. Les principaux organes atteints sont les reins, les poumons et le tissu osseux. Certaines manifestations constituent davantage des signes d'exposition (d'ailleurs inconstamment retrouvés) que d'intoxication proprement dite.(15)

### **a. Manifestations rénales**

Le rein est l'organe-cible de l'intoxication chronique au cadmium. Classiquement, il s'agit d'une néphropathie tubulaire proximale caractérisée par une fuite de protéines de faible poids moléculaire (retinol-binding protein [RBP],  $\alpha$ 1-microglobuline,  $\beta$ 2-microglobuline. . .) non réabsorbées par les cellules tubulaires proximales. L'atteinte tubulaire proximale est notamment associée à une enzymurie (N acétylglucosaminidasurie.), une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie.

La fuite phosphocalcique urinaire favorise la survenue de lithiase urinaire. Un stade plus avancé, une tubulopathie distale se surajoute, avec des troubles de la concentration et de l'acidification des urines. Une néphropathie glomérulaire, caractérisée par une fuite de protéines de haut poids moléculaire (albumine. . .), peut être associée à une atteinte tubulaire préexistante.

La protéinurie tubulaire se poursuit souvent après l'arrêt de l'exposition au cadmium. Une insuffisance rénale progressive tardive peut s'installer. Il existe une corrélation entre l'altération de la fonction rénale et la concentration de cadmium dans le parenchyme rénal ou dans les urines, mais également avec la concentration de cadmium atmosphérique en milieu de travail à partir de 700 à 1200  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Selon les études, les premiers signes d'une altération

---

de la fonction rénale peuvent survenir à partir d'une cadmiurie supérieure à 2 ou 10 $\mu$ g/g de créatinine.(15)

---

## **Atteinte respiratoire**

L'inhalation d'aérosols particuliers de cadmium peut être à l'origine d'une irritation importante des voies respiratoires. Il a été décrit dans la littérature des cas de rhinite chronique, d'hyposmie, voire d'anosmie. Des cas de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'emphysème pulmonaire ont été également rapportés. Cette équipe a estimé qu'une légère diminution du coefficient de transfert du CO pourrait être observée chez un travailleur exposé pendant une vie professionnelle entière aux fumées d'oxyde de cadmium à une concentration atmosphérique supérieure à 50 µg/m<sup>3</sup>.(8)

## **Dysfonction cardiovasculaire induite par le cadmium**

Dans le système cardiovasculaire, les effets du Cd sur le cœur peuvent être divisés en deux types: (1) effet sur la structure et l'intégrité des tissus, et (2) effet sur le système de conduction cardiaque. Un certain nombre de publications dans les animaux expérimentaux ont suggéré que les dommages cardiaques induits par le Cd sont associés à une altération de la défense antioxydante par une génération accrue de ROS, une réduction du flux sanguin coronarien et une inhibition de la chaîne de transport d'électrons dans les cardiomyocytes.

On pense que l'endothélium vasculaire est le site principal où les effets délétères de l'hypertension artérielle, des concentrations élevées de lipides plasmatiques et des niveaux élevés de glucose dans le diabète entraînent une altération de la fonction endothéliale. Par conséquent, l'endothélium est probablement affecté par Cd. Plusieurs éléments de preuve suggèrent que l'endothélium vasculaire est une cible importante de la toxicité du Cd. (12)

## **Ostéotoxicité**

Un ensemble d'études a révélé que l'exposition à long terme du cadmium chez l'homme entraîne une augmentation de la fragilité squelettique et une diminution de la densité minérale. Dans les systèmes de culture osseuse, le cadmium à faible concentration agit directement sur les cellules osseuses pour provoquer à la fois une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse.

Puisque Cd est un métal non essentiel, l'existence de systèmes de transport de membrane spécialement consacrés à l'absorption cellulaire de Cd est peu probable et on pense

---

généralement que Cd peut utiliser des mécanismes de transport pour les métaux essentiels.  
(13)

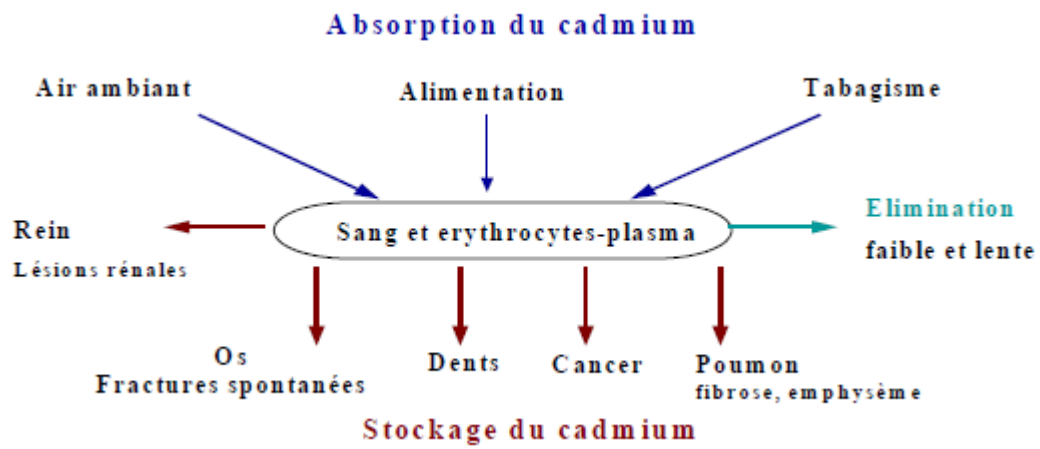
### **Système nerveux central**

Les rapports initiaux ont décrit les symptômes du système nerveux, y compris les maux de tête, les vertiges et les troubles du sommeil. L'examen physique a révélé une augmentation des réflexes du genou-articulation, des tremblements, des dermographies et de la transpiration. Dans les études sur les humains, l'anosmie a été décrite parmi les travailleurs de Cd exposés à la poussière de CdO pendant de longues périodes dans certaines études, mais pas dans d'autres.(3)

### **Effets cancérigène**

Les poumons et la prostate sont les organes cibles les plus fréquemment signalés en ce qui concerne les risques de cancer chez le travailleur exposé et pour la population générale mais les études récentes ne confirment pas les premiers résultats concernant les cancers prostatiques. Un effet du cadmium sur le cancer de la prostate est donc suggéré et il semble dû principalement à la consommation alimentaire. Le fait que le cadmium soit faiblement absorbé par le tractus gastrointestinal (6 % environ) et qu'il atteigne directement le foie peut expliquer son caractère non cancérigène après ingestion.

Depuis 1993, l'IARC considère qu'il existe des évidences suffisantes de la cancérogenèse du cadmium et de ses composés chez l'homme. De ce fait, l'IARC a classé le cadmium et ses composés dans le groupe 1, c'est-à-dire dans la liste des composés reconnus cancérigènes chez l'homme.(4)



**Figure 2:** Toxicité aiguë et chronique pour la population exposée au cadmium(4)



---

## VIII. Analyse toxicologique

### VIII.1. Échantillonnage

Le dosage du cadmium sanguin est un indicateur d'imprégnation récente des 3-4 derniers mois mais aussi de la charge corporelle. Lors de la première année d'exposition ou quand l'exposition est fluctuante, le dosage sanguin est à privilégier. Il augmente pendant 4 à 6 mois puis se stabilise en plateau : en cas d'exposition faible (quelques pg/m<sup>3</sup>), le taux sanguin traduit l'exposition récente. Le tabagisme et l'alimentation peuvent gêner l'interprétation des résultats. Les concentrations augmentent avec l'âge. Le cadmium sanguin est moins bien corrélé à l'intensité de l'exposition que le cadmium urinaire. (5)

Le cadmium urinaire reflète surtout l'exposition chronique et la charge corporelle. C'est le premier indicateur à utiliser dans la gestion du risque à long terme. Dès que les sites de stockage sont saturés, la fonction tubulaire rénale est atteinte, elle entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire du cadmium, une bonne corrélation existe entre les taux de cadmium urinaire, l'intensité de l'exposition et le degré d'atteinte rénale : pour un taux de cadmium urinaire proche de 20 pg/g de créatinine, des effets irréversibles tubulaires rénaux sont constatés : pour un taux de cadmium urinaire voisin de 4 pg/g de créatinine, des effets cytotoxiques ( $\beta_2$  microglobulinurie) apparaissent. Pour un taux de cadmium urinaire entre 10 et 20 pg/g de créatinine et si les taux de ( $\beta_2$  microglobulinurie et de rétinol binding protein sont inférieurs à 300 pg/g de créatinine, le risque de développer une atteinte tubulaire rénale à l'arrêt de l'exposition est faible.(5)

Au total, le cadmium urinaire doit être utilisé comme premier indicateur biologique d'exposition, systématiquement associé à d'autres indicateurs biologiques d'effet (cadmium sanguin, indicateurs d'atteinte tubulaire : ( $\beta_2$  microglobulinurie (valeur normale < 300 pg/g de créatinine), rétinol binding protein (valeur normale < 300 pg/g de créatinine), indicateur d'atteinte glomérulaire : albuminurie (valeur normale < 15 pg/g de créatinine) dès que le cadmium urinaire est supérieur à 5 pg/g de créatinine.(5)

---

## **VIII .2. Méthode d'analyse Cd**

Les procédures les plus courantes pour analyser les concentrations de cadmium dans le sang et l'urine est une spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif (ICP-MS) et atomique spectrométrie d'absorption (SAA). En outre, les méthodes électrochimiques, les neutrons l'analyse d'activation (NAA) et la spectrométrie de fluorescence aux rayons X (XRF) peuvent être appliqués. Plusieurs facteurs influencent le choix de la méthode analytique, par ex. la matrice et la limite de détection requise.(5)

### **a. Spectrométrie de masse plasmatique par couplage inductif**

Dans l'analyse par spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif, l'échantillon est chauffé dans un plasma argon activé par un champ à haute tension. Ainsi, les atomes sont ionisés.

En utilisant un champ électrique, les ions générés sont accélérés à l'analyseur de la masse spectromètre, où ils sont séparés selon la masse des isotopes. Dans la spectroscopie d'émission optique par plasma à couplage inductif (ICPOES) également appelée spectroscopie d'émission atomique par plasma à couplage inductif (ICP-AES), l'échantillon est atomisé dans le plasma d'argon et l'émission du cadmium est mesurée. En utilisant les méthodes ICP-MS et ICP-OES, le cadmium présent dans l'urine et le sang en raison de l'exposition professionnelle ou environnementale peut être déterminée de manière sensible, en particulier, et avec peu d'effort.

Les échantillons sont généralement préparés par digestion avec acide ou dilution avec de l'acide. Un enrichissement supplémentaire est réalisé par extraction avec des solvants organiques ou par micro-extraction capillaire. Détection les limites pour l'analyse ICP-MS dans le sang ou l'urine sont principalement rapportées dans le moins de 0,007 mg / L à 0,1 mg / L.(16)

### **Spectrométrie d'absorption atomique**

---

Dans la spectrométrie d'absorption atomique, l'échantillon est chauffé par une flamme ou dans un four, jusqu'à ce que l'élément atomise. Les atomes absorbent la lumière à la ligne de résonance. L'atténuation de l'intensité du faisceau lumineux peut être mesurée.

Le cadmium dans le sang, l'urine, les cheveux, la salive et le lait humain est principalement analysé avec la spectrométrie d'absorption atomique du four en graphite (GF-AAS), également connu sous le nom d'AAS électrothermique (ET-AAS). Les échantillons sont généralement préparés par digestion avec de l'acide nitrique solubilisant (Triton® X-100) ou modificateurs matriciels (Par exemple, l'hydrogénophosphate de diammonium, les composants Pd) sont ajoutés à une très faible concentration de cadmium, la pré-concentration peut être réalisée par chélation et extraction avec un mélange de solvants organiques.(16)

### **Méthodes électrochimiques**

Dans la voltamétrie de décapage anodique à impulsions différentielles (DPASV), les ions Cadmium sont Premier réduit et amalgamé à l'électrode de travail (une goutte de mercure suspendue électrode ou une électrode de film de mercure) pendant la pré-électrolyse à une application appropriée potentiel. Dans la deuxième étape, le cadmium amalgamé réduit est ré-oxydé par moyen d'une rampe de potentiel imposée entre l'électrode de travail et une platine électrode à tige. Le pic résultant est proportionnel à la concentration en cadmium de la solution.

Des procédures DPASV ont été appliquées pour analyser le cadmium dans l'urine et dans les cheveux humains. Les échantillons ont été préparés par digestion avec des acides.

Au cours de l'analyse de décapage potentiométrique (PSA), les oligo-éléments ou les ions sont pré-concentrés par dépôt potentiostatique sur une électrode (par exemple film de mercure sur Une électrode en carbone vitreux). Contrairement à DPASV, le PSA n'est pas sujet à l'arrière-plan Interférences des constituants organiques électro actifs dans l'échantillon ou à la présence de l'oxygène dissous. (16)

---

## **Autres méthodes**

Les concentrations de cadmium dans les matériaux biologiques peuvent également être mesurées avec des neutrons l'analyse d'activation (NAA) et la spectroscopie de fluorescence aux rayons X (XRF). Tous les deux techniques dépendent de la détection des photons générés par le cadmium par un extérieur faisceau de rayonnement incident. Dans NAA, la concentration de cadmium dans l'échantillon est déterminée en étudiant l'émission de rayons généraux après l'irradiation de l'échantillon avec neutrons. En revanche, l'émission de photons dans XRF est produite par un incident faisceau de rayons X ou de radiographies interagissant avec les électrons atomiques du cadmium résultant dans l'émission de rayons X caractéristiques

Les analyses des concentrations de cadmium dans le rein humain et le foie avec NAA peuvent être effectuées avec des mesures directes in vivo ou in vitro. De plus, les procédures NAA pour la quantification du cadmium dans les matériaux biologiques tels que échantillons de foie et de nourriture bovins, cheveux humains, sérum et centre humain des échantillons de problèmes de système nerveux ont été décrits.

Avec XRF, le cadmium dans le rein peut être analysé in vivo. Celles-ci les procédures sont utilisées pour les mesures cliniques dans le rein des personnes professionnelles exposé au cadmium. La limite de détection de XRF dépend fortement sur la distance entre la peau et le rein, qui doit être analysée par ultrasons.(16)

---

## **IX. Prévention**

### **IX. 1. Prévention technique**

#### **a. Stockage**

- Stocker le cadmium et ses composés en l'absence de toute humidité, dans des locaux frais et bien ventilés, à l'abri de toute source de chaleur ou d'ignition .
- Mettre le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.(15)

#### **Manipulation**

- Instruire le personnel des risques présentés par les produits, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Prévenir toute inhalation de poussières, de fumées ou de brouillards. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête.. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certaines opérations exceptionnelles de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail.
- Séparer les postes et locaux où s'effectuent des opérations pouvant donner lieu à émission de poussières ou de fumées.
- Contrôler régulièrement la teneur de l'atmosphère ; contrôler également les surfaces sur lesquelles le métal ou ses composés sont susceptibles de se déposer.
- Éviter tout contact des produits avec la peau et les yeux.
- Ne pas boire ou manger dans les ateliers.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du cadmium ou ses composés sans prendre les précautions d'usage.(15)

### **IX. 2. Prévention médicale**

- À l'embauchage, éviter d'exposer au cadmium les agents présentant des atteintes broncho-pulmonaires, ostéoarticulaires, hépatiques ou rénales chroniques. Il

---

appartiendra au médecin du travail de juger de l'opportunité d'effectuer certains examens complémentaires de dépistage ou de référence.

