

**CHANGEMENT DANS LA TENEUR EN ZINC DANS LES
ORGANES DE LAPINS QUI ONT ÉTÉ EXPOSÉS À UNE
INTOXICATION CHRONIQUE PAR CERTAINS POISONS
MINÉRAUX (SATURNISME, FLUOROSE ET
MANGANISME)**

D. SOLDATOVIĆ, M. NEDELJKOVIĆ, G. FARAH et V. MATOVIĆ

Faculté de Pharmacie, Belgrade, Yougoslavie

RÉSUMÉ

Ces recherches ont confirmé nos résultats antérieurs, d'après lesquels les empoisonnements chroniques par les poisons minéraux ont une influence sur le métabolisme des éléments biologiques importants. Le changement de la teneur en zinc des organes se manifeste dans une plus ou moins grande mesure soit par une augmentation, soit par une diminution quantitative, ce qui se reflète sur les fonction de l'organisme.

Nos examens précédents sur l'influence de l'intoxication chronique par les poisons minéraux sur la variation de certains éléments d'importance biologique chez les êtres vivants, ont montré aussi bien des analogies que des différences dans le comportement de ces éléments pendant l'intoxication. Cette situation demande d'autres recherches qui permettront de prendre connaissance des changements qui se manifestent. Nos recherches ont porté, jusqu'à présent, sur l'influence du saturnisme, de la fluorose et du manganisme bien qu'on ne puisse s'arrêter à ces catégories d'intoxication chronique pour mieux pénétrer dans cette problématique.

Nos examens dans le cadre du métabolisme des oligoéléments dans le cas d'intoxication par des poisons minéraux, ont été réalisés en général, sur les lapins et les moutons, par voie buccale. Un des moments importants dans nos examens était le choix des doses toxique qui conduisent au saturnisme, à la fluorose et au manganisme. Nos examens effectués pendant plusieurs années, concernant les doses toxiques qui ont produit des symptômes d'empoisonnement nets, dans un intervalle de temps relativement court et permis une comparaison des mouvements des oligoéléments, ont montré que ces valeurs sont pour le plomb 10 mg/kg, pour les fluorures 20 mg/kg et pour le manganèse 50 mg/kg - par jour^{4,10,11}.

Comme phénomène commun dans le mouvement des éléments biogènes dans le cas d'intoxication chronique par les poisons minéraux, on peut indiquer,

d'après les expériences faites jusqu'à l'heure actuelle, une migration des oligoéléments vers les os dans lesquels ils se localisent. Nous sommes arrivés à cette conclusion en nous basant sur les résultats de nos travaux précédents qui ont été présentés au II Symposium international sur le déficit du magnésium en pathologie, Montréal 1976. Le zinc se comporte d'une manière analogue, il se dépose dans les os dans les mêmes conditions et c'est ce que nous exposons dans le présent travail.

Les différences dans le métabolisme sont également présentes, par exemple, surtout dans les muscles (une augmentation de la teneur en magnésium se montre dans les muscles dans le cas de manganisme ou de fluorose tandis que les variations ne sont pas significatives dans les cas de saturnisme). De même les changements dans le sérum sont différents – certains éléments biogènes montrent une tendance à diminuer dans le sérum (p. ex. fer, cuivre, cobalt, iode^{5,9}), dans le cas de saturnisme, tandis que la teneur des autres éléments augmente: magnésium dans le cas de manganisme et de fluorose^{3,6}.

Dans ce travail nous exposons les résultats de nos recherches concernant l'influence de saturnisme, de la fluorose et du manganisme sur le changement de la teneur en zinc dans les organes des animaux, ce qui a contribué à compléter nos travaux sur ce problème. Dans la littérature les données relatives à ce problème sont nombreuses. En dehors de notre travail⁸ nous avons trouvé les résultats de Seth et coll.⁷, concernant l'influence du plomb sur la teneur en zinc. Dans son travail, l'auteur n'a pas constaté de changement dans la teneur en zinc dans le foie, les reins et le cerveau.

