



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de
l'Univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Toxicologie

Intitulé :

**Etude bibliographique sur La cytotoxicité
induit par les métaux lourds (le cadmium)**

Présenté par :

Baabouche Razika & Boudrouaz Assia

Soutenu devant le Jury :

Présidente :	Dr. BELALMI Nour Houda	Pr. U BBA
Encadrante :	Dr. MEBARKI Radia	MAB. U BBA
Examinatrice :	Dr. FERHATIA Amel	MAB. U BBA

Année Universitaire 2023/2024

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH Le tout Miséricordieux. L'unique, Le Puissant, Maître des cieux et de la terre pour nous avoir guidé, protégé, aidé et permis de mener à bien ce travail.

Nous vous remercions d'avoir enrichi cette étude par vos expertises et vos expériences respectives. Nous remercions également, Mme Mébarkí radia d'avoir dirigée notre mémoire au cours de sa réalisation avec beaucoup de patience. Votre rigueur scientifique, vos conseils et vos encouragements nous a permis de mener à bien ce travail.

Nous remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail, notamment : Mme Belalmi Nour El Houda (présidente), Mme Frahtia amel (Examinatrice),

Nous profitons de cette occasion pour remercier l'ensemble des Professeurs du Département de biologie, qui ont contribué à notre formation, et ainsi tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À ceux et celles qui m'ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans mon travail, je les remercie du fond du cœur.

MERCI

Dédicaces

*Je dédie mon travail À tous ceux qui ont été mon soutien et mon aide
dans la vie,*

*je dédie ce travail à moi-même, qui a toujours persévéré et lutté pour
en arriver là.*

*À ma mère, qui m'a donné la détermination, la volonté et l'amour et la
protection, et qui s'est toujours sacrifiée pour mon arrivée ici.*

*Je dédie ce travail à ma grand-mère, la bien-aimée de mon cœur, qui a
joué un
grand rôle dans mon arrivée ici avec ses prières et sa fatigue que je
n'oublierai pas.*

*J'ai aussi dédiée ce travail pour mes sœurs d'amour qu'elles ont
toujours été*

à mes côtés et m'ont donné la force Amîna et Khadija.

A mon père : Dihab

A ma copine et binôme ma chérie Razika.

A mes Bébés : Razane, Rayhane, et Ahmad.

A la plus proche de mon cœur : Ahlem.

A toutes la familles BOUDEROUAZ et BENMAKHLouFE..

Dédicaces

*Je dédie mon travail À tous ceux qui ont été mon soutien et mon aide
dans la vie,*

*je dédie ce travail à moi-même, qui a toujours persévéré et lutté pour
en arriver là.*

*À ma mère et mon père qui m'a donné la détermination, la volonté et
l'amour et la*

protection, et qui s'est toujours sacrifiée pour mon arrivée ici.

*J'ai aussi dédiée ce travail pour mes sœurs d'amour qu'elles ont
toujours été*

à mes côtés et m'ont donné la force manal et Khaoula.

A ma copine et binôme ma chérie Assia.

A tous mes amis proches

A toutes ma famille

Table de matières

Listes des figures

Listes d'abréviations.

Résumer

Introduction 1

I. les métaux lourds

I.1- Définition..... 3

I.2- Caractéristiques physico-chimiques des métaux lourds..... 3

I.3- Origine des métaux..... 3

I.3.1 Sources naturelles..... 4

I.3.2 Sources anthropiques..... 4

I.4- Classification biologique des métaux lourds 4

I.4.1 Les éléments traces essentiels..... 5

I.4.2 Les éléments traces non essentiels..... 5

I.5- Utilisation des métaux lourds..... 6

I.6- Contamination des écosystèmes par les métaux lourds..... 7

I.7- Biodisponibilité des métaux..... 7

I.8- Bioaccumulation des métaux lourds..... 8

I.9- Bioamplification des métaux lourds..... 8

I.10- la toxicité des métaux lourds
..... 8

II. Le cadmium

II.1. Le cadmium 10

II. 2.toxicocinitique de cadmium	10
II.2.1. Absorption	11
II.2.2. Distribution	11
II.2.3. Métabolisme	12
II.2.4. Excrétion	12
III. Mécanismes de toxicité du cadmium	
III.1 Stress oxydatif et production de radicaux libres.	13
III.2 Dysfonctionnement mitochondrial	14
IV. Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité induite par le cadmium	
IV.1.Interaction avec les protéines cellulaires	17
IV.2.Activation de la réponse inflammatoire	18
IV. 3.Induction de l'apoptose et de l'autophagie	19
V. Effets cytotoxiques du cadmium sur les organes cibles	
V.1. Toxicité hépatique	22
V.1.1.Dommages Hépatiques Causés par le Cadmium	22
V.2.Toxicité rénal	23
V. 3.Toxicité immunitaire	25
V.3.1.Impact du Cadmium sur le Système Immunitaire	26
V.3.2.Effets du Cadmium sur l'Immunité Adaptative	27
V. 4.Toxicité cardiovasculaires	28
V.4.1.Impact du Cadmium sur le Système Cardiovasculaire	28

V. 5.Toxicité	respiratoire	30
.....		
V.5.1.Impact du Cadmium sur le Système Respiratoire.....		30
V. 6.Toxicité sur le système de reproduction mal.....		32
.....		
V.6.1.Impact des Polluants Environnementaux comme le Cadmium.....		32
V.6.2.Mécanismes d'Action du Cadmium sur la Reproduction Masculine.....		32
VI. Conséquences pathologiques et maladies associées		
VI. 1.atteintes respiratoires.....		34
.....		
VI.2.Néphropathie Tubulaire Proximale.....		34
VI.3.Reprotoxicite :.....		35
VI.4.Effets cancérogènes.....		36
VI.5.Autre maladies :.....		36
VII. Évaluation des risques et stratégies de prévention		
VII. 1.Évaluation de exposition humaine au cadmium.....		37
.....		
VII.1.1.Spectrométrie de masse sur plasma à couplage inductif (ICP-MS).....		37
VII.1.2.Spectrométrie à émission optique sur plasma à couplage inductif (ICP-OES).....		37
VII.1.3.Dosage de la Protéine de Liaison au Rétinol (RBP) urinaire.....		38
VII.1.4.Spectrométrie d'absorption atomique (SAA).....		38
VII.2. Les normes de sécurité de cadmium dans l'air et l'eau		39
VII.3.Stratégies de réduction de exposition.....		40
VIII. Conclusion.....		
Référence bibliographique		
Liste de tableau		

Listes des figures :

Figure01 : tableau périodiques des éléments	5
Figure 02 : déférant espèces oxygènes activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production.....	13
Figure 03 : la morte autophagique de cellule par hépatotoxicité cadmium induit	21
Figure 04 : Mécanisme inflammatoire induit par l'activation des cellules Kupffer et les macrophages par l'intermédiaire des ROS induits par le Cd.....	22
Figure 05 : Toxicodynamique de la toxicité rénale induite par le Cd.....	25
Figure 06 : Bilan des effets du cadmium connus sur le système immunitaire.....	28

Listes d'abréviations :

17 β -HSD : 17-bêta hydroxy stéroïde déshydrogénase

3 β -HSD : 3-bêta-hydrostéroïde désydrégénase

Acétyl COA : Acétyl coenzyme A

ADN : acide désoxyribonucléique

Ag 2+ : l'ion d'argent

ANES : L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation

AP-1 : protéine activatrice 1

ARN : acide ribonucléique

As : arsenic

ATP : Adénosine triphosphate

BPCO : Branchopneumopathie chronique obstructive

Ca 2+ : calcium ionisé.

CAT : catalase

Cd : cadmium

Cd-GSH : cadmium-glutathion

Cd-MT : cadmium-métallothionéine

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

Cu : cuivre

Cu²⁺ : ion cuivre

CXC : caribbean examinations council.