- Le médecin du travail avertira les sujets potentiellement exposés au cadmium et certains composés minéraux du risque éventuel d'atteinte de la fertilité et recherchera systématiquement des difficultés de conception à l'interrogatoire.
  - Surveillance biologique : le cadmium urinaire doit être utilisé comme premier indicateur biologique d'exposition associé au dosage du cadmium sanguin, reflet des expositions récentes. Pour éviter toute contamination, des prélèvements le matin avant la prise de poste peuvent être recommandés.
  - En cas de contact oculaire ou cutané, laver immédiatement et abondamment à l'eau. Consulter un ophtalmologiste si une douleur ou des lésions apparaissent.
  - En cas d'inhalation, retirer le sujet de la zone polluée, après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les intervenants.
  - En cas d'ingestion, tenter de faire vomir si le sujet est parfaitement conscient.
- Dans ces deux derniers cas, faire hospitaliser pour surveillance des effets locaux et systémiques et mise en route d'un traitement symptomatique.(15)

---

## **Règlementation**

### **X. 1. Matrices biologiques**

Nous présentons dans le tableau ci-dessous les valeurs de référence proposées d'après l'étude réalisée : (17)

Element	Sang	Serum	Urine
Cadmium	1,8-55 nmol/L	< 1-4 nmol/L	< 3-35 nmol/L

Valeurs toxicologiques de référence ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) retenues pour une exposition aiguë par inhalation (fixées par ATSDR) :  $\text{VTR}=300$ .(18)

Valeurs toxicologiques de référence retenues pour une exposition chronique (fixées par ATSDR, OMS) :  $\text{VTRinh}=0,01$ .(18)

### **X. 2. Atmosphère**

La concentration de cadmium dans l'air a été estimée entre 0,1 et 5 ng /  $\text{m}^3$  dans les zones rurales et de 2 à 15 ng /  $\text{m}^3$  dans les zones urbaines.(3)

### **X. 3. Eau**

Valeurs limites dans l'eau fixées par l'US-EPA le cadmium : **0,005 mg/L**.(18)

---

## **Traitement**

Le traitement d'intoxication aiguë au cadmium inorganique par ingestion est tout d'abord symptomatique. L'évacuation gastrique est justifiée tant que la radiographie de l'abdomen sans préparation montre des opacités, le cadmium étant radio-opaque. Il a été montré dans la littérature que de nombreux agents chélateurs semblent augmenter l'excrétion rénale de cadmium et diminuer la toxicité du cadmium.

Cependant, certains de ces agents chélateurs, comme l'acide éthylène diaminetétraacétique (EDTA) calcique disodique, le calcium trisodiumdiéthylène triaminepentaacétate (Ca-DTPA), le 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS) et le diéthylthiocarbamate (DDTC), aggravent les effets toxiques du cadmium.

Certains auteurs proposent une chélation per os par de l'acide 2,3-dimercaptosuccinique (DMSA) à la dose de 30 mg/kg par jour en trois prises sans dépasser la dose de 1,8 g/j.

En effet, l'administration rapide per os de DMSA après une ingestion aiguë de cadmium réduirait efficacement l'absorption intestinale et la toxicité du cadmium. À ce jour, les données de la littérature ne permettent pas encore d'évaluer son efficacité clinique. Selon certains auteurs, aucun agent chélateur ne peut être encore proposé dans les intoxications humaines au cadmium. (5)

Le traitement des fièvres des métaux est symptomatique, comportant essentiellement des antipyrétiques. La physiopathologie des fièvres des métaux n'ayant pas une origine allergique, il n'y a alors pas lieu de conseiller au patient une éviction totale et définitive à l'agent étiologique (5)

Le traitement médical de la pneumopathie cadmique est symptomatique. Toutefois, en cas d'intoxication systémique associée, une chélation par du DMSA pourrait être proposée selon certains auteurs. (5)



---

## **Introduction**

L'analyse de traces joue un rôle important en sciences médicales c'est le cas pour le biomonitoring des niveaux des éléments physiologiquement essentiels et toxiques. Les ions métalliques ont une influence sur le développement, croissance et reproduction des cellules et de tissus. Ainsi, la connaissance de leurs niveaux de contenu peut fournir des informations importantes sur l'état de santé du patient.

Quelques méthodes sont utilisées pour l'analyse des traces, telles que la Spectrométrie d'émission (ICP-AES), la spectrométrie de masse plasmatique à couplage inductif (ICP-MS) ; la spectrométrie de fluorescence aux rayons X, et la spectrométrie d'absorption atomique (AAS) qui est couramment appliquée en clinique. (19)

## **Principe de fonctionnement de la spectroscopie d'absorption atomique**

L'absorption atomique est un processus qui se produit lorsqu'un atome appartenant à l'état fondamental passe à l'état excité par l'absorption d'une énergie, sous la forme d'un rayonnement électromagnétique, qui correspond à une longueur d'onde spécifique.(20)

Le principe en est simple : il s'agit donc obtenir des atomes à l'état fondamental, relier l'absorption causée par ces atomes à leur nombre et ensuite ce nombre à leur concentration dans la solution à doser.

Pour cela, un faisceau de lumière monochromatique de fréquence telle qu'il soit absorbable par l'élément à doser est envoyé dans une vapeur atomique de cet élément. La mesure de l'intensité lumineuse, avant et après le passage dans la vapeur atomique permet de déterminer le pourcentage d'absorption. Techniquement, cela se produit en deux étapes successives : l'atomisation qui permet d'obtenir des atomes libres et la mesure qui permet d'avoir la concentration de l'élément à doser.

En effet si l'on compare cette méthode à une colorimétrie classique suivant la loi de Beer-Lambert on retrouve les mêmes éléments ; mais les difficultés sont plus grandes.

---

Le milieu absorbant qui doit être produit par transformation du produit à dosé ; n'est pas une solution liquide de concentration constante : mais un gaz dont la concentration est sujet à beaucoup plus de fluctuation.

En outre, les atomes peuvent exister dans cette vapeur à des niveaux d'énergie différentes ; et il faut que le plus grand nombre possible se trouve à un niveau compatible avec l'absorption c'est-à-dire au niveau fondamental.

L'absorption est un phénomène probabiliste et il faut avoir suffisamment de photons et d'absorbants pour pouvoir étudier le phénomène (et pour que les détecteurs fonctionnent). On peut remarquer que l'absorption est limitée par deux "bornes" : s'il n'y a pas d'espèces absorbantes, aucun photon ne sera absorbé et le milieu sera parfaitement transparent (quel que soit d'ailleurs les longueurs d'onde des photons).(21)

Si la concentration des espèces absorbantes devient infinie, plus aucun photon va arriver au détecteur et le milieu sera opaque, au moins dans les bandes d'absorption C'est pour cette raison que les absorptions (ou) les transmissions sont exprimées en pourcentage, le premier cas correspondant à une absorption de 0% (ou une transmission de 100%), le deuxième cas correspond quant à lui à une absorption de 100% (ou une transmission de 0%) dans la bande d'absorption.

Pour les cas intermédiaires, l'absorption va varier entre 0 et 100% suivant la concentration, mais suivant aussi la longueur d'onde des photons, l'absorption étant maximum (pour une concentration donnée) au maximum du profil d'absorption.

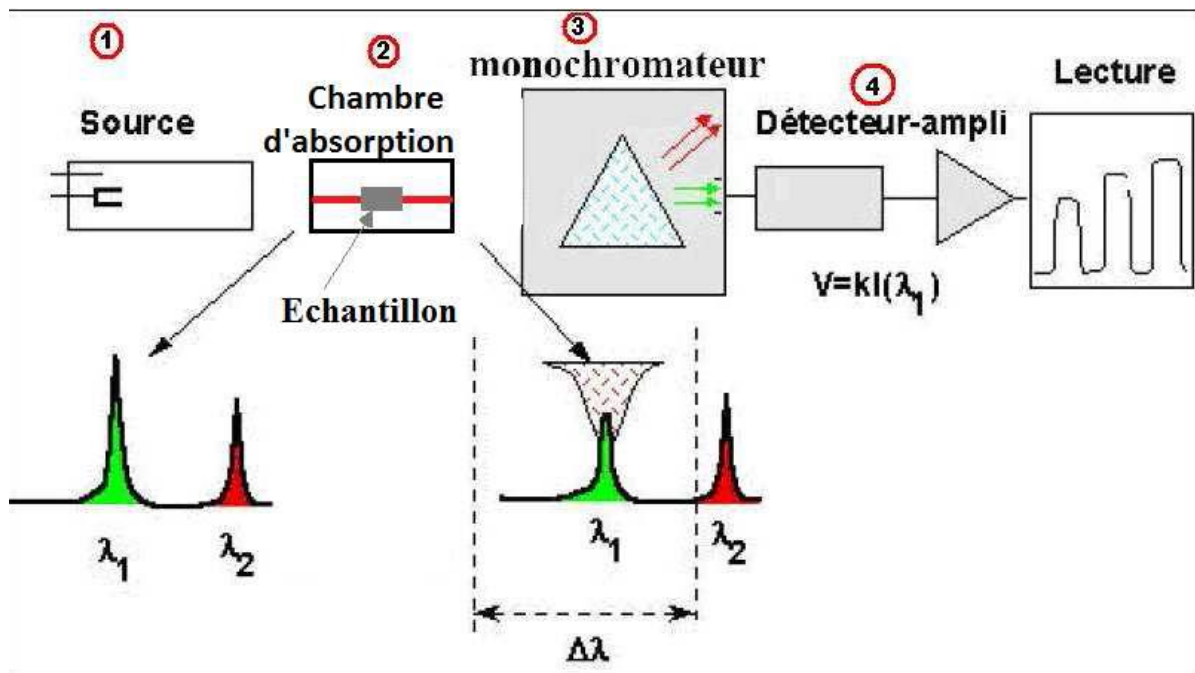
Il convient également de rappeler que la lumière doit être assez rigoureusement monochromatique c'est-à-dire plus étroites que les profils d'absorption, et si possible centrés sur les maxima d'absorption où l'absorption est maximum pour une concentration donnée. L'intensité émise doit être constante, c'est-à-dire la source stable.(22)

Enfin il faut ; lors de la mesure de l'intensité lumineuse après absorption ; éliminer l'absorption due à la réémission des atomes excités ;mais aussi au spectre propre de la flamme.(23)

### III. Appareillage

Les instruments de base pour la spectrométrie d'absorption atomique comportent quatre parties principales:

- Le faisceau lumineux issu de la source (1)
- la chambre d'absorption (flamme ou four) (2) dans laquelle l'élément se trouve porté à l'état atomique.
- Monochromateur (3) qui sélectionne un intervalle très étroit de longueurs d'onde.
- détecteur (4)



**Figure 3:** Les instruments de base pour la spectrométrie d'absorption atomique(20)

#### III. 1. Source lumineuse

C'est un organe essentiel car la mesure dépend en grand partie de ces caractéristiques.

---

En effet l'intensité émise doit être aussi grande que possible car ce n'est qu'une fois le flux de photons est suffisamment important que la probabilité de rencontre avec un atome est suffisamment grande pour espérer une mesure quantitative.(24)

On utilise en spectrométrie deux types de sources:

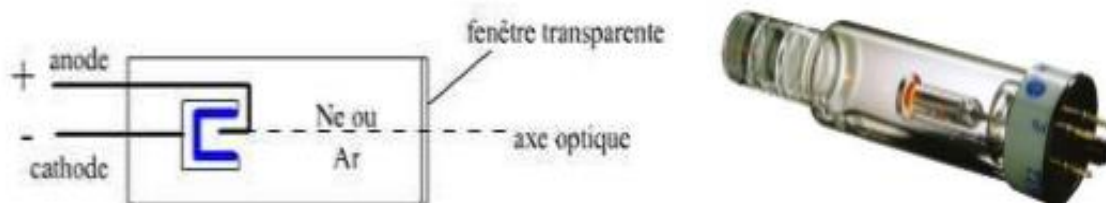
- Lampe à cathode creuse (la plus répandue)
- Lampe EDL

### **a. Lampe cathode creuse**

La lampe à cathode creuse est une source discontinue émettant des raies fines caractéristiques des atomes constituant la cathode.

Généralement la cathode est mono élément, ce qui impose une lampe par élément à doser, bien que quelques lampes multiéléments soient commercialisées, avec un risque de durée de vie raccourcie.

La sélectivité de la lampe mono élément permet cependant de limiter les risques d'interférences spectrales.



**Figure 4:** La lampe EDL.(22)

La lampe EDL (Electrodeless Discharge Lamp) est utilisée pour des éléments comme l'aluminium, l'arsenic, le bismuth, le cadmium, le césium, le mercure, le phosphore ou le zinc.

Une petite quantité d'un de ces éléments, sous forme de sel, voire de combinaison avec un ou plusieurs autres éléments, est placée dans un bulbe de quartz contenant un gaz inerte. Le bulbe est placé dans un cylindre en céramique entouré par une bobine. Lorsque le courant passe dans la bobine, un champ se crée, ionise le gaz inerte et excite les atomes se trouvant à l'intérieur du bulbe, atomes qui émettent alors leur spectre caractéristique.(22)

## **III.2. Chambre d'absorption**

---

Les cellules d'absorption les plus utilisées en spectrométrie sont la flamme et le four graphite qui sont capables, à partir d'éléments présents en solution, de fournir des atomes libres en proportion suffisante pour utiliser la technique d'absorption.(20)

### **III.2.1. La flamme**

Quand on utilise la flamme, on nébulise la solution grâce à un capillaire et un venturi qui fournit un fin aérosol de la solution (gouttelettes de quelques microns de diamètre), entraîné dans la flamme par les gaz qui l'alimentent.