MÉTHODES ET RÉSULTATS

Toutes les recherches décrites dans ce travail ont été réalisées avec des lapins qui avaient en moyenne un poids de 2,5 kg et étaient âgés de 2 ans et demi.

La détermination du zinc dans les organes a été réalisée avec les organes frais. Chaque organe a été fragmenté, homogénéisé et ensuite minéralisé (2 g d'organe et 0,2 g d'os). Pour la minéralisation, nous avons employé les acides HNO_3 et HClO_4 (5:1); ensuite nous avons dissous le résidu sec dans l'acide chlorhydrique (0,1 N) et dilué avec le même acide jusqu'à la concentration voulue. La détermination du Zn a été faite à l'aide de la spectrométrie atomique ("Unicam" AAS SP 90 Sér. 2 à la longueur d'onde de 213,9 nm). La courbe standard a été obtenue avec une solution des ions Zn dans une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans les limites 0,2–2 $\mu\text{g/ml}$.

Saturnisme

Les recherches sur l'influence de l'intoxication chronique par le plomb sur le changement de la concentration du Zn dans les organes ont été réalisées sur trois groupes d'animaux (chaque groupe étant de 8 lapins). Les animaux ont reçu quotidiennement, au cours de 45 jours, par voie orale, 10 mg/kg de plomb sous forme de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$. Un groupe d'animaux a été sacrifié après 15 jours, l'autre après 30 jours et le troisième après 45 jours.

La détermination des valeurs normales du Zn et du Pb a été effectuée chez huit animaux. La détermination du plomb a été réalisée de la même manière que pour le Zn, sauf que le résidu sec a été dissous dans l' HNO_3 à 2% et la détermination a été faite à la longueur d'onde de 217 nm.

Les résultats de ces recherches sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

TABLEAU 1

Teneur en plomb d'organes de lapins soumis à une intoxication chronique par une dose de 10 mg de plomb/kg.

Organes ($\mu\text{mol/kg}$)	Jours			
	0	15	30	45
Sang*	3,66	6,26	9,15	11,56
Muscles	4,82	9,64	11,56	13,01
Coeur	4,82	9,15	11,56	13,01
Cerveau	4,62	10,60	12,53	14,46
Poumons	4,72	10,60	13,01	14,46
Foie	5,30	19,28	28,92	37,11
Reins	6,02	25,54	41,45	58,80
Os	163,88	303,66	433,80	530,20

* $\mu\text{mol/l}$

TABLEAU 2

Changement de la teneur en zinc d'organes de lapins à l'influence d'une intoxication chronique par le plomb.

Organes ($\mu\text{mol/kg}$)		Jours			
		0	15	30	45
Sang*	\bar{X}	69,3	56,2	57,4	57,6
	S.D.	6,5	3,6	6,8	6,6
	t		4,69	3,35	3,34
Muscles	\bar{X}	161,1	153,5	156,5	156,5
	S.D.	15,2	13,6	19,7	19,7
	t		0,98	0,48	0,48
Coeur	\bar{X}	253,8	253,8	240,1	273,1
	S.D.	27,3	18,2	24,3	24,3
	t		0	0,99	1,20
Cerveau	\bar{X}	177,8	171,7	176,3	174,8
	S.D.	9,1	10,6	13,6	9,1
	t		1,15	0,24	0,61
Poumons	\bar{X}	234,0	193,0	188,4	185,4
	S.D.	21,2	16,7	27,3	16,7
	t		4,02	3,49	4,76
Foie	\bar{X}	422,5	372,4	348,0	334,4
	S.D.	45,6	50,1	68,4	36,4
	t		1,95	2,39	3,99
Reins	\bar{X}	436,2	398,2	389,1	389,1
	S.D.	25,8	47,1	27,3	33,4
	t		1,87	3,31	2,95
Os	\bar{X}	2638,7	2774,0	2888,0	3102,3
	S.D.	231,0	196,0	313,1	224,9
	t		1,18	1,69	3,80

* $\mu\text{mol/l}$. Les valeurs significatives, d'après le t-test, pour $P < 0,05$ sont les valeurs au-dessus de 2,14.