Des cytokines IL-6 : Interleukine 6

DLCO : La capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EPA : L'agence de protection de l'environnement

Fe : fer

GPX : glutathion peroxydase

GSH : glutathion.

GSK-3 β : glycogène synthase kinase

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

Hg : mercure

Hg²⁺: les ions mercures

HMGB1: High Mobility Group Box 1

HSPs : Heat Shock Proteins

HSPs : les protéines de choc thermique

ICP-MS : la spectrométrie de masse sur plasma à couplage inductif

ICP-OES : Spectrométrie à émission optique sur plasma à couplage inductif

IL-1BETA : interleukine 1 bêta

IL-1 β : l'interleukine-1 β

IL-6 : l'interleukine-6

La voie ERK : la voie Ras- Raf- MEK-ERK

LC3 : microtubule- associated protein 1light chain 3 beta

LCD : les écrans à cristaux liquides

LDL : lipoprotéine de basse densité

Les cellules NK : cellules naturel killer

Lhcgr : Protéine recombinante Ag19259

LTCD4 : lymphocyte T CD4 +

LTCD8 : lymphocyte T CD8 +

MAPK : Mitogen- activated protein kinases

MCL : Niveau maximale de contamination

MT : métallothionéines

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogène

NF-κB : facteur nucléaire kappa B

NHMRC : Le conseil national de la santé et de la recherche médicale

Ni²⁺ : ion Nickel

NiCd : Nickel-cadmium

NiMH : Nickel-hydrure métallique

NOX-2 : NADPH oxydase 2

OH· : radical hydroxyle

OMS : L'organisation mondiale de la santé

P : Protéine

P45011A1 : Cytochrome P450

PBMCs : cellules mononucléaires du sang périphérique

PBMCs : les cellules mononucléaires périphériques

PKC : protéine kinase C

RBP : Dosage de la liaison au rétinol urinaire

RMN : la résonance magnétique nucléaire

ROS : espèces réactives de l'oxygène

SAA : Dosage d'absorption atomique

Se : sélénium

Signalisation MAPK : Mitogen-activated protein kinase.

SIRT3 : Sirtuine 3

SMR : taux de mortalité standardisé

SOD2 : superoxyde dismutase 2

TNF α : nécrose tumorale alpha

UE : Unité européenne

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

ZIP8 : le zinc transporteur

Zn $^{2+}$: ion zinc

Zn : zinc

Résumé :

Les métaux sont des éléments chimiques présents naturellement dans notre environnement et largement utilisés dans de nombreux secteurs industriels tels que l'aérospatial, la cosmétologie et l'industrie pharmaceutique. Cependant, des études ont montré que ces métaux peuvent être à l'origine de diverses pathologies, bien que la comparaison de leurs effets et mécanismes d'action soit souvent complexe en raison de la diversité des études menées.

Cette étude se concentre spécifiquement sur le cadmium, considéré comme l'un des métaux les plus dangereux et toxiques. Nous avons montré son impact sur les fonctions biologiques et la viabilité cellulaire. Nos résultats ont révélé que le cadmium, une fois introduit dans le corps humain par différentes voies d'exposition, entraîne un dysfonctionnement significatif des fonctions cellulaires.

Plus précisément, nous avons trouvé que le cadmium perturbe le fonctionnement normal des cellules, ce qui peut entraîner de nombreuses maladies chroniques et aiguës. Il peut notamment causer des dommages au foie, aux reins et aux poumons. Ces résultats soulignent l'importance de mieux comprendre les effets des métaux lourds sur le corps humain afin de mieux prévenir et traiter les maladies associées à leur exposition.

تلخيص

ة نداعملا يه رصانع ةينايميك ةدوجوم عيبط القطاعاتي من العديد في واسع نطاق على وتستخدم بينتنا في ا الصناعية ت لثم ءاضفلا ليمجتلاو تاعانصلاو ةيناودلا. عمو، كلذ ترهظأ تاساردلا نأ هذه نداعملا دق نوكت بس اب يف عومجم ةعونتم نم، ضارملا بلع مغرلا نم نأ قترقم اهتاريئات تايلآو اهلمع لاغ اب بسم معقدة تكون الدراسات تنوع ابب المنجزة

هذه ةساردلا لكشب صاخ بلع، مويماكلا يذلا ربتغي ادحاو نم رطخأ نداعملا ةماسلا. ترهظأ انجناتن هريئات على فناظولا ةيجولوبيلا ةيلباقو ايلاخلا ءاقبل. تفشك انجناتن نأ، مويماكلا امدنع لخدني بلا مسج ناسنلا ع مختلف بر زمرت قرط، ضرعتلا ببسي ابارطضا ارييك يف فناظو ايلاخلا، ديدحتلاب اندجو نأ مويماكلا لطعي فناظولا يبطللا للخلايا، عية نع الأ من العديد إلى يؤدي أن يمكن ضارمما ةداحلا ةتمزملو. نكمي نأ ببسي اصوصخ ارارضاً يف دبكلا نلكلاو لم الإنسان جسم على الثقيلة المعادن لتأثيرات أفضل فهم أهمية على الضوء النتائج هذه تسلط. والرنتين ومعالجة أفضل بشكل بتعرضها المرتبطة الأمراض

Abstract:

Metals are chemical elements naturally present in our environment and widely used in various industrial sectors such as aerospace, cosmetology, and pharmaceuticals. However, studies have shown that these metals can be the cause of various diseases, although comparing their effects and mechanisms of action is often complex due to the diversity of studies conducted.

This study specifically focuses on cadmium, considered one of the most dangerous and toxic metals. Our results have shown its impact on biological functions and cell viability. We found that cadmium, once introduced into the human body through various exposure routes, significantly disrupts cellular functions. Specifically, we found that cadmium disrupts normal cell functions, which can lead to numerous chronic and acute diseases. It can notably cause damage to the liver, kidneys, and lungs. These findings underscore the importance of better understanding the effects of heavy metals on the human body to better prevent and treat diseases associated with their exposure.

Introduction :

Introduction

La toxicologie est une discipline scientifique multidisciplinaire qui examine les effets néfastes des substances chimiques sur les organismes vivants et les mécanismes sous-jacents à ces effets. Son objectif principal est d'évaluer les risques pour la santé humaine et l'environnement associés à l'exposition à diverses substances, de déterminer les doses sûres d'exposition et de développer des stratégies pour prévenir et traiter les intoxications. La toxicologie couvre l'étude de substances naturelles et synthétiques, de médicaments, de produits chimiques industriels, de polluants environnementaux et d'autres agents potentiellement toxiques (**Klaassen et al., 2013**). Elle repose sur des principes de biochimie, de physiologie, de pharmacologie, de biologie cellulaire et moléculaire, ainsi que sur des méthodes expérimentales et analytiques avancées pour évaluer les risques et protéger la santé publique (**Casarett & Doull's, 2018**).

La toxicité est la capacité d'une substance chimique à causer des dommages à un organisme vivant. Elle dépend de plusieurs facteurs, notamment la dose, la durée et la fréquence d'exposition, ainsi que la voie d'exposition (orale, inhalation, cutanée). Les effets toxiques peuvent être immédiats ou différés, aigus ou chroniques, et peuvent affecter différents organes et systèmes biologiques. La toxicité est généralement évaluée par des études expérimentales sur des animaux de laboratoire, des cultures cellulaires ou des modèles informatiques. Ces études permettent de déterminer plusieurs paramètres clés (**Klaassen et al., 2013**). La toxicité peut être classée en plusieurs types en fonction de la nature des effets toxiques : la toxicité aiguë, qui concerne les effets immédiats ou à court terme après une exposition unique ou brève à une substance toxique, et la toxicité chronique, qui concerne les effets à long terme résultant d'expositions répétées ou prolongées à de faibles doses d'une substance toxique. Il y a aussi la toxicité subaiguë et subchronique, qui concerne des effets intermédiaires entre la toxicité aiguë et chronique, souvent observés après des expositions répétées sur une période de quelques semaines à quelques mois (**Casarett & Doull's, 2018 ; Tchounwou et al., 2014**).