Il faut noter que seulement quelques pour-cent de la solution se retrouvent dans la flamme et qu'après des phénomènes complexes de vaporisation, dissociation, recombinaison, on obtient une proportion plus ou moins forte d'atomes libres susceptibles d'absorber le rayonnement. C'est pour cela que l'on est obligé de préparer des étalons ayant composition (une matrice) aussi voisine que possible que celle des échantillons afin de maîtriser au mieux les phénomènes physico-chimiques (nébulisation, vaporisation, réactions chimiques) qui interviennent dans l'obtention des atomes libres à l'état fondamental.(22)

#### **a. Atomisation par nébulisation dans une flamme**

Un ensemble mécanique robuste, appelé brûleur, alimenté par un mélange gazeux combustible/comburant, produit une flamme dont la base s'inscrit dans un rectangle de 10 cm de longueur et de 1 mm de largeur. L'axe optique de l'appareil est aligné dans sa plus grande dimension avec la flamme L'échantillon mis en solution aqueuse est aspiré et nébulisé dans ce mélange gazeux.(24)

### **III.2.2. Le four graphite**

Le four est muni d'un bras robotisé qui est utilisé pour réaliser automatiquement l'ensemble des mesures grâce à la plateforme tournante. Ce bras, appelé « passeur », est équipé d'un capillaire très fin qui permet de prélever d'infimes quantités des échantillons (de l'ordre de quelques  $\mu\text{L}$ ). Lors d'une mesure le passeur effectue d'abord un rinçage du capillaire avec le blanc, puis se déplace pour prélever l'échantillon à tester. La petite goutte de liquide prélevée est ensuite déposée dans une petite cuve en graphite : c'est le four.(25)

---

### **a. Atomisation électrothermique**

Le dispositif précédent avec flamme et nébuliseur est remplacé par un *four graphite* composé d'un tube en carbone graphite comportant une petite nacelle destinée à recevoir une quantité d'échantillon de quelques mg ou ml connue avec précision. Ce tube, dont l'axe central se superpose à l'axe optique du spectrophotomètre, fait office de résistance électrique. Il est susceptible d'atteindre, par effet Joule, plus de 3 000 K.(21)

### **b. Fonctionnement du four**

Le four est composé de graphite et agit comme une résistance, c'est-à-dire qu'un courant parcourt la cuve et la température augmente dans celle-ci par effet Joule.

Au cours de la première étape, le séchage, une grande partie du solvant est éliminé, ce qui permet de ne conserver que l'échantillon « brut » à doser. Cette opération est réalisée à environ 100°C.

Au cours de la seconde étape, la décomposition, le four est porté à une température encore plus élevée (800°C), ce qui permet d'éviter les effets de matrice en décomposant les restes de solvant. Les effets de matrice représentent l'influence de l'environnement, ici le solvant, sur la mesure : on pourrait obtenir des résultats différents pour des échantillons de même concentration mais avec des solvants différents. Cette étape est donc primordiale pour l'analyse. Il convient évidemment de vérifier que la température de décomposition est bien inférieure à la température d'ébullition de l'espèce à doser (1750°C pour le Plomb) sans quoi nous pourrions perdre une partie de l'échantillon.

Pendant l'atomisation, le four passe à une température de 1200°C en moins d'une seconde. Grâce à ce changement brusque de température, les liaisons entre les atomes des différentes molécules présentes dans l'échantillon se cassent, ce qui permet d'obtenir un gaz atomique. C'est grâce à ce gaz que les mesures d'absorbance vont être réalisées. Cela est possible par l'utilisation d'un gaz rare, l'argon, qui « place » le gaz produit sur le chemin optique de l'appareil.

Enfin, lors de la dernière étape, la pyrolyse, les restes de l'échantillon calciné sont éliminés grâce à une dernière augmentation de la température jusqu'à 2700°C. Cette étape permet de réaliser de nouvelles mesures sans contaminer la cuve par un nettoyage manuel. Le tube en

---

graphite revient ensuite à la température ambiante grâce à un système de refroidissement à eau.(25)

### **III.3. Monochromateur**

Le faisceau incident (source émise) est un spectre de raies qui contient : les raies de l'élément à doser et les raies du gaz de remplissage, les raies d'éventuelles impuretés ainsi que les raies de l'atomiseur (flamme) par conséquent, c'est une lumière polychromatique. Le rôle du monochromateur consiste à éliminer toute la lumière, quelle que soit son origine, ayant une longueur d'onde différente de celle à laquelle on travaille pour avoir un faisceau monochromatique. (20)

#### **a. Détecteur et dispositif de mesure**

Dans les méthodes physiques d'analyse, l'appareil utilisé fournit un résultat qui sera le plus souvent un signal électrique représentatif de la grandeur à mesurer : le détecteur est donc un "transformateur" qui fournit un courant ou une tension à partir d'une caractéristique physico-chimique.

En spectrophotométrie d'absorption, la grandeur physique observée est le flux lumineux reçu par un détecteur de photons. Il existe trois types de détecteurs:

- Les détecteurs thermiques
- Les détecteurs pyro électriques
- Le photomultiplicateur.(20)

---

## **IV. Difficultés analytiques et résolution des problèmes analytiques en SAA**

### **IV.1. Difficultés analytiques**

Il existe des phénomènes pouvant perturber la mesure des intensités notamment la présence de particules (diffusion, turbidité), la présence d'autres constituants ayant une absorption à la longueur d'onde de travail (interférences), la dérive d'intensité  $I_0$  de la source...etc. En effet, ces interférences peuvent être de type spectral, chimique ou physique.

#### **a. Interférences spectrales**

Le dispositif à four graphite peut conduire à une émission parasite due aux parois du tube.

Les composés de la matrice peuvent conduire également à des absorptions annexes.

On n'est donc jamais à l'abri de la superposition de deux radiations : celle choisie pour le dosage avec une raie secondaire appartenant à un autre élément. En absorption atomique, les confusions sont rares, mais il est quelquefois conseillé d'effectuer une seconde mesure en changeant la longueur d'onde.(20)

Il existe ainsi un certain nombre de phénomènes ayant leur siège dans la source d'atomisation et affectant la mesure spectrale d'absorbance de l'analyte :

- Par superposition (chevauchement) de raies
- Par la présence de bandes d'absorption moléculaire.
- Par la diffusion de la lumière incidente sur des particules solides ou liquides présentes dans l'atomiseur.(20)

#### **b. Interférences chimiques (effets de matrice)**

Les interférences chimiques résultent des modifications, dans la source d'atomisation, des processus de dissociation, d'oxydoréduction ou d'ionisation. Elles altèrent la densité de vapeur atomique ou sa vitesse de formation.

La plupart des analyses biologiques cliniques s'appuient sur l'analyse d'échantillons tels que le sang, le sérum, le plasma, liquide céphalo-rachidien, liquide synovial et l'urine. Cependant, une forte concentration des constituants inorganiques peuvent provoquer des interférences matricielles et / ou spectrales. De plus, la matrice biologique peut altérer l'appareil après une



---

utilisation prolongée. Ces effets sont particulièrement observés pour les échantillons de sang total. Par conséquent, la majorité des procédures impliquent une digestion avec des mélanges d'oxydation acide pour éliminer la matrice organique avant l'analyse instrumentale. Cependant, cette approche est complexe et augmente le risque de contamination de l'échantillon. En outre, en raison de la dilution de l'échantillon, la limite de détection est plus élevée. L'introduction du four à graphite (GF) au spectromètre d'absorption atomique comme atomiseur donne l'occasion d'une analyse directe des échantillons biologiques car ils sont fournis dans Tube de graphite sans nébulisation et donc, l'étape de minéralisation n'est pas nécessaire.

Bien que (SAA FG) ait été utilisé pour l'analyse directe des traces de sérum humain, de plasma et d'urine, le nombre de publications concernant les échantillons de sang total est limité, principalement parce que les résidus de la matrice riche sont difficiles à éliminer et diminuent la durée de vie du tube en graphite.

### **c. Interférences physiques (interférences de transport)**

Les interférences physiques sont généralement liées aux propriétés physiques des solutions étudiées (changement de viscosité entre les étalons et les échantillons).(20)

## **IV.2. Résolution des difficultés**

### **IV.2.1. Modifications technologiques de l'équipement**

La mesure d'absorption spécifique à un élément peut être perturbée par des absorptions non spécifiques et différentes interactions qui peuvent être corrigées ou compensées par différentes méthodes.(20)

Des modifications supplémentaires de l'équipement, par exemple, une lampe au xénon à haute pression fournissant un haute intensité de rayonnement dans la gamme UV-Vis en tant que source d'excitation, un double monochromateur avec un pré-monochromateur de prisme et un monochromateur de grille échelle pour haute résolution et le dispositif de couplage de charge (CCD) en tant que détecteur ont amélioré la sensibilité, la stabilité et la linéarité du signal analytique, augmentant de manière significative le potentiel d'application de la source de continuum haute résolution (HR-CS) (SAA FG) dans l'analyse des traces.

---

Le meilleur Avantage de HR-CS SAA FG par rapport aux instruments traditionnels de source de ligne (LS), est la capacité de correction d'arrière-plan (BC) qui est effectuée mathématiquement en utilisant des spectres HR. Il peut traiter une absorbance d'arrière-plan plus élevée (non spécifique) que d'autres techniques BC utilisés dans SAA FG comme deutérium BC et Zeeman-effet BC.

Jusqu'à présent, cette technique a été appliquée pour l'analyse directe des aliments des échantillons de plantes et échantillons environnementaux.(26)

#### **IV.2.2. Correction des interférences spectrales (Correction de fond pour la SAA)**

La correction de fond est souvent nécessaire pour les éléments ayant des raies de résonance appartenant à la région ultraviolet lointain et est essentielle pour atteindre une grande précision dans la détermination des faibles concentrations d'éléments dans des matrices complexes.(20)

##### **a. Correcteur au deutérium**

Les modèles utilisant ce mode de correction comportent une seconde source, continue, constituée par une lampe à deutérium .Les mesures reposent sur l'emploi d'un miroir tournant.

On commence d'abord par régler le monochromateur sur la raie choisie pour le dosage de l'élément à évaluer. Quand la lampe à deutérium est sélectionnée, sachant que l'échantillon est nébulisé dans la flamme, on évalue pratiquement le seul fond d'absorption car la bande passante est une centaine de fois plus large que la raie d'absorption choisie.

Quand la lampe à cathode creuse est sélectionnée, on mesure cette fois l'absorbance totale (fond d'absorption et absorption de l'analyte. Les absorbances étant additives, la différence entre les deux mesures permet de connaître l'absorption due au seul élément.(24)

##### **b. Correcteur par effet Zeeman**

D'autre part, pour certains éléments la détermination par SAA-ET est source de difficultés non négligeables et les faibles teneurs urinaires, la matrice très chargée en sels minéraux, nécessitent souvent le recours à un appareillage muni d'une correction de fond par effet

---

Zeeman. Il permet de corriger l'absorbance non spécifiques, en particulier en absorption atomique électrothermique.

C'est le phénomène de décomposition des raies spectrales que l'on observe lorsqu'un rayonnement est émis ou absorbé par des atomes ou des molécules placés dans un champ magnétique. Les raies d'émission (ou d'absorption) du spectre sont « divisées » en multiplets à répartition symétrique par rapport à la fréquence de la raie pour laquelle le champ magnétique est nul.

Un champ magnétique modulé (à la fréquence de l'amplificateur de mesure) est appliqué à la source d'atomisation perpendiculairement au flux émis par la source d'émission (effet Zeeman inverse + effet Zeeman transversal). Le flux issu de la source d'atomisation est polarisé à l'aide d'un polariseur fixe. Le récepteur reçoit, en l'absence du champ, la radiation totale  $\lambda$  qui permet la mesure de l'absorbance totale, et lorsque le champ est établi, les radiations  $\sigma$  permettent de mesurer l'absorbance non spécifique.(24)

#### **IV.2.2. Correction des interférences physiques**

Par vérification de la viscosité de la solution à analyser on s'assure de la similitude de composition (solvant, concentration en acide, teneur en sels...) entre les solutions d'étalonnage et d'échantillons.

Ne pas confondre la nébulisation des échantillons en solution organique aux étalons aqueux.

#### **IV.2.3. Correction des interférences chimiques**

Dans ce cas d'une combinaison de l'atome, les remèdes généraux consistent à employer, soit des flammes plus réductrices ou plus chaudes, soit un correcteur d'interaction (le calcium est libéré par addition de lanthane). Pour éviter la formation des carbures dans le système sans flamme, on peut utiliser des fours avec revêtement pyrolytique ou les traiter à l'hydroxyde de tantale (ces traitements sont en particulier recommandés pour le dosage de l'étain).

On peut aussi faire l'économie de ces artifices qui permettent de supprimer les interactions de type chimique en soumettant l'échantillon à analyser à un traitement préliminaire : séparation sur résines, extraction par solvant,...etc.

Il existe un grand nombre de recettes pour modifier la matrice d'un échantillon, pour chaque cas sa solution.(20)

---

## **a. Prétraitement de l'échantillon et minéralisation**

Quand on fait appel à l'absorption atomique pour rechercher des éléments à l'état de traces, il est important de tenir compte de la matrice dans laquelle ils sont présents. Il faut suivre des protocoles bien établis pour supprimer les interférences ioniques ou chimiques. À titre correctif, on introduit dans les solutions à doser des sels minéraux ou des réactifs organiques servant d'« agents libérateurs ».(25)

### **a.1. Différents types de matrice :**

L'utilisation de la SAA permet l'analyse des métaux dans de nombreux types de matrices de nature liquide ou solide (sang, urine, cheveux, salive. . .).

#### **❖ Sang et urines**

Pour des raisons évidentes de praticabilité, d'intégrité et de standardisation, les prélèvements sanguins et urinaires représentent la majorité des analyses des métaux et métalloïdes. Pour s'assurer de la qualité du prélèvement sanguin, différentes règles sont à respecter. On sait qu'il existe un risque réel de contamination lors du prélèvement. On prendra ainsi des précautions particulières lors la désinfection cutanée (utilisation de mercure et d'antiseptiques mercuriels, de Dakin), lors de l'utilisation du matériel de prélèvement (aiguilles métalliques avec une utilisation privilégiée du cathéter en téflon) et lors du choix des types de tubes de prélèvements.(27)

#### **❖ Phanères et autres types de matrices**

Le liquide céphalorachidien représente un milieu liquide aisément accessible en contact étroit avec le tissu nerveux. Les concentrations rencontrées sont souvent 10 à 50 fois plus faibles que les concentrations plasmatiques. Il reste peu utilisé.

Les cheveux présentent des avantages indiscutables parmi lesquels peuvent être cités les facilités de recueil, de stockage et de conservation. Les concentrations métalliques sont souvent importantes, insensibles aux variations fugaces et il est possible d'obtenir une information rétrospective sur l'imprégnation métallique de l'organisme en raison de la pousse relativement lente des cheveux.(27)

---

## **a.2. Méthodes de préparation des échantillons**

Pour accéder à des atomes libres, il existe plusieurs moyens suivant l'état du produit, mais il faudra de toute façon en détruire une partie. Il faudra de plus que le nombre d'atomes obtenus soit représentatif de leur proportion dans le produit pour pouvoir rendre un résultat quantitatif. Il existe plusieurs méthodes d'obtention d'atomes libres à partir d'échantillons:

- Chauffer l'échantillon de telle sorte que l'énergie thermique dissocie les particules (atomes, ions ou molécules). Dans bien des cas, il faudra un chauffage énergétique et une température élevée pour obtenir des atomes isolés.
- Soumettre l'échantillon à un bombardement d'électrons ou d'ions: arc ou étincelle électrique ou pulvérisation cathodique (métaux et alliage) dans lesquels les atomes seront alors excités et ionisés, ce qui conduira plutôt à une spectrométrie d'émission.
- Chauffer l'échantillon dans un four à très haute température ou l'introduire dans une flamme ou un plasma capables de dissocier les particules. Dans ce cas, pour des raisons techniques, il est préférable d'introduire une solution obtenue à partir d'une dissolution de l'échantillon (introduction plus faible et plus fidèle de l'échantillon, préparation d'étalons identiques aux échantillons, suppression d'interactions possibles et mal connues à haute température...).