TABLEAU 3

Teneur en fluorures d'organes de lapins soumis à une intoxication chronique par une dose de 20 mg de fluorures/kg.

Organes ($\mu\text{mol/kg}$)	Jours						
	0	6	12	18	24	30	36
Sang*	18,1	73,1	141,9	163,4	191,6	227,5	283,8
Muscles	11,6	21,3	48,1	52,9	60,5	67,3	93,1
Coeur	11,4	20,7	47,5	52,1	59,7	67,8	95,9
Cerveau	10,2	22,3	24,8	27,4	33,2	38,1	42,4
Foie	8,4	17,8	35,5	39,2	45,1	47,4	57,1
Reins	11,5	92,3	104,7	133,9	191,3	239,0	269,3
Os*	7,6	59,2	108,2	154,8	184,6	230,4	284,9

* $\mu\text{mol/l}$; ** mmol/kg

TABLEAU 4

Changement de la teneur en zinc d'organes de lapins soumis à l'influence d'une intoxication chronique par les fluorures.

Organes ($\mu\text{mol/kg}$)		Jours						
		0	6	12	18	24	30	36
Sang*	\bar{X}	68,2	57,9	58,8	61,2	62,8	62,7	64,5
	S.D.	7,5	6,0	4,5	6,0	6,0	3,0	6,0
	t		2,87	2,86	1,95	1,50	1,85	1,04
Muscles	\bar{X}	160,5	214,5	187,5	196,5	183,0	180,0	174,0
	S.D.	27,0	18,0	16,5	15,0	18,0	22,5	27,0
	t		4,40	2,25	3,11	1,85	1,47	0,95
Coeur	\bar{X}	250,5	283,5	262,5	262,5	267,0	252,0	258,0
	S.D.	18,0	24,0	27,0	24,0	30,0	15,0	15,0
	t		2,90	0,97	1,05	1,25	0,16	0,83
Cerveau	\bar{X}	174,0	189,0	175,5	175,5	172,5	162,0	172,5
	S.D.	9,0	16,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
	t		2,12	0,34	0,34	0,69	1,96	0,69
Foie	\bar{X}	418,5	1186,5	690,0	667,5	595,5	556,5	540,0
	S.D.	31,5	79,5	28,5	30,0	48,0	51,0	54,0
	t		23,81	16,75	15,22	8,19	6,13	5,15
Reins	\bar{X}	432,0	409,5	354,0	343,5	328,5	336,0	316,5
	S.D.	42,0	37,5	42,0	46,5	52,5	42,0	46,5
	t		1,06	3,46	3,75	4,08	4,26	4,90
Os	\bar{X}	2608,5	3168,0	3028,5	2887,5	2859,0	2709,0	2709,0
	S.D.	249,0	300,0	276,0	297,0	309,0	186,0	210,0

* $\mu\text{mol/l}$

Les valeurs significatives, d'après le t-test, pour $P < 0,05$ sont les valeurs au-dessus de 2,14.

Fluorose

Ces recherches ont été réalisées sur six groupes d'animaux (chaque groupe étant de huit lapins). Les animaux ont reçu quotidiennement, au cours de 36 jours, par voie orale, 20 mg de fluorures/kg, sous forme de NaF. Un groupe d'animaux a été sacrifié tous les six jours.

La détermination de la valeur normale du Zn et des fluorures a été effectuée chez huit animaux. Pour la détermination des fluorures, nous avons tout d'abord minéralisé les organes en ajoutant du phosphate de calcium. Après la dessiccation à 130 °C, le matériel a été exposé à 600 °C et analysé ensuite d'après la méthode de Belcher, et coll.² et de Bäumler¹, par action de l'acide HClO₄ qui dégage de l'HF. Celui-ci est ensuite fixé sur la NaOH qui se trouve sous forme d'un film sur le couvercle de la cellule de diffusion. La réaction colorimétrique est obtenue en présence de nitrate de cérium et d'alizarine complexane quand le pH est de 4,3.