Les mécanismes d'action des substances toxiques varient considérablement. Certaines substances peuvent interagir directement avec l'ADN, provoquant des mutations et des cancers. D'autres peuvent perturber les fonctions enzymatiques, provoquer un stress oxydatif ou interférer avec les signaux cellulaires (**Klaassen et al., 2013; Jaishankar et al., 2014**).

Il existe une relation entre la toxicité et la cytotoxicité. La toxicité se produit au niveau des organes, tandis que la cytotoxicité désigne la capacité d'une substance à endommager ou à tuer les cellules. Elle est évaluée par des tests *in vitro*, où des cultures cellulaires sont exposées à la substance testée, et les effets sont mesurés en termes de viabilité cellulaire, apoptose (mort cellulaire programmée), nécrose (mort cellulaire non programmée) et perturbations des fonctions cellulaires. La cytotoxicité est un indicateur clé pour déterminer la toxicité d'une

substance au niveau cellulaire, fournissant des informations essentielles sur les mécanismes par lesquels une substance peut causer des dommages biologiques (**Casarett &**

Doull's, 2018; Wang et al., 2019). Parmi les produits chimiques les plus connus pour provoquer la cytotoxicité, les métaux lourds occupent une place prépondérante en raison de leur capacité à causer des dommages cellulaires significatifs (**Seigneur, 2018**).

Les métaux lourds les plus couramment associés à la cytotoxicité sont : le plomb, le cadmium, l'arsenic et le mercure. Le cadmium est particulièrement préoccupant en raison de sa capacité à s'accumuler dans les organismes vivants et de sa cytotoxicité élevée. Il est rejeté dans l'environnement principalement par les activités industrielles et peut être absorbé par les humains via l'ingestion d'aliments contaminés ou l'inhalation de fumée de cigarette (**Aarhus, 2012; Godt et al., 2006**).

Cette synthèse bibliographique a pour objectif principal de fournir une compréhension approfondie des risques et des impacts de l'exposition aux métaux lourds, en mettant un accent particulier sur le cadmium. Les points principaux sur lesquels se base cette étude sont les suivants :

- Synthétiser les connaissances actuelles sur la définition et les caractéristiques physicochimiques des métaux lourds, en mettant l'accent sur le cadmium.
- Analyser l'impact des métaux lourds sur les écosystèmes.
- Évaluer les mécanismes de toxicité spécifiques du cadmium.
- Investiguer les effets cytotoxiques du cadmium sur différents organes cibles humains.
- Examiner les atteintes associées au cadmium.
- Évaluer les risques liés à l'exposition humaine au cadmium et proposer des stratégies de prévention efficaces pour réduire cette exposition.

Synthèse bibliographique

Les métaux lourds

I.1. Définition :

Les métaux lourds sont des éléments métalliques et métalloïdes présents naturellement dans l'environnement, caractérisés par une densité supérieure à 5 g/cm³ (5000 kg/m³) et des masses atomiques variant généralement entre 50 et 200. Ces éléments incluent des métaux comme le zinc (Zn), le fer (Fe), l'arsenic (As), le cadmium (Cd) et le mercure (Hg), parmi d'autres. Certains de ces métaux, tels que le cuivre (Cu) et le zinc (Zn), sont essentiels en petites quantités pour les fonctions biologiques normales mais deviennent toxiques à des concentrations plus élevées. D'autres, tels que le sélénium (Se), le cadmium (Cd) et le mercure (Hg), sont toxiques même à de faibles concentrations (**Barakat, 2011**). La contamination par les métaux lourds affecte tous les compartiments environnementaux, y compris l'atmosphère, la lithosphère et les milieux aquatiques, soulignant l'importance des mesures de contrôle et de réduction des émissions pour protéger l'environnement et la santé humaine (**Aarhus, 2012**). La toxicité des métaux lourds dépend non seulement de leur concentration mais aussi de leur forme chimique. Par exemple, le mercure peut exister sous forme inorganique, moins toxique, ou sous forme de méthyl mercure, extrêmement toxique et bioaccumulatif (**An et al., 2001**)

I.2. Les caractéristiques physico-chimiques des métaux lourds :

Les métaux lourds se forment naturellement dans notre environnement et peuvent interagir avec des groupes fonctionnels. On les trouve en petites quantités dans les organismes vivants, certains étant essentiels au fonctionnement biologique à de faibles niveaux. Cependant, à des niveaux élevés, ils deviennent toxiques (**Allway, 1968**).

Les caractéristiques de ces composés sont variées. Par exemple, l'oxyde de cadmium est presque insoluble dans l'eau, tandis que les composés comme le chlorure, le nitrate et le sulfate sont très solubles dans l'eau, les acides dilués et les solvants organiques (**Baptiste, 2007**).

Les métaux lourds ont la capacité de céder un ou plusieurs électrons en raison de leur caractère électropositif, ce qui leur permet de former des cations de charge variable, tout comme d'autres éléments (**Behrouz, 1995**).

I.3. L'origine des métaux lourds :

Les métaux lourds sont présents dans notre système environnemental, pouvant être d'origine naturelle ou anthropique (**Muschits, 2017**).

I.3.1. L'origine naturelle : Dans les écosystèmes non perturbés, la principale source de métaux lourds provient de processus pédogéochimiques (**Peterson, 1995; Adriano, 2001**), issus de minerais présents naturellement à l'état de trace (**Alloway et Steinnes, 2009**). L'origine naturelle résulte de la dégradation et de l'altération des roches mères, conduisant à la formation de dépôts sédimentaires (**Sposite, 1998**), des précipitations géochimiques des sources d'eau, de l'activité volcanique, des bactéries et des embruns marins (**Baize et Sterckeman, 2005**). Ces métaux, résultant de l'évaluation géologique

et pédologique, excluant tout apport d'origine anthropique, se diffusent vers l'atmosphère lors de processus naturels (Baize et Tercé, 2010).

I.3.2. L'origine anthropique : L'activité humaine a largement contribué à l'enrichissement des sols en éléments de trace métallique, principalement via l'agriculture avec l'utilisation de pesticides et d'autres produits, qui peuvent également contaminer les êtres humains (Franklin et al., 2015), ainsi que par les activités industrielles (Muschits, 2017). Les métaux provenant des apports anthropiques se présentent sous des formes chimiques réactives et présentent un risque plus élevé que les métaux d'origine naturelle, qui se trouvent sous des formes inertes (McKenzie, 2012).

I.4. La classification biologique des métaux lourds :

La classification des métaux lourds peut être définie selon deux critères principaux : la position dans le tableau périodique et l'importance biologique.

I.4.1. Selon le tableau périodique : Le tableau périodique de Mendeleïev désigne les éléments de densité supérieure à 5 g/cm³ et de numéro atomique élevé comme les métaux lourds, susceptibles de présenter un danger dans notre environnement (Seladosis). Certains éléments, situés entre le cuivre et le plomb, ainsi que ceux de la 4ème période de la classification périodique, sont parfois classés parmi les métaux lourds en raison de la toxicité de certains de leurs composés (Johnson, A et al. 2019).