Pour les matrices solides, une étape de minéralisation est cependant nécessaire. L'utilisation de modificateurs chimiques reste très classique dans l'analyse en SAA-ET. Ils permettent de minimiser l'influence des interférences dues à la matrice. Et dans certains cas, une dilution appropriée en présence de modificateurs permet d'éviter la méthode des ajouts.(27)

## **a.3. Minéralisation des échantillons**

La plupart des méthodes permettant l'analyse des éléments traces dans des matrices biologiques utilisent la SAA ou l'ICP qui nécessitent des étapes de digestion/dissolution. En effet, les étapes de décomposition de l'échantillon et de transformation en une phase liquide homogène avant l'analyse sont nécessaires. Ainsi, la préparation d'échantillon reste l'étape essentielle de ces méthodes et l'efficacité de la méthode de digestion est particulièrement importante pour obtenir des résultats précis et reproductibles.

---

La minéralisation paraît s'imposer dans de nombreux cas, surtout pour des échantillons solides. Elle permet de limiter ou de faire disparaître les interférences liées aux matières organiques et de réaliser en outre une concentration qui améliore la sensibilité des mesures. Il paraît en effet évident qu'une prise d'essai liquide ou solide, riche en matière organique, pourra être ainsi fortement concentrée lors de la reprise par un volume réduit d'un solvant convenable. Elle peut être réalisée par voie sèche ou par voie humide mais cette dernière impose permettant par l'utilisation de milieux acides, la limitation des pertes par volatilisation comme dans le cas du dosage de l'arsenic ou du sélénium. La minéralisation par voie humide est le processus le plus utilisé actuellement, qui se prête bien à l'analyse en série. Il est ainsi aisé d'opérer à température contrôlée, simultanément sur de nombreux échantillons placés dans un thermostat. La minéralisation peut entraîner des pertes par volatilisation, absorption, adsorption, ou transformation. Cependant, c'est fréquemment la contamination (réactifs, matériels utilisés, air ambiant...) qui risque de gêner la détermination et oblige l'analyste à évaluer cette contamination par un blanc représentatif.(27)

#### **a.4. Modificateur de l'effet de matrice**

L'effet de matrice est très important à considérer puisque les teneurs en métaux étant - indétectables dans les conditions habituelles d'opération, il ne faut pas que l'augmentation du bruit de fond entraîné par l'augmentation de la force ionique de la solution ne vienne masquer le signal de l'analyte. Afin de limiter au maximum les effets de matrice dans l'échantillon il est possible d'ajouter aux échantillons une solution nommée « modificateur de matrice ». Celui-ci dépend de l'élément à doser (pour le plomb nous avons utilisé du nitrate de magnésium  $MgNO_3$  de concentration 10mg/L). Le but du modificateur est de former une matrice moins complexe que celle formée par l'échantillon et le solvant, et ainsi de permettre une meilleure dissociation des éléments lors de l'étape de séchage et de décomposition du four.(28)

Il permet ainsi d'améliorer l'atomisation et de limiter l'effet de matrice lors de l'analyse, de favoriser une stabilisation de la température dans le four.

Le dihydrogène phosphate est utilisé comme modificateur chimique pour le plomb et le nickel car introduit dans la solution, il permet d'éviter les pertes des analytes avant l'atomisation. Un

---

mélange de palladium et de magnésium sous forme de nitrates est recommandé de façon universelle comme modificateur pour le dosage du chrome et du cadmium.

À côté de ces modificateurs chimiques, l'utilisation d'une correction par cet effet est recommandée pour atténuer les absorbances dus à la matrice et en général les meilleurs résultats pour la plupart des éléments dans les différentes matrices biologiques sont obtenus par des méthodes utilisant de façon concomitante les modificateurs chimiques et l'effet Zeeman en SAA-ET.(28)

---

## **I. Introduction**

La validation se définit comme la confirmation par examen et l'apport de preuves objectives du fait que les prescriptions particulières en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies » ISO/CEI 17025 5.4.5.1.

Chaque méthode d'analyse possède donc un certain nombre de propriétés caractéristiques, permettant de connaître à tout moment les performances de la méthode. Les caractéristiques les plus souvent citées sont : la sélectivité, la spécificité, la répétabilité, la reproductibilité, la linéarité, la capacité de détection, la robustesse, la justesse, ... Ces caractéristiques s'évaluent grâce à des travaux expérimentaux, réalisés soit en interne, soit de manière collective en impliquant plusieurs laboratoires.

Donc, afin de valider la qualité des méthodes d'analyse par la Spectrométrie d'Absorption Atomique, SAA (Thermo Fischer Scientific iCE 3500), nous avons considéré ces critères de validation (la fonction d'étalonnage, les limites de détection et de quantification, la répétabilité et la reproductibilité et la justesse des mesures) en se basant sur l'analyse de plusieurs éléments (Cr, Pb, Fe, Zn, Mn et Cu). (30)

## **II. ASSURANCE QUALITE**

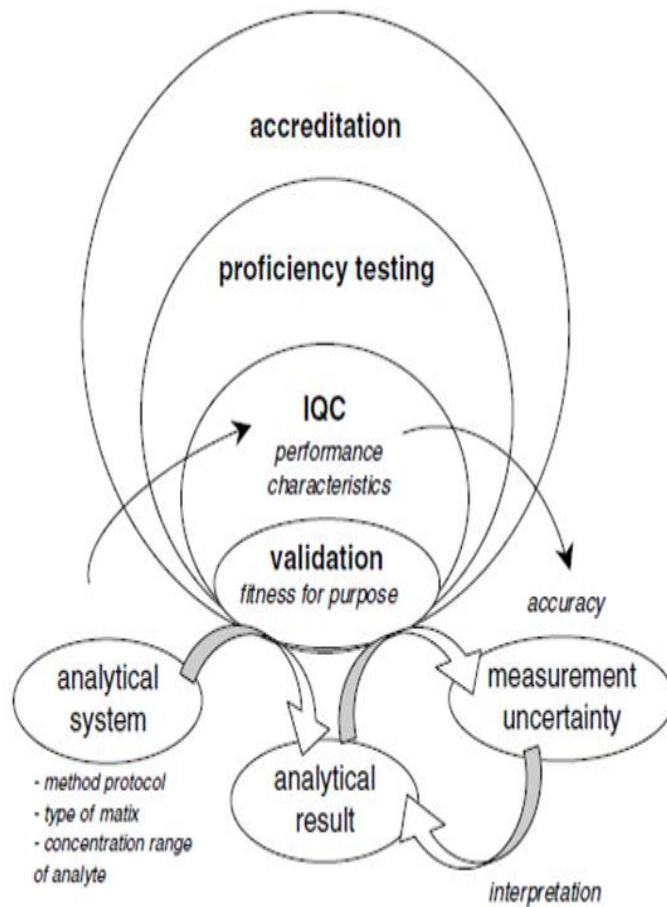
### **II.1. Validation et Assurance qualité**

Validation d'une méthode: enquête pour déterminer si le but de l'analyse est réalisé, qui est l'obtention de résultats analytiques avec un niveau acceptable le niveau d'incertitude.

**AQ:** Ensemble complet de mesures d'un laboratoire doit s'engager à veiller à ce qu'il est toujours possible atteindre un niveau élevé de qualité des données. Ces mesures sont les suivantes:

- IQC efficace procédures (utilisation de matériaux de référence (RMS) des cartes de contrôle, etc),
- la participation dans les régimes de PT, accréditation à une norme internationale, normalisation ISO / CEI. (29)





**Figure 5:** Different levels of QA measurement for analytical chemistry and food laboratories. (29)

### **III. ORGANISMES DE NORMALISATION**

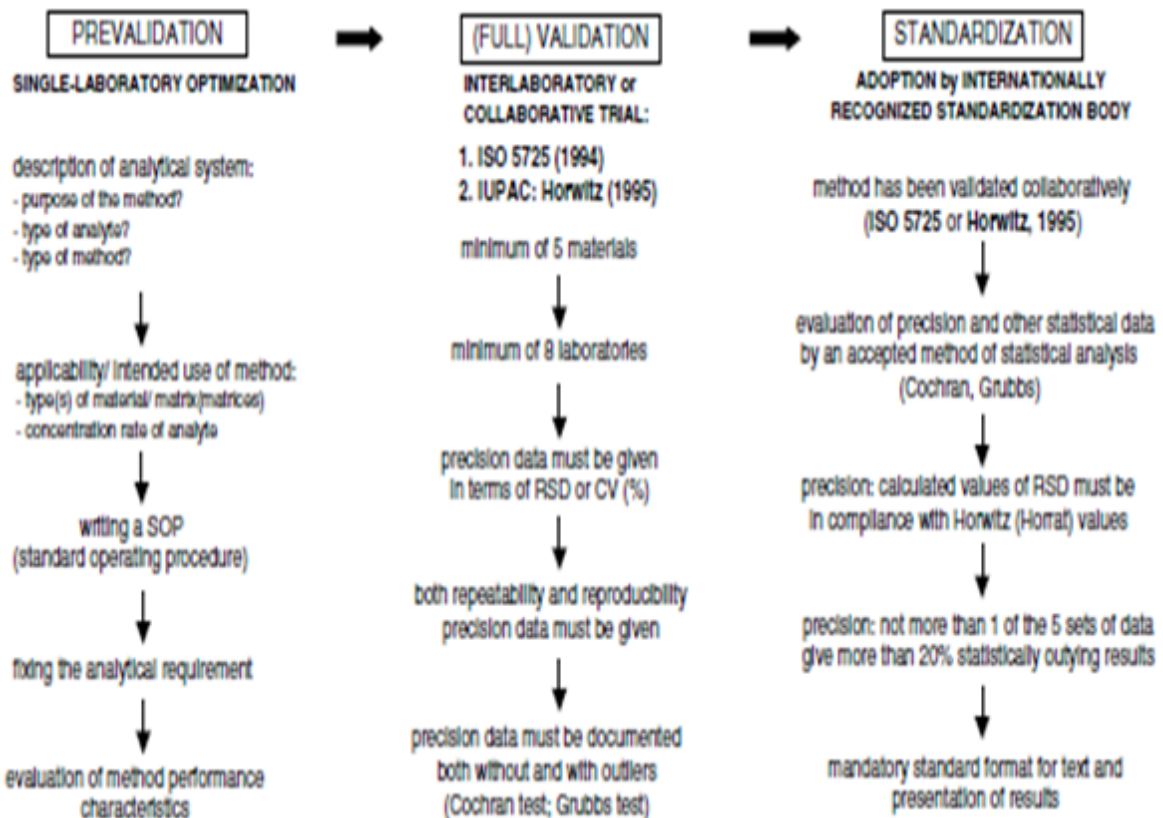
**Tableau 2:** Vue d'ensemble des organismes de réglementation européens et internationaux et leurs lignes directrices et normes sur différents aspects d'AQA. (29)

Body	Full name	Guidance on
Euracham	A focus for analytical chemistry in europe	Method validation

---

CITAC	Cooperation of international traceability in analytical chemistry	Proficiency testing Quality assurance
EA	European cooperation for accreditation	Accreditation
CEN	European committee for standardization	Standardization
IUPAC	International union for pure and applied chemistry	Method validation
ISO	International standardization organization	Standardization
AOAC	Association of official analytical chemists	Internal quality control
International		Proficiency testing Accreditation
FDA	United States Food and Drug Administration	Method validation
USP	United States Pharmacopoeia	
ICH	International Conference on Harmonization	
FAO/WHO	Food and Agricultural Organization/World Health Organization	Method validation
Codex/CCMAS	Organization: Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling	
ILAC	International Laboratory Accreditation Cooperation	Proficiency testing Accreditation

---



**Figure 6:** relation hiérarchique et objectif et exigence de pré validation, validation et standardisation des méthodes analytiques. (29)

## **IV. Procédure et méthodes**

### **IV.1. Limite d'acceptation d'une procédure analytique**

#### **a. Procédure analytique**

Mode de réalisation de l'analyse décrivant dans le détail:

- préparation de l'échantillon,
- matériels de référence.
- réactifs.
- utilisation d'appareillage.

- application des formules de calcul. (29)

### **b. Objectif**

Résultats EXACTS, assez proche de la valeur vraie, soit :

$$\left| x_i - \mu_T \right| < \lambda$$

1 ou 2% sur des matières premières,

5% sur des spécialités pharmaceutiques,

15% et 20% procédures bio analytiques:

$\lambda = \pm 15\%$  pour les trois niveaux de concentration (inférieur, moyen et supérieur)

$\lambda = \pm 20\%$  pour la limite de quantification inférieure. (29)

## **IV.2. PHASES DE VALIDATION**

### **a. Phase de pré validation**

Préparation des éléments nécessaires à la validation formelle de la méthode:

- Identification de la fonction de réponse.
- Estimation du seuil de quantification.
- Vérification de la Sélectivité. (29)

<b>Critères</b>	<b>Pré validation</b>	<b>Validation</b>
Rendement d'extraction	+	
Sélectivité	(+)	+
Fonction de réponse	(+)	+
Linéarité		+
Justesse		+
Exactitude		+
Fidélité		+
Limite de détection	+	
Limite de quantification	(+)	+
Intervalle de dosage	(+)	+

---

(+) Evaluation du critère +  
Etablissement du critère

---

### **IV.3. Critères de Validation**

#### **a. Sélectivité**

Aptitude d'un système de mesure, utilisant une procédure opératoire spécifiée, à fournir des résultats de mesure pour un ou plusieurs analytes, qui ne dépendent pas les uns des autres ou de toute autre grandeur existant dans le système en cours de mesure.

- **Composés endogènes** Absence d'interférences dans au moins 6 blancs matrices de sources différentes, analysés séparément.

Sélectivité → interférence est inférieure à 20% de la limite de quantification inférieure.

- **Composés exogènes** Recherche d'Interférences potentielles avec les médicaments souvent associés à la substance désirée. (29)
- **fact de réponse** Courbe d'étalonnage traduit, à l'intérieur de l'intervalle de dosage, la relation existant entre la réponse (signal) et la concentration (quantité) en substances à examiner dans l'échantillon.
- **LOQ Selon EMA** La plus basse concentration de la courbe d'étalonnage peut être acceptée comme limite de quantification si :

- Le signal de l'analyte à la limite de quantification inférieure doit être au minimum cinq fois le signal du blanc ( $S/N \geq 5$ ).

- La justesse, en termes de biais relatif, et la fidélité devraient être  $\pm 20\%$ .