Les résultats de ces recherches sont présentés dans les tableaux 3 et 4.

Manganisme

En ce qui concerne les recherches sur l'influence du manganisme sur le changement de la concentration en Zn, elles ont été réalisées avec cinq groupes d'animaux (chaque groupe étant de huit animaux). Les animaux ont reçu quotidiennement pendant 150 jours 50 mg/kg de manganèse sous forme de chlorure par voie buccale. Tous les trente jours, un groupe d'animaux a été sacrifié.

TABLEAU 5
Teneur en manganèse d'organes de lapins soumis à une intoxication chronique par une dose de 50 mg de manganèse/kg.

Organes ($\mu\text{mol/kg}$)	Jours					
	0	30	60	90	120	150
Sérum*	0,95	3,67	5,50	6,46	8,63	10,95
Muscles	2,75	6,49	8,22	9,15	11,85	14,86
Coeur	5,46	9,19	11,83	14,60	16,44	19,12
Poumons	2,93	4,72	9,17	16,38	18,43	21,89
Cerveau	6,75	12,41	14,65	20,80	24,79	30,05
Foie	22,78	32,77	42,81	58,82	68,26	73,72
Reins	17,52	21,84	28,60	33,12	40,44	56,59
Os	109,56	136,86	163,98	210,21	229,68	252,98

* $\mu\text{mol/l}$

La détermination des valeurs normales pour le Zn et le Mn a également été réalisée chez huit animaux. La détermination du Mn a été effectuée comme pour le Zn mais à la longueur d'onde de 279,5 nm.

Les résultats de ces recherches sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

TABLEAU 6
 Changement de la teneur en zinc d'organes de lapins soumis à l'influence d'intoxication chronique par le manganèse.

Organes ($\mu\text{mol/kg}$)		Jours					
		0	30	60	90	120	150
Sérum*	\bar{X}	32,6	37,0	42,5	46,3	53,9	59,4
	S.D.	5,6	6,3	4,2	4,8	7,1	8,0
	t		1,38	3,82	4,73	6,36	7,33
Muscles	\bar{X}	168,7	183,9	164,1	150,4	148,9	133,7
	S.D.	18,2	15,2	18,2	15,2	13,6	18,2
	t		1,66	0,47	2,00	2,29	3,59
Coeur	\bar{X}	244,7	221,9	214,3	220,4	212,8	221,9
	S.D.	25,8	18,2	18,2	18,2	16,7	19,7
	t		1,90	2,53	2,05	2,74	2,59
Poumons	\bar{X}	234,0	214,3	203,6	200,6	190,0	183,9
	S.D.	16,7	18,2	12,1	12,1	15,2	25,8
	t		2,13	3,92	4,31	5,18	4,34
Cerveau	\bar{X}	182,4	168,7	162,6	159,6	-159,6	156,5
	S.D.	15,2	12,6	11,8	12,1	9,1	9,8
	t		1,08	2,70	3,12	3,40	3,77
Foie	\bar{X}	424,0	358,7	323,7	296,4	296,4	266,0
	S.D.	41,0	25,8	24,3	16,7	16,7	16,7
	t		3,56	5,38	7,64	7,64	9,45
Reins	\bar{X}	431,6	492,4	490,9	498,5	513,7	541,1
	S.D.	41,0	33,4	30,4	38,0	30,4	34,9
	t		3,03	3,07	3,16	4,25	5,37
Os	\bar{X}	2684,3	3009,6	3141,8	3201,1	3157,0	3280,1
	S.D.	121,6	114,0	98,8	136,8	101,8	117,0
	t		5,17	7,72	7,47	7,77	9,33

* $\mu\text{mol/l}$

Les valeurs significatives, d'après le t-test, pour $P < 0,05$ sont les valeurs au-dessus de 2,14.

DISCUSSION

Les résultats obtenus au cours de ces recherches montrent que dans le saturnisme, la fluorose et le manganisme se manifeste un changement dans le métabolisme du Zn.