TABLEAU PÉRIODIQUE DES ÉLÉMENTS

1 H																	2 He																																																												
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne																																																												
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar																																																												
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr																																																												
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe																																																												
55 Cs	56 Ba	57-71 -	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn																																																												
87 Fr	88 Ra	89-103 -	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo																																																												
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>57</td><td>58</td><td>59</td><td>60</td><td>61</td><td>62</td><td>63</td><td>64</td><td>65</td><td>66</td><td>67</td><td>68</td><td>69</td><td>70</td><td>71</td> </tr> <tr> <td>La</td><td>Ce</td><td>Pr</td><td>Nd</td><td>Pm</td><td>Sm</td><td>Eu</td><td>Gd</td><td>Tb</td><td>Dy</td><td>Ho</td><td>Er</td><td>Tm</td><td>Yb</td><td>Lu</td> </tr> <tr> <td>89</td><td>90</td><td>91</td><td>92</td><td>93</td><td>94</td><td>95</td><td>96</td><td>97</td><td>98</td><td>99</td><td>100</td><td>101</td><td>102</td><td>103</td> </tr> <tr> <td>Ac</td><td>Th</td><td>Pa</td><td>U</td><td>Np</td><td>Pu</td><td>Am</td><td>Cm</td><td>Bk</td><td>Cf</td><td>Es</td><td>Fm</td><td>Md</td><td>No</td><td>Lr</td> </tr> </table>																		57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71																																																															
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu																																																															
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103																																																															
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																																															

Figure 01 : tableau périodiques des éléments

Ce tableau périodique est divisé en trois classes :

Classe A : composée d'éléments ayant une affinité pour les ligands contenant des atomes d'oxygène.

Classe B : regroupant des éléments ayant une affinité pour les ligands contenant des atomes d'azote et de soufre.

Classe C : comprenant les éléments ayant une affinité à la fois pour l'oxygène, l'azote et le soufre, également appelée classe intermédiaire.

Les métaux lourds les plus souvent impliqués dans la pollution sont ceux des classes C et B, tels que Hg^{2+} , Ag^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , etc. **I.4.2. Selon l'importance biologique :**

Les métaux lourds essentiels, présents en faible proportion dans les tissus biologiques, sont indispensables à de nombreux processus cellulaires. Par exemple, le zinc joue un rôle crucial dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines (**Adriano, 2001**). Lorsque leur concentration dépasse un certain seuil, ces métaux deviennent toxiques, comme le cuivre, le nickel, le zinc et le fer (**Kabata-Pendias et al., 2001**). Le cuivre en excès, par exemple, peut entraîner des dommages physiologiques chez les humains, les animaux, ainsi que dans les cultures, liés à une absorption excessive et causante des dommages au foie et aux reins.

En revanche, les métaux lourds toxiques n'ont pas de fonction métabolique et peuvent être polluants même à faible dose, provoquant des effets toxiques chez les êtres vivants (**Baker et Walker, 1989**). Ils ont un seuil de concentration bas pour devenir toxiques et leur toxicité est exacerbée par la bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire (**Aranguren, 2008**).

I.5. L'utilisation des métaux lourds :

Les métaux lourds sont largement utilisés dans divers domaines, notamment :

- **Dans le domaine de la médecine nucléaire** : les métaux lourds sont utilisés dans la fabrication de médicaments radio pharmaceutiques. Ces éléments radioactifs sont utilisés à des fins diagnostiques pour détecter les maladies dans les hôpitaux. Par exemple, le technétium-99m est souvent utilisé dans les scintigraphies pour l'imagerie médicale (**Smith et al., 2018**).
- **En agriculture** : les métaux lourds sont utilisés dans la fabrication de pesticides et d'herbicides pour lutter contre les mauvaises herbes et les parasites. Certains métaux lourds couramment utilisés en agriculture comprennent le cadmium, le plomb, le mercure et l'arsenic sous forme inorganique. Ces produits sont également utilisés dans divers autres secteurs tels que les textiles, la verrerie, les produits dentaires et cosmétiques (**Boukatak, 2009**).
- **Dans l'industrie des batteries** : Les métaux lourds tels que le plomb, le cadmium et le nickel sont largement utilisés dans la fabrication de batteries. Par exemple, le plomb est utilisé dans les batteries au plomb-acide, tandis que le cadmium est utilisé dans les batteries nickel-cadmium (NiCd) et le nickel dans les batteries nickel-hydrure métallique (NiMH) (**Khalifa et al., 2016**).
- **En électronique** : Les métaux lourds sont utilisés dans la fabrication de composants électroniques tels que les contacts électriques, les circuits imprimés et les

semiconducteurs. Par exemple, le plomb est utilisé dans les soudures électroniques, le cadmium dans les écrans à cristaux liquides (LCD) et le mercure dans les interrupteurs à mercure (**Dong et al., 2018**).

- **En peinture et revêtements** : Certains métaux lourds sont utilisés comme pigments dans les peintures et les revêtements pour fournir des couleurs et des propriétés spécifiques. Par exemple, le plomb est utilisé dans les peintures à base de plomb pour sa résistance à la corrosion et ses propriétés de pigmentation (**Jones et al., 2017**).

I.6. La contamination de l'écosystème par les métaux lourds :

La contamination de l'écosystème par les métaux lourds constitue une préoccupation majeure en raison de ses impacts dévastateurs sur l'environnement et la santé humaine (**Sarkar et al., 2018; Ma et al., 2020**). Cette contamination est souvent le résultat des activités industrielles, minières, agricoles et urbaines qui libèrent des métaux lourds dans l'environnement sous forme de déchets et de polluants. Les principaux métaux lourds impliqués dans la contamination environnementale comprennent le plomb, le mercure, le cadmium, l'arsenic, entre autres. Ces métaux ont la capacité de persister dans l'environnement pendant de longues périodes et de s'accumuler dans les sols, les sédiments des cours d'eau et les tissus des organismes vivants.

La contamination des écosystèmes par les métaux lourds peut avoir des conséquences graves. Elle perturbe les cycles biogéochimiques naturels, altère la structure et la fonction des communautés biologiques, et entraîne des phénomènes de bioaccumulation et de biomagnification dans les chaînes alimentaires, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations de métaux toxiques dans les prédateurs supérieurs (**Smith, 2018**). De plus, ces métaux peuvent être toxiques pour les organismes vivants à des niveaux élevés, affectant ainsi la biodiversité et la santé des écosystèmes.

Sur le plan de la santé humaine, l'exposition aux métaux lourds présente également des risques significatifs. Ces métaux peuvent contaminer les ressources en eau potable et les cultures alimentaires, entraînant une exposition humaine directe. Des études ont montré que l'exposition chronique aux métaux lourds peut causer une variété de problèmes de santé, notamment des troubles neurologiques, des maladies rénales et hépatiques, des anomalies du développement chez les enfants, et même des cancers (**Chen et al, 2021**). **I.7. La biodisponibilité des métaux lourds dans les écosystèmes :**

La biodisponibilité des métaux lourds se réfère à la quantité de ces métaux qui est disponible pour être absorbée et utilisée par les organismes vivants dans un environnement donné. Elle dépend de facteurs tels que la forme chimique du métal, les caractéristiques du sol ou de l'eau, le pH, la température et la présence d'autres substances chimiques.

Par exemple, une étude réalisée par **Smith et al. (2018)** a examiné la biodisponibilité du mercure dans les sols contaminés autour d'une usine de traitement du minerai. Les résultats ont montré que la biodisponibilité du mercure était significativement plus élevée dans les sols acides que dans les sols neutres ou alcalins.

I.8. La bioaccumulation des métaux lourds dans les écosystèmes :

La bioaccumulation des métaux lourds se produit lorsque les organismes vivants absorbent ces métaux à partir de leur environnement à des taux plus rapides qu'ils ne peuvent les éliminer. Les métaux absorbés s'accumulent dans les tissus des organismes au fil du temps, ce qui peut entraîner des effets toxiques à des niveaux élevés.

Par exemple, une étude menée par **Johnson et al. (2020)** a examiné la bioaccumulation du plomb chez les moules d'eau douce vivant dans un environnement contaminé par les déchets industriels. Les résultats ont montré une augmentation significative des concentrations de plomb dans les tissus des moules au fil du temps, ce qui a eu des implications importantes pour la santé des organismes et des écosystèmes.