#### **b. Phases de Validation**

- Linéarité
- Exactitude-Accuracy
- Fidélité- Precision
- Effet de mémoire -carry over
- Stabilité

- **Linéarité** Capacité d'obtenir des résultats directement proportionnels à la quantité (exemple : concentration) dans l'échantillon, à l'intérieur d'un certain intervalle de dosage.

L'exigence de linéarité s'applique aux résultats [concentration calculée =  $f$  (concentrations introduites)], pas aux réponses [signal =  $f$  (concentrations introduites)]. (29).

- **Justesse** L'écart entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées et répétées et une valeur de référence (VIM 2.15). (29)

La justesse de la méthode au niveau de concentration "i" est obtenue en calculant l'écart (biais) entre la moyenne arithmétique des concentrations calculées et la concentration introduite du même niveau. Le biais peut s'exprimer par rapport aux concentrations introduites en termes de :

Biais absolu (B)	Biais relatif (B%)	Recouvrement (R%)
$B_i = \hat{\mu}_i - X_i$	$B(\%)_i = \frac{\hat{\mu}_i - X_i}{X_i} \times 100$	$R(\%)_i = \frac{\hat{\mu}_i}{X_i} \times 100$

L'écart entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées et répétées et une valeur de référence (VIM 2.15).

**INTRA** série en termes de biais relatif, ne devrait pas excéder 15%, sauf pour la limite inférieure de quantification qui doit être à 20%. (29).

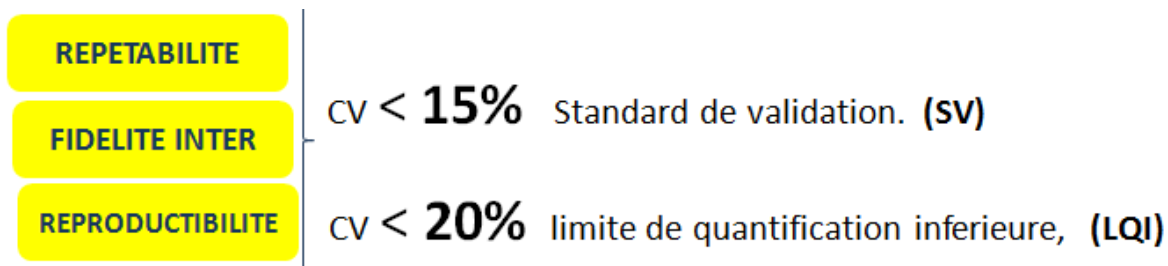
Les quatre niveaux de concentration (LQI, SV1, SV2, SV3), provenant d'au moins trois séries d'analyses réalisées, au minimum en deux jours, devraient être évalués. Calculer, pour chaque niveau, la moyenne des trois séries et la justesse ; en terme de biais (de la moyenne), ne devrait pas excéder elle non plus  $\pm 15\%$  sauf pour la LIQ qui doit être à  $\pm 20\%$ .

- **Fidélité** L'écart entre les valeurs mesurées obtenues par des mesures répétées du même objet ou d'objets similaires dans des conditions spécifiées (VIM 2.16)=(29).

Traduit la distribution des erreurs aléatoires, évaluée à 03 niveaux:

- Répétabilité (variations intra-jour),
- Fidélité intermédiaire (variations inter-jour),

Reproductibilité (variations inter laboratoire).



**LQI** la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites avec une exactitude et une fidélité acceptables.

---

**S/N= 10± 1(≥5)**

- **Effet mémoire** Apparition d'un signal dans le blanc au temps de rétention de la molécule d'intérêt après l'analyse d'un échantillon ou d'un standard de forte concentration.

Signal < 20% de LQI.

- **Stabilité** Evaluation pendant toutes les étapes de la procédure, depuis le recueil des échantillons jusqu'à l'analyse: cycles de congélation- décongélation, stabilité à température ambiante. Deux niveaux de concentration : bas et haut, soit SV1 et SV2. (29).

## **I. Principe de l'appareillage**

Une goutte de solution de quelques dizaines de microlitres est déposée dans une cuvette contenue dans le four en graphite. L'échantillon est désolvaté/séché à environ 90 °C, pyrolysé/calciné de manière à éliminer la matrice puis atomisé. On détecte l'absorption de la teneur en atomes maintenue dans la cellule durant environ 1s. Cette absorbance est mesurée à l'aide d'une lampe à cathode creuse de longueur d'onde spécifique de l'élément à doser. Nous avons utilisé un appareil PinAAcle 900H de marque Perkin Elmer.

---

## **II. Décontamination du matériel**

Pour le dosage des métaux lourds (dans notre cas Cd) il convient d'utiliser des récipients en matière de verre pour éviter toute contamination possible. Il est préférable de préparer les récipients la veille du prélèvement selon le mode opératoire suivant :

Le matériel utilisé est nettoyé séparément, avant usage de la manière suivante :

- Lavage de la verrerie à l'aide d'un détergent.
- Rinçage à l'eau de robinet puis à l'eau distillée.
- trempage de la verrerie dans l'acide nitrique 10% pour une période d'au moins 24 heures.
- Rinçage à l'eau distillée puis à l'eau ultra pure.
- Séchage sous hotte à flux laminaire.

## **III. Appareillage et réactifs**

- Solution standard à 1,000 g/L de Cd.
- Solution acide Nitrique > 69%.
- Triton X-100.
- Eau ultra pure (conductivité égale à 0,0054 $\mu$ S/Cm).
- Modificateur de matrice Nitrate de Magnésium Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- Agitateur magnétique
- Etuve.
- Eprouvette graduée de 100mL
- Micropipettes réglable, de capacité 1 mL.
- Fioles jaugées classe A.
- Le spectrophotomètre utilisé est un (PinAAcle 900H)

## **IV. Préparation des solutions**

### **a. Préparation de la solution de dilution (0.2% HNO<sub>3</sub> + 0.2% Tritonx-100)**

On utilise une solution acide pour diluer les solutions successive afin de stabiliser les ions présents dans le milieu. On utilise pour cela de l'acide nitrique HNO<sub>3</sub> 69% et du Triton X de qualité analytique pour les traces de métaux.



- 
1. Remplir la fiole avec l'eau désionisée jusqu'au trait de jauge
  2. Prélever 2 ml de l'eau désionisée avec la pipette jaugée
  3. Mesurer et introduire 1 ml d'acide nitrique et 1 ml de Triton x dans la fiole et agiter pour bien homogénéiser.

### **b. Préparation de la solution mère de Cadmium à 1mg/l**

Il s'agit de faire une préparation de **100 ml** de Cd à **1 mg/l** à partir d'une solution à **1000 µg/l** (Perkin Elmer pure iot : 19-70 CD\*1)

$$C1.V1=C2.V2 \quad V_2 = \frac{100 \times 1}{1000} = 100 \mu\text{l} // \quad V_2=100 \mu\text{l} \quad \text{solution standard de Cd} + 200 \mu\text{l de HNO}_3$$

1. Remplir la fiole de 100 ml à l'eau désionisée jusqu'au trait de jauge
2. Prélever 300µl de l'eau désionisée avec la pipette jaugée
1. 3. Mesurer et introduire 100µl d'une solution standard de Cd et 200µl de HNO<sub>3</sub> dans la fiole et agiter pour bien homogénéiser
- 2.

### **c. Solution "2" de Cadmium à 50µg/l**

Il s'agit de faire une préparation de **50 ml** de Cd à **50 µg/l** à partir d'une solution à **1mg/l**

$$C1.V1=C2.V2 \quad V_2 = \frac{50 \times 50}{1000} = 2.5 \text{ ml}$$

V<sub>2</sub> = 2.5 de solution 1 + 47.5 ml solution de dilution

1. Remplir la fiole à 50 ml d'une solution de dilution jusqu'au trait de jauge
2. Prélever 2.5 ml de cette solution avec la pipette jaugée
3. Mesurer et introduire 2.5 ml d'une solution 1 dans la fiole et agiter pour bien homogénéiser

### **3. d. Solution "3" de Cadmium à 10µg/l**

Il s'agit de faire une préparation de **50 ml** d'une solution Cd à **10 µg/l** à partir d'une solution 2 à **50µg/l**

---

$$V_2 = \frac{50 \times 10}{50} = 10 \text{ ml}$$

1. Remplir la fiole à 50 ml d'une solution de dilution jusqu'au trait de jauge
2. Prélever 10 ml de cette solution avec la pipette jaugée
3. Mesurer et introduire 10 ml d'une solution 1 dans la fiole et agiter pour bien homogénéiser
4. **e. Modificateur de matrice**
5. On a utilisé 10  $\mu\text{g/l}$  de modificateur de matrice Nitrate de Magnésium  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ .

---

## **IV. Paramètres instrumentaux de SAA ET**

Les expériences ont été réalisées en utilisant un spectromètre d'absorption atomique PinAAcle 900H équipé d'un atomiseur de graphite avec chauffage transversal.

Un AS900 auto-échantillonneur automatique de liquide été utilisé pour introduire les échantillons.

Dans toutes les analyses, les tubes enduits de graphite pyrolytique ont été employés. Une lampe à cathode creuse au cadmium a été utilisée comme source radiation (tableau 3)

L'Azote (pureté 99,997%) a été utilisé comme gaz de purge durant toutes les étapes à l'exception de l'atomisation, au cours de laquelle le débit a été arrêté.

A ces réglages, il faut ajouter paramètres concernant le four ainsi que le volume de la prise d'essai de travail. Ces paramètres sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous :

**Tableau 3** : Réglage des paramètres de l'appareil pour le dosage du cadmium

Paramètres	Valeur
Four	
Température d'injection	50 °C
Echantillonnage	
Volume d'injection	30 µL
Préparation de la gamme étalon	Dilution automatique avec le blanc d'étalonnage
Lampe	
énergie de lampe	58
Alimentation de la lampe	4 mA
longueur d'onde	357.9 nm
largeur de bande spectrale	0,7 nm

---

C'est la première fois que le cadmium sera analysé sur l'appareil Pinnacle 900H. Il ne nous est pas possible donc de travailler avec un protocole pré établi. L'objectif du présent travail est d'établir un programme thermique optimal et reproductible pour le dosage du cadmium.

Notre stratégie a été d'abord d'appliquer les conditions opératoires telles que décrites dans la littérature et dans un second temps de sélectionner le programme thermique optimal en fonction de deux critères : allure du pic et valeur de l'absorbance intégrée obtenue.

Pour ce faire, les facteurs étudiés étaient : la température de pyrolyse, le temps de maintien de cette température ainsi que la température d'atomisation.

## **I. Création d'un programme thermique et optimisation des conditions opératoires**

Les facteurs instrumentaux impliqués dans la détermination de la concentration de cadmium dans le sang par ET AAS ont été optimisées en deux étapes. Nous avons étudié principalement les deux paramètres critiques : la température de calcination et la température d'atomisation. La température de calcination a pour but d'éliminer toute matrice organique qui serait présente dans le milieu. La température d'atomisation, quant à elle, va permettre d'atomiser le métal à analyser.

Les courbes d'atomisation pour les analytes ont été obtenues en mesurant les valeurs d'absorbance à différentes températures d'atomisation, tandis que les températures de pyrolyse des analytes ont été maintenues constantes.

Dans un premier temps, pour avoir une estimation du programme thermique à appliquer nous avons réalisé initialement une revue de la littérature traitant des méthodes de dosage du cadmium par SAAET (tableau 2).

Nous observons une hétérogénéité des programmes thermiques appliqués par les différents auteurs. Les températures de pyrolyse sont comprises entre 400 et 1000 °C pour des échantillons dosés avec ou sans modificateurs de matrices plus ou moins chargées. Selon ces

---

mêmes références et dans les mêmes conditions d'utilisations, la température d'atomisation varie entre 1300 et 1500 °C.

La plage de travail, les modifications expérimentales des températures ainsi que les valeurs d'absorbance intégrées obtenues sont présentées dans les tableaux 2 et 3. Toutes les expériences ont été effectuées dans un ordre aléatoire.

**Tableau 4** : Résumé des programmes thermiques appliqués dans la littérature

<b>Auteur</b>	<b>Afridi</b>			<b>Losno</b>			<b>Olmédo</b>			<b>Rennan</b>			<b>Vilar</b>			<b>Lisia Mg</b>		
	<b>T°</b>	<b>Rt</b> °C/S	<b>Tm</b> (sec)	<b>T°</b>	<b>Rt</b> °C/S	<b>Tm</b> (sec)	<b>T°</b>	<b>Rt</b> °C/S	<b>Tm</b> (sec)	<b>T°</b>	<b>Rt</b> °C/S	<b>Tm</b> (sec)	<b>T°</b>	<b>Rt</b> °C/S	<b>Tm</b> S	<b>T°</b>	<b>Rt</b> °C/S	<b>Tm</b> S
<b>Séchage</b>	140	15	5	110	20	90	100	10	5	90	15	10	100	25	5	90	10	5
							120	5	10	120	5	15				130	5	10
<b>Pyrolyse</b>	850	10	20	450	20	60	600	10	10	150	10	21	800	15	12	700	50	15
							700	10	5	800	100	80						
<b>Atomisation</b>	2200	-	-	1300	0	3	1600	-	-	1600	FP	6	1500	3	0	1700	2000	3
																2600	3000	12
<b>Nettoyage</b>	2600	1	3	1900	5	5	2600	-	-	2500	100	5	2400	1	2	2600	1000	3

---

## **I.1. Optimisation de la température de pyrolyse**

Echantillon : eau ultra pure chargée à 1 µg/l

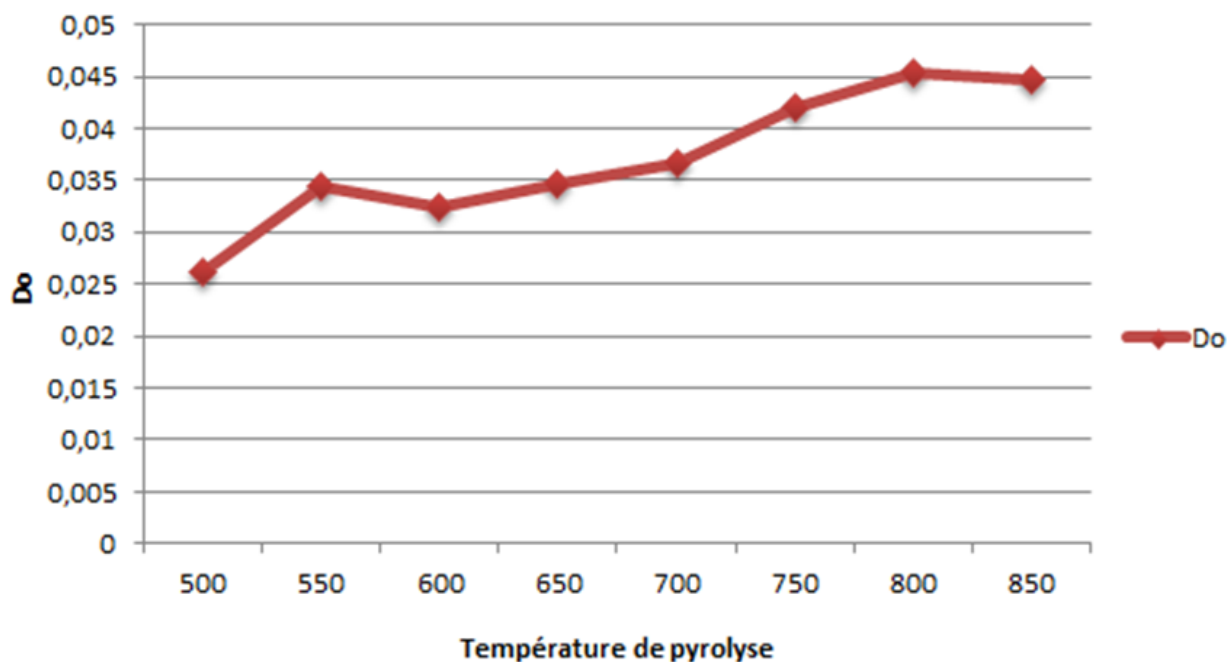
Nombre de répliquât : 3

Température d'atomisation fixée à 1700°C

**Tableau 5** : Modalités d'optimisation de la température de pyrolyse

Température d'atomisation	Température de pyrolyse	Ramp time (°c/sec)	Temps de maintien	DO (Abs)
1700	500	50	15	0,0262
1700	550	50	15	0,034375
1700	600	50	15	0,0324
1700	650	50	15	0,0347
1700	700	50	15	0,036533
1700	750	50	15	0,04208
1700	800	50	15	0,04534
1700	850	50	15	0,0447