Comme dans nos recherches précédentes relatives au métabolisme du magnésium pendant le même genre d'empoisonnement chronique, nous avons constaté, ici aussi, des changements notables dans la teneur en zinc dans la fluorose et le manganisme plus que dans le saturnisme, ce qui indique l'influence de l'espèce d'empoisonnement.

Dans le cas du saturnisme, on constate en premier lieu une diminution de la teneur en zinc dans les organes examinés sauf dans les os où il y a une augmentation significative. Une diminution significative du zinc a été constatée dans le sang, les poumons, le foie et les reins.

Le changement de la teneur en zinc dans le cas de la fluorose est plus prononcé dans la première phase d'empoisonnement de l'animal tandis que le changement dans le cas du manganisme est plus prononcé dans la phase finale.

Dans le cas de la fluorose, nous avons constaté une diminution significative du zinc dans le sang et dans les reins et une augmentation significative dans les muscles, le foie et les os.

L'empoisonnement chronique par le manganèse entraîne une diminution significative du zinc dans les poumons, le cerveau et le foie et une augmentation du zinc dans le sérum, les reins et les os.

Le changement de la teneur en zinc dans les os se signale par une augmentation de cet oligoélément qui se montre être un trait commun à tous les empoisonnements cités. Des changements importants se manifestant également dans le foie où dans le cas de saturnisme et de manganisme apparaît une diminution en zinc alors que dans la fluorose a lieu une augmentation.

Parmi les autres changements du contenu en zinc donnant des renseignements intéressants, nous pouvons citer ceux constatés dans le sang et le sérum. Dans le cas de saturnisme ou de fluorose, le zinc diminue tandis que dans le manganisme le contenu du zinc dans le sérum augmente.

REFERENCES

1. *Bäumler, J., Gling, E.* Bestimmung von Fluorid-ionen im Mikrogramm bereich. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg., **55** (1964) 250-264.
2. *Belcher, R., Leonard, M. A., West, T. S.* Submicro-methods for Analysis of Organic compounds. Part X-Determination of fluorine. J. Chem. Soc., (1959) 3577-3579.
3. *Farab, G.* Prilog toksikološkom i biohemijskom problemu manganizma. Disertacija, Univerzitet u Beogradu, 1977.
4. *Farab, G.* Prilog pitanju manganizma sa osvrtom na metode određivanja mangana u biološkom materijalu. Magisterijum, Univerzitet u Beogradu, 1973.
5. *Mokranjac, M. St., Soldatović, D.* Promene sadržaja gvožđa, bakra i kobalta u krvi životinja izloženih hroničnoj intoksikaciji olovom. Acta Pharm. Jugosl., **13** (1963) 43-50.
6. *Nedeljković, M.* Prilog toksikološkom i biohemijskom problemu fluorida. Disertacija, Univerzitet u Beogradu, 1975.
7. *Setb, T. D., Agarwal, L. N., Satija, N. K., Hasan, M. Z.* The effect of lead and cadmium on liver, kidney and brain levels of cadmium, lead, manganese and zinc, and in erythrocyte ALA-D activity in mice. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **16** (1976) 190-196.
8. *Soldatović, D., Bresjanac, M.* Promena sadržaja cinka u krvi životinja izloženih hroničnoj intoksikaciji olovom. Arh. Farm., **3** (1965) 161-164.
9. *Soldatović, D., Đurović, M., Petrović, Č.* Uticaj hronične intoksikacije olovom na promenu sadržaja joda u serumu životinja. Arh. Farm., **3** (1965) 151-154.
10. *Soldatović, D., Nedeljković, M., Kub, S.* Raspored fluorida u organima zečeva tokom hronične intoksikacije. Arh. Farm., **56** (1975) 419-426.
11. *Weidmann, S. M., Weatherel, J. A.* The effect of fluorine on the composition and calcification of bone. J. Pathol. Bacteriol., **78** (1959) 343-352.