I.9. Bioamplification des métaux lourds dans les écosystèmes :

La bioamplification des métaux lourds se produit lorsque les concentrations de ces métaux augmentent à chaque niveau trophique de la chaîne alimentaire. Cela se produit lorsque les prédateurs consomment des proies contaminées par des métaux lourds, puis accumulent ces métaux dans leurs propres tissus à des concentrations plus élevées.

Par exemple, une étude menée par **Garcia et al. (2019)** a examiné la bioamplification du mercure dans une chaîne alimentaire aquatique comprenant des plantes aquatiques, des invertébrés et des poissons. Les résultats ont montré une augmentation progressive des concentrations de mercure à chaque niveau trophique, ce qui a eu des conséquences néfastes sur la santé des poissons prédateurs et des consommateurs humains. **I.10. La toxicité des métaux lourds :**

Les métaux lourds constituent une préoccupation majeure en raison de leur omniprésence dans l'environnement et de leur capacité à induire des effets néfastes sur la santé humaine. Leur présence dans diverses sources telles que les aliments, l'eau potable et l'air soulève des inquiétudes quant à leur toxicité potentielle (**Haque et al., 2003**).

Ces métaux ont la particularité de s'accumuler progressivement dans les tissus biologiques, en particulier dans les organes vitaux tels que le foie, les reins et le cerveau, augmentant ainsi les risques pour la santé humaine (**Mocre et al., 2002**). Leur incapacité à être dégradés dans le corps signifie qu'ils peuvent persister pendant de longues périodes, augmentant ainsi le potentiel de dommages à long terme.

L'exposition aiguë aux métaux lourds peut entraîner une gamme de symptômes désagréables tels que des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées (**Youcef & Hakim, 2017**). Cependant, ce sont les effets de l'exposition chronique qui posent le plus grand danger pour la santé humaine, avec des implications graves telles que des maladies rénales, des troubles neurologiques et des cancers.

Parmi les métaux lourds les plus préoccupants, le cadmium occupe une place particulière en raison de sa toxicité significative (**Smith, Brown & Johnson, 2018**). Sa présence dans l'environnement, en particulier dans les sols contaminés et les aliments, est associée à une augmentation des risques pour la santé humaine, notamment des dommages aux reins, aux poumons et au système cardiovasculaire.

II. Le Cadmium

II.1. Présentation du Cadmium

Le cadmium, un élément chimique rare dans la croûte terrestre avec une concentration moyenne de 0,15 g/tonne, a été découvert en 1817. Il présente une grande résistance à l'oxydation et est principalement associé aux minerais de zinc et de plomb. Son introduction dans l'atmosphère et les eaux superficielles est principalement due aux activités humaines.

Bien que le cadmium ne soit pas essentiel pour les organismes, il est toxique pour l'homme à des doses très faibles, environ 100 µg/jour. Sa toxicité est accrue par sa capacité de bioaccumulation : une fois absorbé, il s'accumule dans les tissus et les organes, en particulier dans le foie et les reins, provoquant des troubles digestifs, des atteintes rénales, de l'hypertension artérielle et des altérations osseuses (**Godt et al., 2006; Satarug et al., 2010**).

Du point de vue écologique, le cadmium est très toxique pour les organismes supérieurs et les algues à des concentrations de 0,1 mg/l. En revanche, les bactéries y sont beaucoup moins sensibles, ce qui leur permet d'accumuler des doses importantes de cadmium. Comme les bactéries constituent un des premiers maillons de la chaîne alimentaire, elles peuvent devenir toxiques pour la faune supérieure qui les consomme (**Jarup & Akesson, 2009; Genchi et al., 2020**).

Cette situation souligne la nécessité de contrôler et de limiter l'exposition au cadmium dans l'environnement pour protéger la santé humaine et préserver les écosystèmes. Le cadmium est en effet un métal lourd aux propriétés physiques spécifiques, telles que sa couleur bleutée, sa mollesse et sa malléabilité. Il est également connu pour sa résistance à l'oxydation et sa bonne conductivité électrique. À l'état naturel, le cadmium peut être présent sous deux formes d'oxydation, principalement à l'état +2. Dans les milieux aquatiques, le cadmium peut se présenter sous différentes formes, y compris des composés solubles, des matières colloïdales et des matières en suspension (**Baize D et al ., 1999 ; Holleman, A.F et al .,1985**)

II.2. La Toxicocinétique du Cadmium

La toxicocinétique du cadmium fait référence à la manière dont cet élément est absorbé, distribué, métabolisé et excrété dans l'organisme.

II.2.1. Absorption

Le cadmium est principalement absorbé par voie digestive, mais peut également l'être par inhalation et, dans une moindre mesure, par la peau (**Nordberg et al .,2018**). L'exposition par voie orale est principalement associée aux aliments et à l'eau contaminée par le cadmium, qui se trouve principalement dans les légumes, les céréales, le blé et le riz. Des études montrent que les concentrations de cadmium dans le riz peuvent varier en fonction de la région de culture, avec des niveaux particulièrement élevés dans certaines régions d'Asie (**Watanabe et al., 2014**). Une fois dans le corps, le cadmium est transporté par la métallothionéine, une protéine riche en cystéine, vers les tissus cibles tels que les reins et le foie. En plus de l'exposition alimentaire, les travailleurs de la métallurgie du zinc, de la production de pigments et de la fabrication d'accumulateurs sont susceptibles d'être exposés au cadmium par inhalation de fumées ou de poussières industrielles. Par exemple, une étude menée dans une usine de fabrication de batteries a montré des niveaux élevés de cadmium dans l'air ambiant et des concentrations élevées de Cd dans l'urine des travailleurs (**Kjellström, 2010**). De plus, le tabac est une source significative de cadmium, les fumeurs inhalant de petites quantités de Cd à chaque bouffée (**Bernard, 2008**).

II.2.2. Distribution

Le cadmium se distribue principalement dans les reins, le foie et les os. Il a une forte affinité pour la protéine métallothionéine, qui joue un rôle clé dans sa distribution et sa biodisponibilité.

- **Foie :** Le foie reflète la charge totale de Cd dans l'organisme. La pénétration intracellulaire des ions Cd se fait par les canaux calciques, et il y a un phénomène de saturation dans le foie. Des études montrent que le cadmium peut provoquer des lésions hépatiques à des concentrations élevées (**Shimbo et al., 2000**).
- **Reins :** Le cortex rénal concentre le Cd, son accumulation est continue jusqu'à 50 ans, puis les concentrations diminuent en raison des lésions rénales. Pour des concentrations de Cd supérieures à 200 mg, les reins semblent accumuler 15 fois plus

de Cd que le foie. Des recherches indiquent que l'exposition chronique au Cd peut entraîner des néphropathies (**Satarug et al., 2000**).

- **Placenta** : Le Cd traverse la barrière placentaire chez les animaux et se retrouve dans le fœtus, mais en faible concentration dans le lait maternel (**Waalkes, MP, 2019**).

II.2.3. Métabolisme

Le métabolisme du cadmium est complexe et implique plusieurs voies, notamment la méthylation et la conjugaison avec le glutathion. La méthylation peut augmenter la toxicité du cadmium en facilitant son accumulation dans les tissus. Des études montrent que cette voie métabolique peut jouer un rôle dans la carcinogenèse induite par le cadmium (**Friberg et al., 2011**). Par ailleurs, le glutathion, un tripeptide antioxydant, joue un rôle crucial dans la détoxification du cadmium en formant des complexes avec celui-ci, qui peuvent ensuite être excrétés par les reins. Les recherches indiquent que les niveaux de glutathion peuvent influencer la susceptibilité aux dommages causés par le cadmium (**Klaassen et al., 2010**). Ces processus métaboliques, en dépit de leurs rôles protecteurs, peuvent conduire à la formation de composés toxiques, augmentant ainsi la toxicité globale du cadmium dans l'organisme (**Aoshima et Kasuya, 2020**).