En premier lieu, l'effet de la température de pyrolyse sur l'absorbance du cadmium a été étudié en utilisant une température d'atomisation fixe de 1700 C, une durée de pyrolyse de 15 s. La température de pyrolyse entre 500 et 850 ° C. On mesure la variation de l'absorbance de la solution l'étalon de cadmium à 1 ppb, nous obtenons la courbe ci-dessous (figure8) :



**Figure 8** : Courbe d'évaluation de la température pyrolyse sans utilisation d'un modificateur chimique

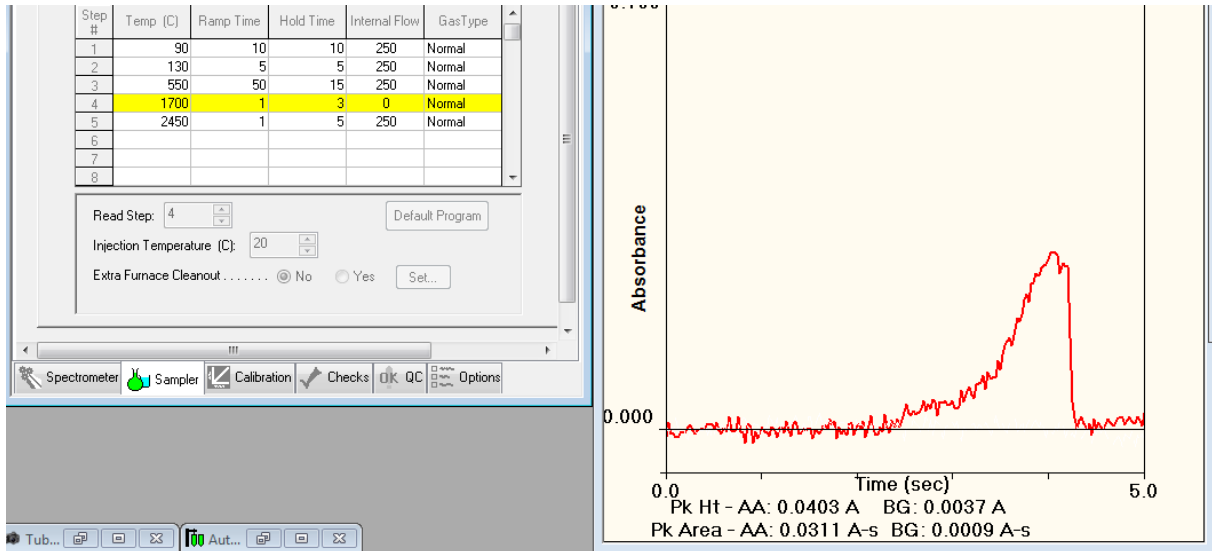
La figure 8 montre qu'à partir de 550 à 700 °C, les signaux analytiques étaient pratiquement constants alors que pour des valeurs plus élevées (750 °C) le signal a augmenté légèrement.

Le tableau 5 montre que le signal d'analyse optimale (absorbance intégrée de 0,0447) a été obtenu avec une température de pyrolyse de 850 °C.

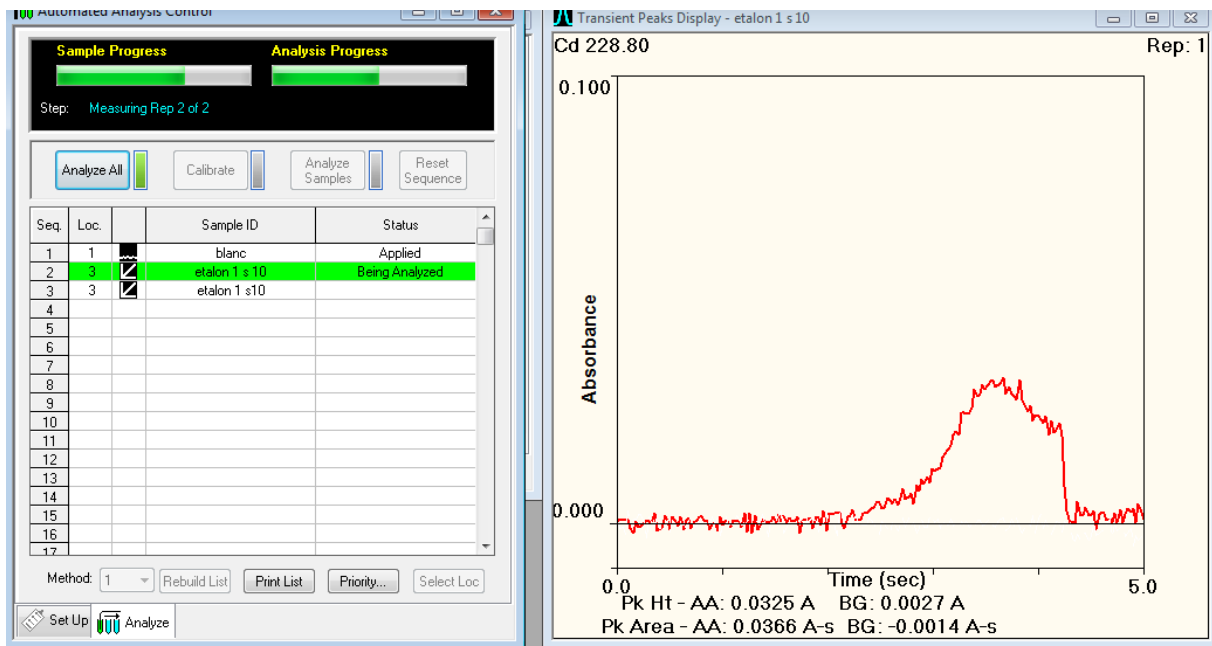
Le signal analytique comme seul critère de jugement ne suffit pas car celui-ci est une intégration de l'aire sous le pic (AUC) obtenu. Il est évident que le «pic idéal» pour les méthodes ET AAS devrait être grand (une plus grande zone intégrée garantit une plus grande sensibilité) et étroite (résultant d'un processus d'atomisation rapide).

Les figures (9, 10,11) montrent l'allure des pics obtenus avec des températures de pyrolyse de 550 °C, 700 °C et 800 °C successivement.

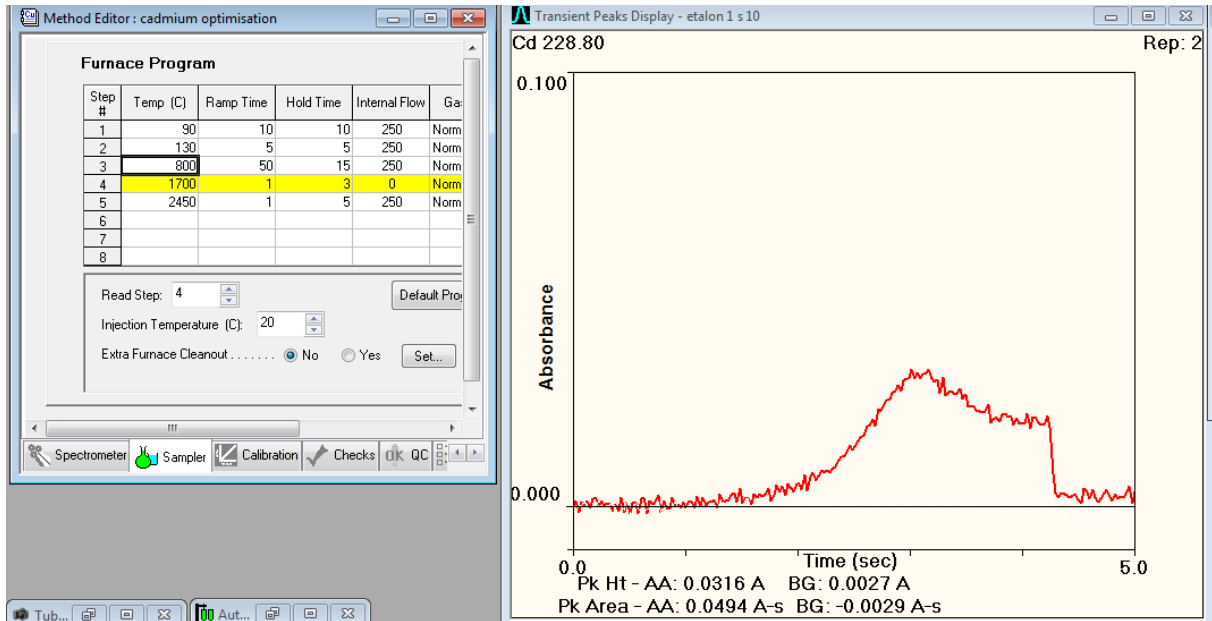




**Figure 9** : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 550 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.



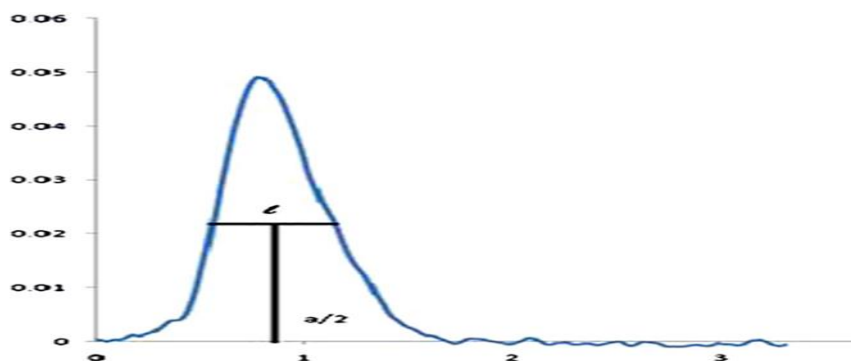
**Figure 10** : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 700 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.



**Figure 11 :** Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 800 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.

L'augmentation de la température au-delà de 550 ° C génère un pic étendu plus large, suggérant un mécanisme d'atomisation ralentie du Cd, nous décidons donc de porter la température de pyrolyse à 550°C.

Cette méthode d'évaluation de l'allure du pic reste empirique et subjective. Certains auteurs (2) ont développé un indice d'évaluation qualitative qui était calculé comme le rapport de la hauteur du pic à la largeur du pic à la moitié maximum. La figure 12 montre l'expression pour calculer le QEI (2).La hauteur et la largeur de chaque pic ont été mesurées à l'aide d'EXCEL à cinq chiffres significatifs. Cette notion est fort intéressante à développer dans l'avenir.



---

**Figure 12:** Détermination de QEI dans le signal analytique obtenu pour le cadmium par ETAAS. (3)

---

## b. I.2. Optimisation de la température d'atomisation

Pour l'optimisation de la température d'atomisation, le temps et la température de pyrolyse ont été fixés à 15 s et 550 C, respectivement, et la température d'atomisation variait de 1600 à 2000 ° C. les résultats des expériences sont représentés dans le tableau 6

Echantillon : eau ultra pure chargée à 1 µg/l avec du cadmium.

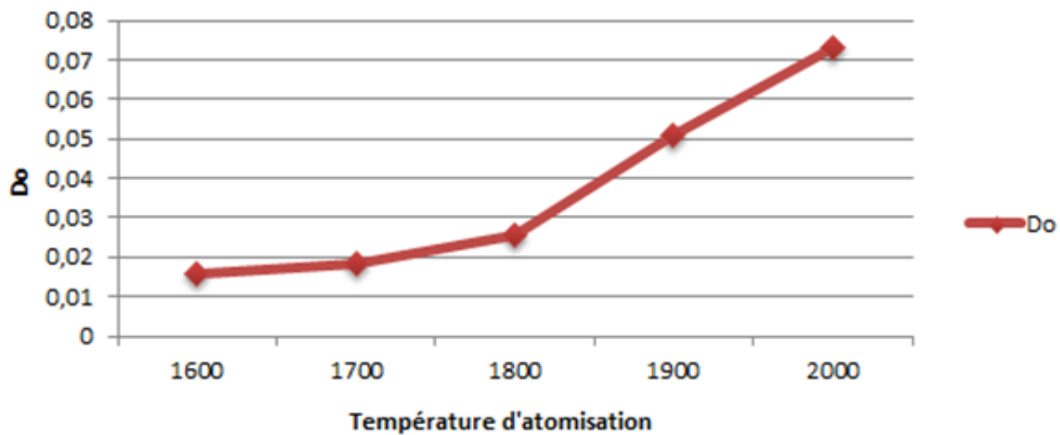
Nombre de répliquât : 3

Température de pyrolyse fixée à 550°C

**Tableau 6:** Modalités d'optimisation de la température d'atomisation

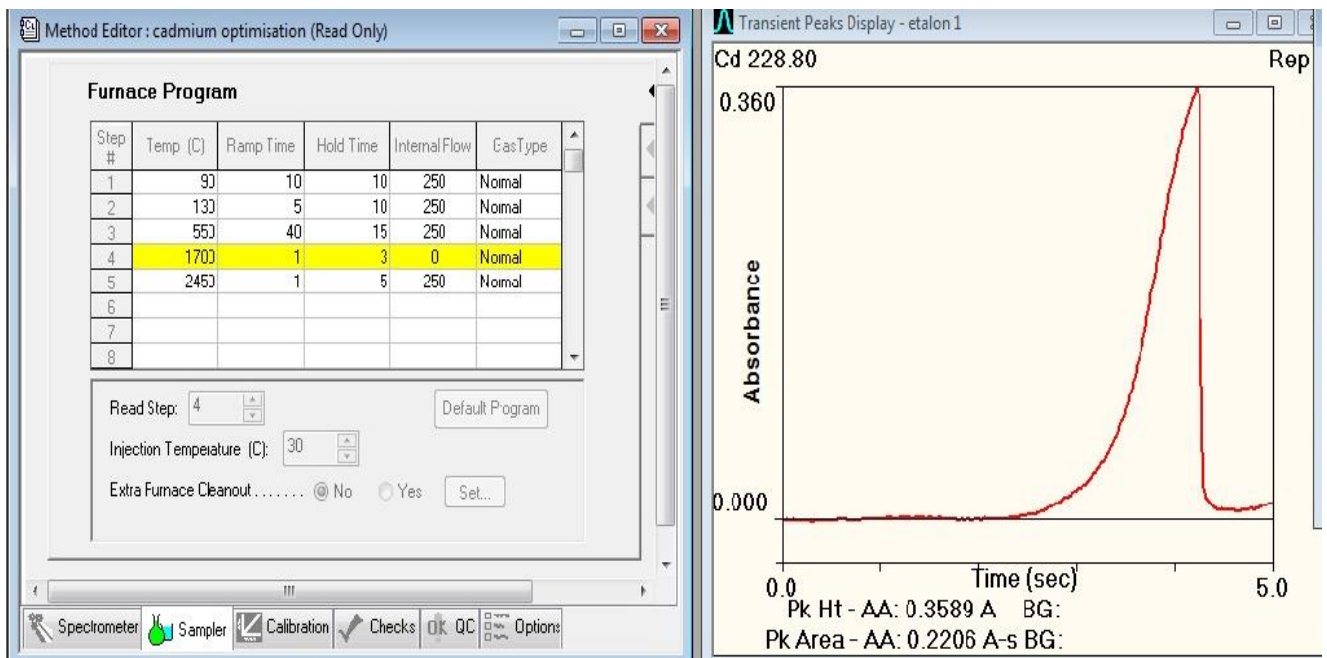
Température de pyrolyse	Température d'atomisation	Ramp time (°c/sec)	Temps de maintien	DO (Abs)
550	1600	15	3	0,0155
550	1700	15	3	0,018533
550	1800	15	3	0,025716
550	1900	15	3	0,051075
550	2000	15	3	0,0729

La courbe d'atomisation pour Cd sans modificateur (figure 13) montre le comportement typique d'un élément volatil, c'est-à-dire un maximum, dans ce cas autour de 1500-1700 ° C. A partir de 1800 °C nous observons un effet positif indique qu'une augmentation de la température d'atomisation contribue à une augmentation de l'absorption. Il arrive qu'à 2000 °C l'absorbance est maximum.



**Figure 13** : Courbes d'évaluation de la température d'atomisation sans utilisation d'un modificateur chimique

Cependant, l'augmentation de la température au-delà de 1700 ° C génère un profil d'absorption à double pic pour la plate-forme atomisation, suggérant un mécanisme à deux précurseurs pour l'atomisation du Cd. A contrario, à 1700 °C nous obtenons un pic d'allure « idéale » tel que le démontre la figure 14.



**Figure 14** : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium à l'aide d'une température de pyrolyse: 550 ° C; température d'atomisation:1700 ° C.

---

Le mécanisme de ce comportement peut être expliqué en raison de la formation d'un composé thermodynamiquement instable aux températures élevées. Ceci est dû à la vitesse de diffusion croissante à des températures plus élevées, ce qui entraîne un temps de séjour plus long des atomes dans le volume d'absorption d'où l'allure « étalée » du pic d'absorption.(3)

Il semble évident que la plus grande sensibilité est atteinte lorsque la température d'atomisation est de 1700 °C

La figure 13 montre que les signaux d'analyse sont restés constants de 1600 à 1800 C, il vient qu'à 2000 °C l'absorbance est maximum. Ainsi, la température d'atomisation est choisie 1700 C, car il produit un signal d'absorption de cadmium avec une bonne forme et une absorbance de fond faible (figure 14).

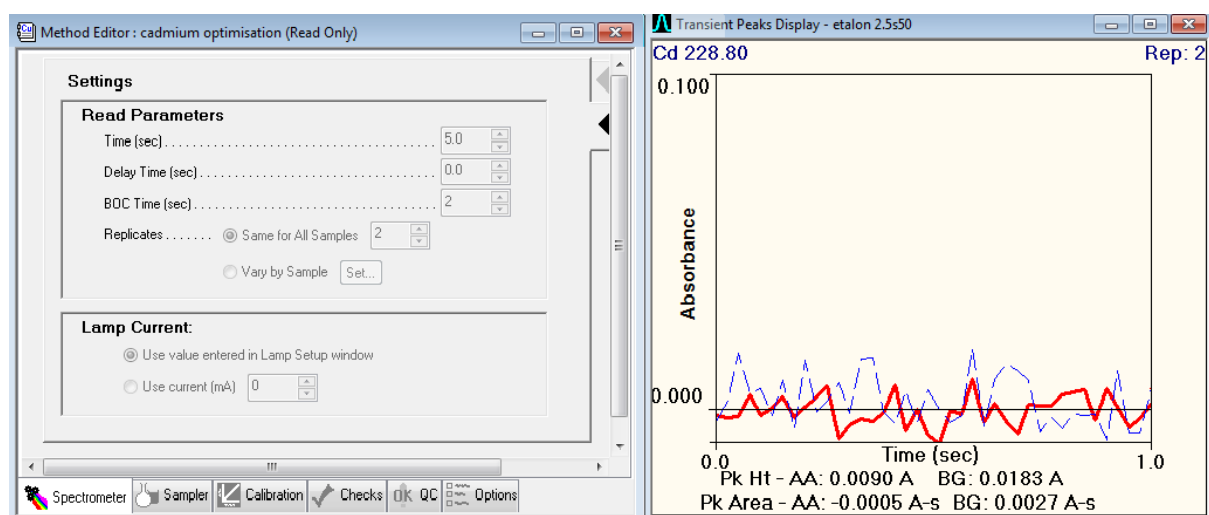
Le mécanisme de ce comportement Peut être expliqué en raison de la formation d'une thermodynamique Composé stable entre l'analyte (métal Cd) et le modificateur (Ni métal) pendant le processus de traitement thermique antérieur.

### c. I.3. Utilisation du modificateur de matrice Nitrate de palladium

#### Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Des solutions sans et avec le modificateur de matrice Nitrate de palladium Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ont été étudiées comparativement. Différentes formes de signaux d'absorption ont été obtenues pour le Cd et sont représentées dans la figure 7.

Dans ce cas, aucun effet bénéfique n'a été obtenu pour l'atomisation du Cd (figure 7) en raison du fait que la quantité de 10µg/l est minimum (Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) sur la surface du graphite et que Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> n'a pas formé de composé thermodynamiquement stable avec le Cd au programme thermique sélectionné.



**Figure 15** : Spectre d'absorbance intégré pour le cadmium avec l'utilisation d'un modificateur de matrice Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Pourtant dans la revue de la littérature plusieurs auteurs ont étudiés l'effet de l'ajout des modificateurs chimiques sur la détermination du Cd(2, 7) .Dasilva (8),Vilar (9) et Peireira (10) ont rapporté une meilleure sensibilité en présence des modificateurs. Concernant notre travail, la panne de l'appareil SAAET nous a empêchés de poursuivre les expériences et de sélectionner le modificateur le plus approprié.

---

Il aurait fallu établir des courbes de température de pyrolyse et d'atomisation des analytes dans des solutions d'échantillon obtenues en présence ou en l'absence de modificateurs en utilisant le programme de chauffage préétabli initialement. Cette démarche est consommatrice de temps et de réactifs et a été inenvisageable dans notre cas en raison de la restriction du temps et matériel.

De plus tous les auteurs succités suggèrent que le type de modificateur et ses températures de concentration, d'incinération et d'atomisation sont généralement considérés comme les facteurs les plus importants(10). Il serait judicieux dans l'avenir de poursuivre cette démarche analytique.

Il est vrai que dans notre travail les températures de pyrolyse et d'atomisation ont été optimisées en utilisant une approche univariée, comme pour un seul facteur donné, la température est la seule variable qui détermine le signal mesuré.

Cependant, le résultat pourrait être falsifié par des artefacts et suggérer des températures moins optimales. En outre, des détails précieux peuvent être négligés qui apparaissent dans les courbes de pyrolyse et atomisation univariées «conventionnelles».

Pour pallier à ces inconvénients, des approches multivariées (outils chimio métriques) sont utilisées de plus en plus dans la littérature pour déterminer les températures de pyrolyse et les températures d'atomisation optimales. Au cours des dernières années, ces outils chimio métriques ont été appliqués fréquemment à l'optimisation des méthodes analytiques, compte tenu de leurs avantages tels que la réduction du nombre d'expériences qui doivent être exécutées, ce qui entraîne une consommation de réactifs plus faible et beaucoup moins de laboratoire. En outre, ces méthodes permettent le développement de modèles mathématiques qui permettent d'évaluer la pertinence ainsi que la signification statistique des effets des facteurs étudiés et d'évaluer les effets d'interaction entre les facteurs. Si les effets d'interaction importants entre les facteurs, les conditions optimales indiquées par les études univariées seront différentes des résultats corrects de l'optimisation multivariée (2, 11, 12), Plus l'effet d'interaction est important, plus la différence sera trouvée en utilisant des stratégies d'optimisation multivariée et univariées.



Ainsi, la procédure univariée peut échouer car l'effet d'une variable peut dépendre du niveau des autres impliqués dans l'optimisation. C'est pourquoi les schémas d'optimisation multivariés développent des modèles pour lesquels les niveaux de toutes les variables sont modifiés simultanément. La première étape de l'optimisation multivariée consiste à filtrer les facteurs étudiés (conception factorielle factorielle ou fractionnaire complète) afin d'obtenir les effets significatifs du système analytique. Après avoir déterminé les facteurs significatifs, les conditions optimales de fonctionnement sont atteintes en utilisant des conceptions expérimentales plus complexes telles que la matrice Doehlert (DM), les conceptions composites centrales (CCD) et les conceptions à trois niveaux telles que le design Box-Behnken (BBD) (figure 12). (2)

Cet outil permet d'obtenir des modèles quadratiques présentant l'état critique (maximum, minimum ou selle) (2).

Sur la base de ces résultats, les conditions expérimentales choisies pour la méthode ET AAS sont résumées dans le tableau 7

**Tableau 7** : Programme thermique four de graphite pour la détermination des conditions opératoires du Cd par SAA-ET

	Température (°C)	Ramp time (°C /sec)	Temp de maintien (sec)	Int flow	Gaz
<b>Séchage</b>	90	10	10	250	+
	130	5	10	250	
<b>Pyrolyse</b>	550	50	15	2.0	+
<b>Atomisation</b>	1700	1	3	0	0
<b>Nettoyage</b>	2450	1	5	250	+

---

Il est démontré que les températures d'atomisation sont en concordance avec la littérature. Lisia et al (3) ainsi que Losno et al (4) ont travaillé à 1600°C qui proche de la température appliquée dans notre méthode. Cependant il apparait que certains auteurs ont travaillé à des températures plus élevées (Afridi et al (5) 2200 °C et et Olmédo (6) 2000 °C) au risque de réduire la durée de vie des tubes graphites au fil du temps.

Les températures de pyrolyse sont quant à elles inférieures à celles décrites dans la littérature

---

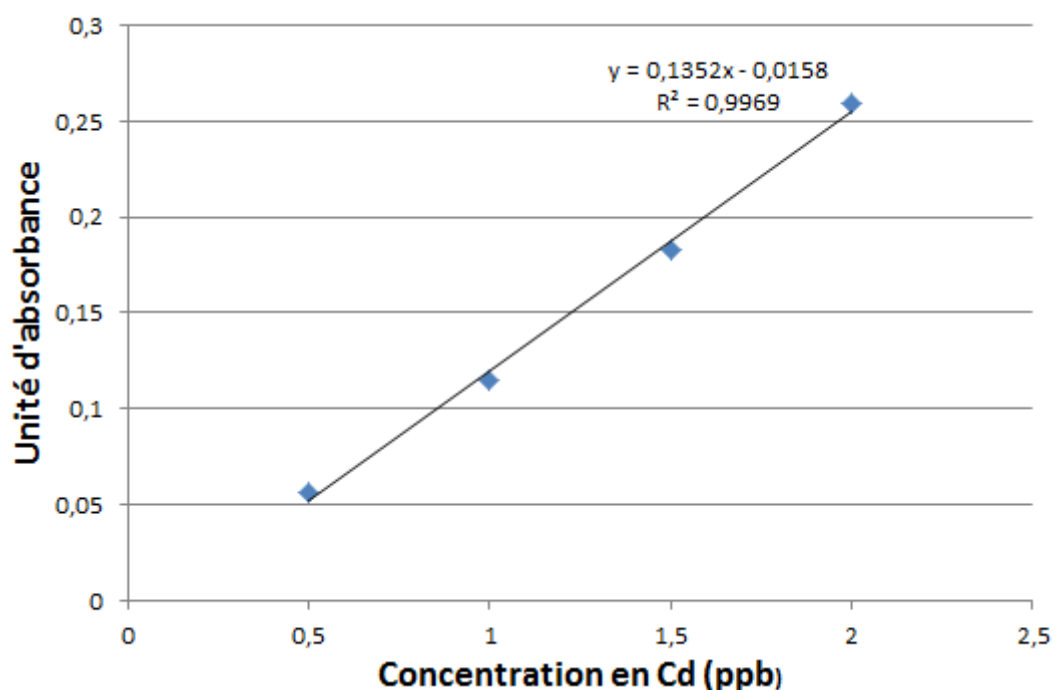
## **II. Résultats de l'analyse du Cadmium**

### **II.1. Gamme d'étalonnage du cadmium**

Le tableau 10 ci-dessous présente les résultats obtenus pour l'établissement de la droite d'étalonnage du cadmium à partir d'une solution étalon de cadmium à 1 ppb. La représentation graphique de cette droite est désignée par la figure 16.

**Tableau 8** : Gamme d'étalonnage cadmium

Concentration (ppb)	0.5	1	1.5	2
Absorbance	0,056	0,1153	0,1827	0,2589



**Figure 16**: droite d'étalonnage du cadmium

Le graphe  $A = f(C)$  est une droite ; visuellement la droite passe au plus près des points expérimentaux, la loi de Beer Lambert est vérifiée. Ce résultat est donc très satisfaisant.