II.2.4. Excrétion

Le cadmium est principalement excrété par les reins, mais une petite quantité peut également être excrétée par les selles.

Excrétion rénale : L'excrétion rénale du cadmium peut être affectée par divers facteurs, notamment l'âge, le sexe et les maladies rénales. Des études montrent que l'excrétion urinaire de Cd est un indicateur fiable de l'exposition cumulée (**Akerstrom et al., 2013**).

Excrétion fécale : Le Cd excrété par voie biliaire et pancréatique est en majeure partie réabsorbé par le tube digestif (cycle entéro-hépatique), processus accentué chez les fumeurs (**Berglund et al., 2015**).

Autres voies : Le Cd peut aussi être éliminé en très faibles concentrations par la salive et la sueur (**Jarup et Akesson, 2018**). Des études ont montré que ces voies d'excrétion sont négligeables par rapport à l'excrétion rénale et fécale (**Johri et al., 2010**).

III. Mécanismes de toxicité du cadmium III.1.

Le stress oxydatif et la production des radicaux libres :

Le stress oxydatif est un processus biologique qui résulte d'un déséquilibre entre les niveaux d'antioxydants et de pro-oxydants cellulaires, incluant les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et d'azote (ERA) (Luczajet et al., 2017).

Les ROS, principalement des radicaux libres, sont des atomes ou des molécules instables et hautement réactifs, dotés d'un ou plusieurs électrons célibataires sur leur orbite externe. Généralement produits lors du métabolisme cellulaire aérobie, ils peuvent, en cas de stress oxydatif, interagir avec d'autres molécules pour stabiliser leur configuration, agissant alors comme des oxydants ou des réducteurs. Cette réaction peut altérer les cellules, les acides nucléiques, les protéines et les lipides, contribuant à des processus pathologiques tels que la mort cellulaire non programmée et le cancer (poprac et al., 2017).

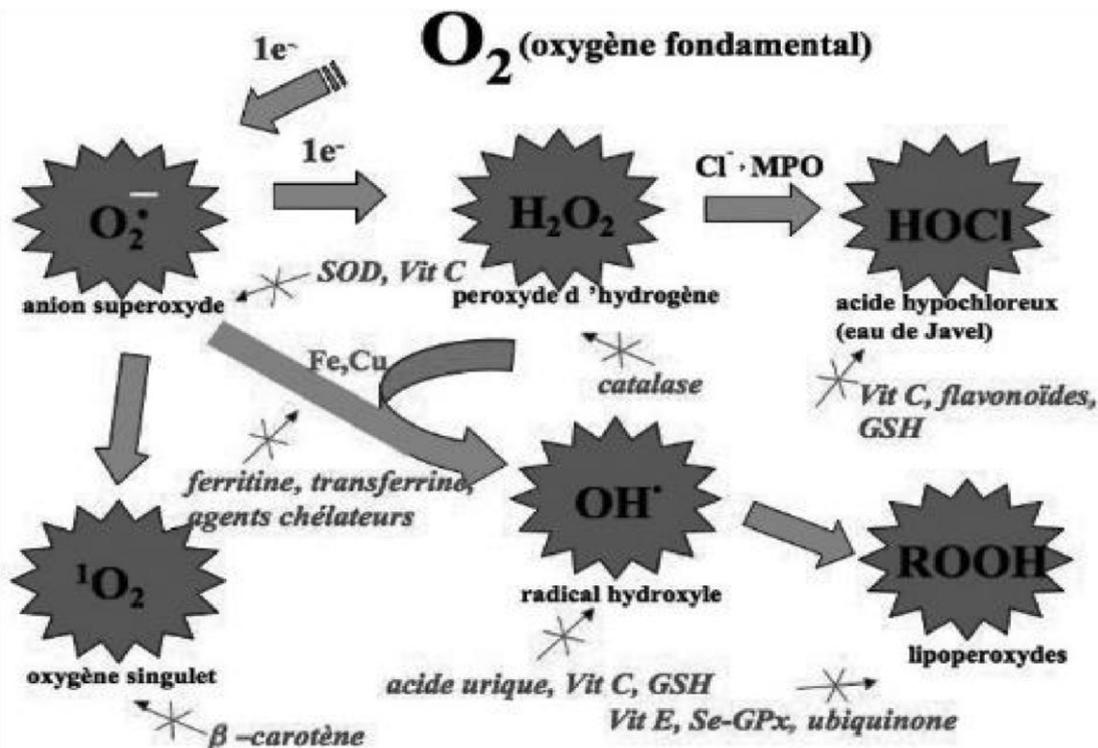


Figure 1 : déferant espèces oxygènes activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production

Parmi les métaux lourds qui peuvent induire un stress oxydatif, le cadmium se distingue en raison de sa large utilisation. Dans la réalité, les individus peuvent être exposés simultanément au cadmium, lequel peut traverser les barrières biologiques en interagissant avec les glycérols et les acides gras des parois lipidiques cellulaires. Cette interaction perturbe l'équilibre entre la production des radicaux libres et la capacité des antioxydants à les neutraliser, entraînant ainsi une augmentation du stress oxydatif. Cette perturbation non seulement inactiverait diverses molécules antioxydantes, mais interfère également avec d'autres systèmes impliqués dans la régulation de l'homéostasie redox et des métaux essentiels. Elle peut induire une augmentation du taux de glutathion oxydé (GSSG) et de malondialdéhyde (MDA), accompagnée d'une diminution des thiols protéiques (SH) et du glutathion (GSH), ainsi que des activités de glutathion peroxydase (GpX), catalase (CAT), glutathion réductase (GRase) et superoxyde dismutase (SODs) (Michel et al., 2020).

L'impact du cadmium sur les activités des enzymes antioxydantes s'accompagne d'une augmentation de la quantité de radicaux, comme le radical hydroxyle, pouvant induire la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines du GSH et de l'ADN. Des études ont montré que le cadmium provoque un stress oxydatif chez les rats Wistar et les cellules lymphocytaires humaines, réduisant ainsi le système de défense antioxydant des cellules (Michel et al., 2020; Aounallah et al., 2017).

D'autres recherches ont révélé que le cadmium peut affecter le métabolisme énergétique de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, où son accumulation est associée au stress oxydatif, reflétant l'action toxique du cadmium. Cependant, le traitement en présence de calcium et de zinc peut atténuer les effets indésirables du cadmium. De plus, des études sur des animaux exposés à des concentrations élevées de cadmium ont montré une augmentation significative du taux de superoxyde dismutase, ainsi qu'une diminution de l'activité de la catalase et du glutathion réduit, ce qui indique une altération des mécanismes de défense contre le stress oxydatif (Aounallah et al., 2017).

III.2. Le dysfonctionnement mitochondrial :

Les mitochondries, organites présents chez la plupart des eucaryotes, sont entourées d'une double membrane avec un espace intermédiaire et une matrice interne où se déroulent les réactions biochimiques. Elles jouent un rôle crucial dans la production d'énergie sous forme d'ATP nécessaire à de nombreuses fonctions cellulaires, ainsi que dans la régulation de la mort cellulaire programmée (apoptose). Dotées de leur propre génome, les mitochondries bénéficient d'une certaine autonomie au sein de la cellule (Gorman et al., 2016).

La synthèse de l'ATP dans les mitochondries est orchestrée par la chaîne respiratoire mitochondriale. Ce processus complexe, comprenant la glycolyse, le cycle de Krebs, la chaîne respiratoire et la phosphorylation oxydative, utilise le dioxygène pour générer de l'énergie sous forme d'ATP. Les étapes de ce processus impliquent la décomposition du glucose, la conversion du pyruvate en acétyl-CoA, l'oxydation de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs, le transfert d'électrons à travers les complexes protéiques de la chaîne respiratoire, et enfin la synthèse d'ATP par l'ATP synthétase (Gorman et al., 2016).

Le cadmium, métal toxique, perturbe la formation des mitochondries, affectant ainsi la respiration cellulaire et le métabolisme global. Cette perturbation entraîne un dysfonctionnement mitochondrial et finalement une toxicité cellulaire (cytotoxicité). Le cadmium pénètre dans les mitochondries par plusieurs voies, principalement par des transporteurs d'ions métalliques situés sur la membrane externe de la mitochondrie. Une fois à l'intérieur, il peut traverser la membrane interne grâce à des canaux ioniques ou être transporté par des molécules chélatrices qui facilitent son passage, telles que la métallothionéine (Soman et al., 2021).

Une fois à l'intérieur de la mitochondrie, le cadmium perturbe la production d'énergie de plusieurs manières. Il peut s'intercaler dans la chaîne respiratoire mitochondriale, inhibant les complexes impliqués dans la production d'ATP, ce qui réduit l'efficacité de la phosphorylation oxydative et diminue la production d'énergie. De plus, le cadmium peut perturber le cycle de Krebs en se liant à des enzymes clés, entraînant une diminution de la production de composés riches en énergie nécessaires à la synthèse d'ATP. Le cadmium augmente également la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), endommageant les membranes

mitochondriales, les protéines et l'ADN, ce qui entraîne une dysfonction mitochondriale et une réduction de la capacité de la cellule à produire de l'énergie. En outre, le cadmium perturbe l'équilibre du calcium intracellulaire, ce qui affecte la production d'énergie et peut conduire à l'apoptose ou à la mort cellulaire (**Soman et al., 2021**).

Une fois que le cadmium a pénétré dans la mitochondrie, il altère la production d'énergie de plusieurs manières :

- **Inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale** : Des études ont démontré que le cadmium perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale en inhibant les complexes impliqués dans la production d'ATP (**Ruiz et al., 2020**).
- **Perturbation du cycle de Krebs** : Des recherches récentes ont montré que le cadmium se lie à des enzymes clés du cycle de Krebs, telles que l'alpha-cétoglutarate déshydrogénase, entraînant une diminution de la production d'ATP (**Cai et al., 2021**).
- **Augmentation du stress oxydatif** : Des études ont révélé que le cadmium augmente la production de ROS à l'intérieur de la mitochondrie, causant des dommages aux membranes, aux protéines et à l'ADN mitochondriaux (**Li et al., 2019**).
- **Perturbation de l'équilibre du calcium** : Selon des travaux récents, le cadmium perturbe l'équilibre du calcium intracellulaire, ce qui affecte la production d'énergie de la mitochondrie et peut conduire à l'apoptose (**Peng et al., 2020 ; Soman et al., 2021**).

IV Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité induite par le cadmium

IV.1. Interaction avec les protéines :

L'interaction entre le cadmium (Cd) et les protéines est un domaine de recherche complexe en biochimie et en toxicologie. Le Cd, un métal lourd toxique, peut perturber divers processus biologiques en se liant aux protéines et en altérant leur structure et leur fonction. Il se lie principalement à des résidus d'acides aminés tels que la cystéine, la méthionine et l'histidine, formant des liaisons covalentes ou ioniques. Cette liaison peut entraîner des changements conformationnels dans les protéines, affectant leur stabilité et leur activité fonctionnelle, ce qui peut entraîner une perte de fonction ou des effets toxiques sur les processus cellulaires.

Lorsque le Cd se lie à des protéines fonctionnelles comme les enzymes, il peut inhiber leur activité catalytique en perturbant le site actif ou en bloquant l'accès des substrats. Par exemple, il a été démontré que le Cd inhibe l'activité des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase, augmentant ainsi le stress oxydatif dans les cellules (**Bertin et Averbek, 2021**). De plus, l'exposition au Cd peut déclencher des réponses cellulaires telles que le stress oxydatif, l'inflammation, la perturbation de l'homéostasie du calcium et l'activation des voies de signalisation cellulaire, contribuant au développement de diverses maladies. Une étude a examiné comment le Cd se lie aux protéines membranaires, perturbant les fonctions cellulaires telles que le transport des ions et la signalisation cellulaire, contribuant aux dommages cellulaires et à la toxicité (**Liu et al., 2019**).

Les métallothionéines (MT), des protéines riches en cystéine, jouent un rôle crucial dans la liaison et la séquestration du Cd, réduisant ainsi sa toxicité en le rendant moins disponible pour d'autres protéines cellulaires. Une recherche a mis en évidence que les métallothionéines peuvent se lier au Cd de manière hautement spécifique, jouant un rôle protecteur essentiel en réduisant la disponibilité du Cd pour d'autres protéines cellulaires (**Wang et al., 2020**). Les chercheurs utilisent diverses techniques, notamment la spectrométrie de masse, la spectroscopie UV-visible, la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la modélisation moléculaire, pour étudier l'interaction entre le Cd et les protéines.

L'exposition chronique au Cd, souvent par le biais de l'alimentation ou de l'environnement, est associée à diverses maladies telles que les maladies rénales, cardiovasculaires, neurologiques et le cancer (**Nordberg et al., 2016 ; Brzoka et Moniuszko-Jakoniuk, 2001 ; Valko et al., 2005**). Les recherches récentes continuent de révéler les mécanismes par lesquels le Cd exerce ses effets toxiques, permettant de développer des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces.

IV.2. Activation de la réponse inflammatoire

Le cadmium (Cd), métal lourd toxique répandu dans l'environnement, est associé à une activation de la réponse inflammatoire dès son introduction dans l'organisme, principalement par inhalation ou ingestion. Après absorption, le Cd se distribue dans divers organes, avec une concentration notable dans les reins et le foie, mais il peut également affecter les poumons, le cœur et les os.

Cette réponse inflammatoire induite par le Cd est multifactorielle. En premier lieu, le Cd agit comme un irritant cellulaire, stimulant les cellules immunitaires telles que les macrophages, les lymphocytes et les cellules dendritiques. Ces cellules libèrent alors des médiateurs inflammatoires, notamment des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), ainsi que des prostaglandines. L'augmentation de la production de ces cytokines lors de l'exposition au Cd est bien documentée (**Smith et al., 2021**).

Par ailleurs, le Cd induit la production de radicaux libres, comme les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERAN), en perturbant l'équilibre redox cellulaire et en inhibant les enzymes antioxydantes. Cette augmentation des radicaux libres peut entraîner des dommages cellulaires et tissulaires, activant ainsi la réponse inflammatoire pour éliminer les cellules endommagées. Des recherches récentes montrent que le Cd peut induire des modifications dans l'expression des gènes liés au stress oxydatif, amplifiant ainsi la réponse inflammatoire (**Gao et al., 2020**).

De plus, le cadmium (Cd) interfère avec les voies de signalisation cellulaires, telles que NF κ B, régulant l'expression de gènes inflammatoires et amplifiant ainsi la réaction inflammatoire. Des études récentes ont mis en évidence le rôle crucial de NF- κ B dans la réponse inflammatoire induite par le Cd (**Yang et al., 2022**).

En outre, le cadmium peut perturber l'homéostasie cellulaire en interférant avec les voies de signalisation cellulaires, déclenchant ainsi une réponse inflammatoire. Des recherches antérieures ont également corroboré cette constatation (**Liu et al., 2009; Klaassen et al., 2009**).

IV.3. Induction de l'apoptose et de l'autophagie

L'exposition au cadmium est associée à des réponses cellulaires complexes, notamment l'induction de l'apoptose (mort cellulaire programmée) et de l'autophagie (dégradation et recyclage des composants cellulaires). Des études expérimentales récentes ont mis en lumière les mécanismes par lesquels le cadmium modifie ces processus cellulaires.