La valeur du coefficient de corrélation  $R^2$  est de 0,996, très proche de 1. La valeur de la pente  $p$  à partir des valeurs de la gamme étalon est 0.0135 ua/ppb

## **II.2. Détermination de la limite de détection et quantification**

Ces déterminations (Tableau 9) vont permettre de corriger la valeur de la concentration finale en cadmium et d'éliminer les échantillons dont la teneur en métal est inférieure au seuil de détection

**Tableau 9** : Limites de détection et de quantification

	Do	Concentration ( $\mu\text{g/L}$ )
Blanc	0.0013	0,12647929
Blanc	0.0018	0,130178
Blanc	0.0022	0,133136
Blanc	0.0023	0,133876
Blanc	0.0016	0,128698
Blanc	0.0007	0,122041
Blanc	0.0012	0,12574
Blanc	0	0,116864
Blanc	0.0004	0,116864
Blanc	0.0006	0,121302
Blanc médian		0,12647929
Ecart-type des blancs $S_0$		0,020346165
Limite de détection $XLD = 3 S_0 + XBL$		0,187517786
Limite de quantification $XLQ = 3,3 XLD$		0.6188094

Ces calculs ainsi effectués, il apparaît que la méthode de dosage possède un seuil de détection faible de 0.06  $\mu\text{g/L}$  ainsi qu'une limite de quantification de 0.18  $\mu\text{g/L}$  tableau 8 .ceci signifie que pour déterminer les valeurs définitives du cadmium dans les échantillons, on doit retrancher la valeur du blanc médian aux échantillons ayant une concentration supérieure à celle du seuil de détection. Si cette concentration est inférieure au seuil de détection, la teneur en cadmium ne peut être déterminée que par une borne supérieure.

---

## **Conclusion**

La spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) est probablement la technique la plus commune utilisée pour la détermination de faibles concentrations de cadmium dans les échantillons biologiques, alimentaires et environnementaux. Sa popularité est due aux avantages offerts par cette technique, comme un coût relativement faible, une efficacité et, en particulier, les faibles quantités d'échantillons requises. Cette dernière caractéristique est essentielle dans l'analyse de certains échantillons biologiques humains.

Cependant, certaines difficultés se produisent dans la détermination ETAAS Cd telles que les effets d'interférence des anions et des cations, l'absorption non spécifique et la perte d'analytes par volatilisation. Une optimisation minutieuse des conditions opératoire est indispensable afin d'avoir une méthode de dosage performante et fiable. Il est nécessaire de réaliser une validation statistique de la technique analytique une fois les conditions optimisées.

En outre, la démarche d'optimisation implique beaucoup d'expériences qui consomment du temps et des réactifs. Afin de pallier à ces difficultés des outils chimiométriques existent et permettent une économie de temps et de réactifs.

Dans cette étude Nous n'avons pas eu l'occasion d'atteindre nos objectifs initiaux qui étaient de réaliser une validation de la technique analytique du dosage du cadmium dans le sang et cela en raison d'une panne de l'appareil SAAET. Il serait judicieux dans l'avenir de continuer ces travaux afin de développer une technique fiable et robuste pour le dosage du cadmium dans le sang au niveau du laboratoire de recherche toxicomed.

---

## **Bibliographie**

1. Bonet. A. Effets du cadmium sur l'expression d'enzymes de biotransformation au cours de la différenciation entérocytaire: UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL; 2011.
2. Kukongviriyapan.U, Apaijit.K, Kukongviriyapan.V. Le stress et la dysfonction oxydative cardiovasculaire associés à Cadmium Exposition: Effets bénéfiques de la curcumine et tétrahydrocurcumine. J Exp Tohoku Med. 2016(239):25-38.
3. Sigel.A, Sigel H, Sigel.R K-O. Cadmium: From Toxicity to Essentiality. In: Sciences MiiL, editor. Toxicology of Cadmium and Its Damage to Mammalian Organs. 11. # Springer Science+Business Media Dordrecht2013.
4. Mesure des émissions et le traitement des métaux dans les fumées cas du cadmium, du mercure et du plomb. record – REseau COopératif de Recherche sur les Déchets et l'Environnement, 2002 Contract No.: 00-0220/1A.
5. Nisse C, Lhermitte M, Haguenoer J-M, Dehon B. Métaux et Médecine du Travail. Annales de Toxicologie Analytique. 2001(3).
6. Lafon.M-D. Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,, 2010.
7. Satarug S, Moore MR. Adverse Health Effects of Chronic Exposure to Low-Level Cadmium in Foodstuffs and Cigarette Smoke. Environmental Health Perspectives. 2004;112(10):1099-103.
8. Andujar.P, Bensefa.C-L, Descatha.A. Acute and chronic cadmium poisoning. La Revue de medecine interne. 2010;31(2):107-15.
9. Christopher J. Portier PD. toxicological profile for cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2012.
10. Bernhoft RA. Cadmium toxicity and treatment. TheScientificWorldJournal. 2013;2013:394652.
11. Moulis JM. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals. Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine. 2010;23(5):877-96.
12. Prozialeck WC, Edwards JR. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2012;343(1):2-12.
13. Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. International journal of environmental health research. 2014;24(4):378-99.
14. NZENGUE Y. Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc : place des métallothioneines et de p53: L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER; 2008.
15. Cadmium et composés minéraux(\*) Fiche toxicologique n°60. Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES. 2013.

- 
16. Sigel.A, Sigel.H, Sigel.R K-O. Cadmium: From Toxicity to Essentiality. *Cadmium: From Toxicity to Essentiality*. 11. Metal ions in life sciences 2013. p. 85-98.
  17. Leblanc.A, Lapointe.A, Beaudet.A, Coté.I, Dumas.P. études sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. institut national de la santé publique du Québec. 2003.
  18. M-O F. Évaluation des risques toxicologiques pour la santé humaine posés par la dispersion des émissions atmosphériques de particules, gaz et métaux. Sanexen Services environnementaux inc. 2014.
  19. wojosiak-kosior m. Optimization of high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry for direct analysis of selected trace elements in whole blood sample. 26/12/2016.
  20. Bendada.K, Boulakradeche.M W. Optimisation des conditions de dosage par spectroscopie d'absorption atomique (SAAF et SAAET) : Application à la détermination de la pollution et de la bioaccumulation des métaux lourds: Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B); 2011.
  21. Hammon.M, Pellerin.F, Guernet.M, Mahuzier.G. Méthodes spectrales et analyse chimique. chimie analytique. 1990.
  22. Methodes spectrometriques d'analyse et de caracterisation spectrometrie d'absorption atomique. Axe " Génie des Procédés", centre SPIN, Ecole des Mines de Saint-Etienne.
  23. M.hamoun.Fpellerin. chimie analytique tom 3 méthodes spectrales et analyses organiques 1979/1990.
  24. Rouessac F, Rouessac A. Analyse chimique méthodes et techniques instrumentales modernes. Dunod, Paris. 2004.
  25. Bai.Y, Pinchard.M, SAMSON.M, SAMSON.T. Recherche et dosage d'éléments lourds dans des sols par absorption atomique au four. Institut national des sciences appliquées de ROUEN. 2014;37.
  26. Wojciak-Kosior M, Szwerce W, Strzemski M, Wichlacz Z, Sawicki J, Kocjan R, et al. Optimization of high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry for direct analysis of selected trace elements in whole blood samples. *Talanta*. 2017;165:351-6.
  27. Labat L. La préparation des matrices biologiques pour l'analyse des métaux. *Annales de Toxicologie Analytique*. 2010;22(2):81-8.
  28. Yang H, Shu Y. Cadmium Transporters in the Kidney and Cadmium-Induced Nephrotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(1):1484-94.
  29. Gunawardhana.S-P. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics. FDA Guidance for Industry. 2015.
  30. Ait Bouhi H, Zahry F, Bounakhla M, Saidi S. Validation interne des méthodes d'analyse par SAA et application sur les éléments (Cr, Pb, Fe, Zn Mn et Cu). *LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE*. 2014;8(36).

- 
31. Junior MM, Silva LO, Leao DJ, Ferreira SL. Analytical strategies for determination of cadmium in Brazilian vinegar samples using ET AAS. *Food chemistry*. 2014;160:209-13.
  32. dos Santos LM, Araujo RG, Welz B, Jacob Sdo C, Vale MG, Becker-Ross H. Simultaneous determination of Cd and Fe in grain products using direct solid sampling and high-resolution continuum source electrothermal atomic absorption spectrometry. *Talanta*. 2009;78(2):577-83.
  33. losno MR. Formation aux techniques de la Spectrométrie d'Absorption Atomique avec Four Graphite (GF-AAS). LIZA. 2006.
  34. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Kandhro GA, Baig JA, Shah AQ, et al. Evaluation of cadmium, chromium, nickel, and zinc in biological samples of psoriasis patients living in Pakistani cement factory area. *Biological trace element research*. 2011;142(3):284-301.
  35. Olmedo P, Pla A, Hernandez AF, Lopez-Guarnido O, Rodrigo L, Gil F. Validation of a method to quantify chromium, cadmium, manganese, nickel and lead in human whole blood, urine, saliva and hair samples by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Analytica chimica acta*. 2010;659(1-2):60-7.
  36. Feo.J. C, Castro. M. A, Lumbreras. J. M, Cellis.B, Aller.A. J. Nickel as a Chemical Modifier for Sensitivity Enhancement and Fast Atomization Processes in Electrothermal Atomic Absorption Spectrometric Determination of Cadmium in Biological and Environmental Samples. *ANALYTICAL SCIENCES* 2003;19(12):1631-6.
  37. Dasilva J, Borges D, Daveiga M, Curtius A, Welz B. Determination of cadmium in biological samples solubilized with tetramethylammonium hydroxide by electrothermal atomic absorption spectrometry, using ruthenium as permanent modifier. *Talanta*. 2003;60(5):977-82.
  38. Vilar Farinas M, Barciela Garcia J, Garcia Martin S, Pena Crecente R, Herrero Latorre C. Direct determination of cadmium in Orujo spirit samples by electrothermal atomic absorption spectrometry: comparative study of different chemical modifiers. *Analytica chimica acta*. 2007;591(2):231-8.
  39. Pereira LA, Amorim I, da Silva JB. Determination of cadmium, chromium and lead in marine sediment slurry samples by electrothermal atomic absorption spectrometry using permanent modifiers. *Talanta*. 2006;68(3):771-5.
  40. Batista EF, Augusto Ados S, Pereira-Filho ER. Chemometric evaluation of Cd, Co, Cr, Cu, Ni (inductively coupled plasma optical emission spectrometry) and Pb (graphite furnace atomic absorption spectrometry) concentrations in lipstick samples intended to be used by adults and children. *Talanta*. 2016;150:206-12.
  41. Cocchi.M, Franchini.G, Manzini.D, Manfredini.M, Chemometric Approach to the Comparison of Different Sample Treatments for Metals Determination by Atomic Absorption Spectroscopy in Aceto Balsamico Tradizionale di Modena. *Agriculture and food chemistry*. (52):4047-56.



## Résumé

L'analyse de traces joue un rôle important en sciences médicales c'est le cas pour le biomonitoring des niveaux des métaux toxiques en toxicologie professionnelle. Le cadmium (Cd) est un élément classé cancérigène groupe 1 par le CIRC. Le problème de sa toxicité est due au fait qu'il est toxique à très faible dose.

L'objectif de cette étude est de développer et d'optimiser une méthode d'analyse pour la détermination du Cd dans le sang, en utilisant un spectromètre d'absorption atomique PinAAcle 900H équipé d'un atomiseur de graphite avec chauffage transversal au niveau du laboratoire de recherche Toxicomed.

Nous avons étudié principalement trois paramètres critiques : la température de calcination et la température d'atomisation et effet du modificateur de matrice.

Après de multiples expériences ; le programme thermique optimum a été obtenu lorsque la pyrolyse a été réalisée à 550°C et l'atomisation à 1700°C sans utilisation de modificateur de matrice. La fonction d'étalonnage a été effectuée avec succès avec obtention d'une linéarité sur la gamme des concentrations considérées 0.997, et la mesure des blancs a permis de révéler une limite de détection de 0,18 µg/L, et une limite de quantification de 0.61 µg/L.

Nous pouvons conclure que l'application des différents critères d'optimisation a montré que la méthode utilisée possède de bonnes performances. Cependant il est nécessaire de continuer ces travaux et réaliser une validation analytique afin de démontrer que la technique possède les performances nécessaires pour répondre aux exigences réglementaires dans le domaine des analyses prévues.

Mots clés : Cadmium, SAA-ET, validation, optimisation, dosage, trace métal

## Abstracts

Trace analysis plays an important role in medical science, as is the case for the biomonitoring of toxic metal levels in occupational toxicology. Cadmium (Cd) is an element classified as carcinogenic group 1 by IARC. The problem with its toxicity is that it is toxic at very low doses.

The objective of this study is to develop and optimize an analytical method for the determination of Cd in blood, using a PinAAcle 900H atomic absorption spectrometer equipped with a graphite atomizer with transverse heating at the level of Toxicomed research laboratory. We have studied mainly three critical parameters: the calcination temperature and the atomization temperature and the effect of the matrix modifier.

After many experiments; the optimum thermal program was obtained when the pyrolysis was carried out at 550 ° C. and the atomization at 1700 ° C. without using a matrix modifier. The calibration function was successfully performed with a linearity on the range of concentrations considered 0.997, and the blank measurement revealed a detection limit of 0.18 µg / L and a limit of quantification of 0.61 µg / L.

We can conclude that the application of the different optimization criteria has shown that the method used has good performances. However, it is necessary to continue this work and carry out an analytical validation in order to demonstrate that the technique possesses the necessary performances to meet the regulatory requirements in the area of the analyzes envisaged.

## ملخص

يؤدي تحليل التتبع دورا هاما في العلوم الطبية، كما هو الحال بالنسبة للقياس البيولوجي لمستويات المعادن السامة في علم السموم المهني. الكاديوم (س د) هو عنصر مصنفة كمجموعة مسرطنة 1 من قبل إراك. والمشكلة في سميتها هي أنها سامة عند جرعات منخفضة جدا.

والهدف من هذه الدراسة هو تطوير وتحسين الطريقة التحليلية لتحديد الكاديوم في الدم، وذلك باستخدام مطياف الامتصاص الذري مجهزة رذاذ الجرافيت مع التدفئة عرضية على مستوى مختب أبحاث السمية.

لقد درسنا بشكل رئيسي ثلاث معالم حاسمة: درجة حرارة التكلين ودرجة حرارة الانحلال وتأثير معدل المصفوفة بعد العديد من التجارب. تم الحصول على البرنامج الحراري الأمثل عندما تم تنفيذ الانحلال الحراري في 550 درجة مئوية والانحلال عند 1700 درجة مئوية دون استخدام معدل مصفوفة. تم تنفيذ وظيفة المعايرة بنجاح مع خطية على مجموعة من التركيزات التي اعتبرت 0.997، وكشف قياس فارغة حد الكشف من 0.18 ميكروغرام / لتر وحد من التحديد الكمي من 0.61 ميكروغرام / لتر.

ويمكن أن نخلص إلى أن تطبيق معايير التحسين الأمثل قد أظهرت أن الطريقة المستخدمة لديها أداء جيد. ومع ذلك فإنه من الضروري مواصلة هذا العمل وإجراء التحقق من صحة التحليلي لإثبات أن التكنولوجيا لديها للأداء الذي تحتاج إلى تلبية المتطلبات التنظيمية في مجال التحليلات المقدمة.