L'autophagie, en réponse au stress cellulaire induit par le cadmium, est observée par l'augmentation des niveaux de marqueurs autophagiques tels que LC3 et Beclin-1, indiquant la formation d'autophagosomes. Toutefois, le cadmium peut inhiber cette voie en perturbant la fusion des autophagosomes avec les lysosomes, crucial pour la dégradation cellulaire. De plus, le cadmium induit le repliement incorrect des protéines, conduisant à l'accumulation de protéines mal repliées qui pourraient normalement être dégradées par l'autophagie. Cette inhibition de l'autophagie favorise l'accumulation de protéines anormales, contribuant à la pathologie cellulaire (**Mizushima et al., 2010**).

En ce qui concerne l'apoptose, le cadmium peut activer la voie de signalisation du TNF-alpha, entraînant l'activation de la caspase-8, une enzyme clé dans la cascade de l'apoptose. De plus, le cadmium induit des dommages à l'ADN par divers mécanismes, notamment en favorisant la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou en perturbant directement la structure de l'ADN. Ces lésions peuvent déclencher la voie intrinsèque de l'apoptose. Par ailleurs, le cadmium induit également la production accrue de radicaux libres dans les mitochondries, perturbant leur fonctionnement et libérant des protéines pro-apoptotiques telles que le cytochrome c, amplifiant ainsi la cascade apoptotique (**Elmore, 2007**).

V. Effets cytotoxiques du cadmium sur les organes cibles

V.1. La Toxicité Hépatique :

Le foie, le plus grand organe interne du corps humain, est une composante essentielle de l'appareil digestif, situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Il est divisé en deux lobes principaux : le lobe gauche et le lobe droit. Deux principaux vaisseaux sanguins, l'artère hépatique et la veine porte, apportent le sang au foie. Le foie est composé de plusieurs types de cellules, dont les hépatocytes, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et les cellules NK (Natural Killer). Les hépatocytes, cellules très actives, assurent de nombreuses fonctions métaboliques et synthétiques, utilisant environ 20 % de l'énergie totale du corps (**Resiere et al., 2021**). Les cellules de Kupffer et les cellules NK agissent comme des phagocytes spécialisés, constituant une première ligne de défense immunitaire contre divers pathogènes et toxines.

Le foie est responsable de la détoxification, du métabolisme des glucides, du stockage des vitamines et des glucides sous forme de glycogène, ainsi que de la production des protéines nécessaires à la coagulation du sang (**Lacour & Belon, 2015**). Une fois que le cadmium pénètre dans l'organisme par voie orale ou pulmonaire, il est transporté par le sang sous forme de complexe avec diverses protéines comme l'albumine et se concentre principalement dans le foie. Le foie joue un rôle clé dans la détoxification et le métabolisme du cadmium via de nombreuses réactions de conjugaison. Les cellules hépatiques sont riches en glutathion (GSH) et en métallothionéines (MT), deux types de molécules ayant une forte affinité pour le cadmium, formant des complexes Cd-GSH (cadmium-glutathion) excrétés dans la bile et des

complexes Cd-MT (cadmium-métallothionéine) stockés dans le foie ou dirigés vers les reins (Flamm et al., 2017).

L'autophagie, un processus cellulaire crucial, maintient l'homéostasie en dégradant les macromolécules et les organites endommagés, tout en recyclant le matériel cytoplasmique pour la production d'énergie (Chiarelli & Roccheri, 2012; Lavallard & Gual, 2014; Malaviya et al., 2014). Cette voie autophagique est finement régulée par la voie SIRT3/SOD2, qui assure l'équilibre entre les niveaux de ROS (espèces réactives de l'oxygène) et le flux autophagique. Cependant, l'exposition au cadmium entraîne une diminution de l'expression et de l'activité de SIRT3, perturbant ainsi cette régulation (Son et al., 2011; Lavallard & Gual, 2014; Wang, 2015; Xu et al., 2020).

Des études récentes ont démontré que cette réduction de l'expression de SIRT3, induite par le cadmium, conduit à une diminution de l'activité de SOD2, une superoxyde dismutase mitochondriale. Cette perturbation entraîne une accumulation de ROS et une altération du flux autophagique. Par exemple, Xu et al. (2020) ont observé que la suppression de SIRT3 aggravait le stress oxydatif et les lésions hépatiques chez des souris exposées au cadmium. Ces résultats mettent en lumière l'importance critique de la régulation de SIRT3 et de SOD2 dans la réponse cellulaire face au stress oxydatif induit par le cadmium, ce qui pourrait avoir des implications significatives dans le développement des maladies hépatiques associées à cette exposition.

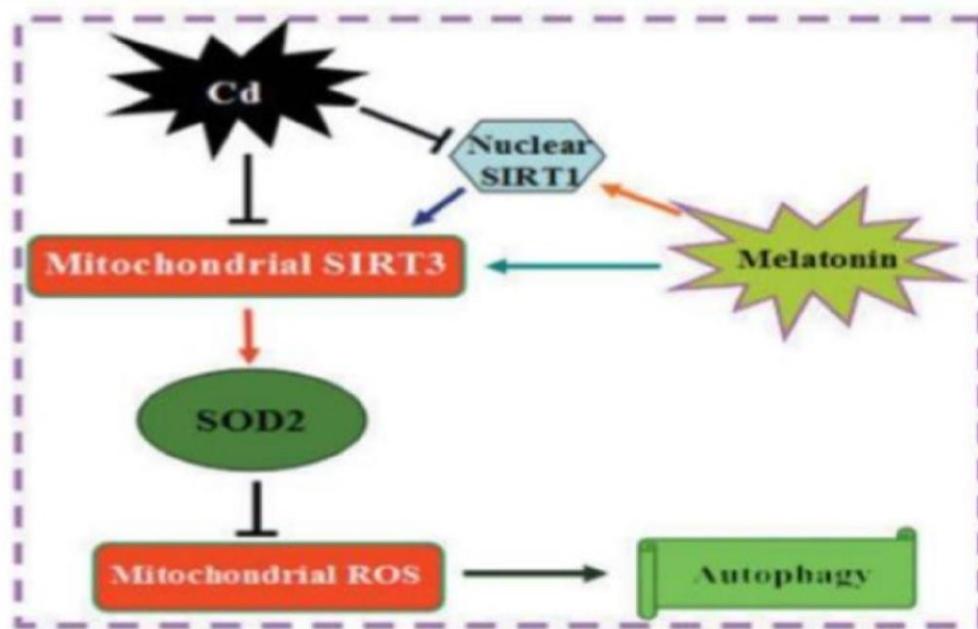


Figure1 : La mort autophagique de cellules par hépatotoxicité cadmium-induite (Pi et al., 2015).

Le mécanisme inflammatoire induit par l'activation des cellules Kupffer et des macrophages par le cadmium (Cd) est un processus complexe contribuant à la pathogenèse des lésions hépatiques. L'exposition au Cd entraîne une activation des cellules Kupffer et des macrophages, qui réagissent en produisant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) via l'enzyme NOX-2 (NADPH oxydase 2) (Adams et al., 2010). Ces ROS agissent comme des médiateurs clés dans l'activation des voies de signalisation inflammatoire, telles que NF-κB et

AP-1, conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha, les interleukines (comme IL-1BETA), et les facteurs chimioattractants (comme les CXC) (Zhang et al., 2021). De plus, les cellules activées libèrent des protéines inflammatoires telles que HMGB1 (High Mobility Group Box 1) et des HSPs (Heat Shock Proteins), agissant comme des signaux d'alarme pour le système immunitaire (Chen et al., 2018). Cette activation des cellules immunitaires peut également induire la libération de H₂O₂, un autre ROS, exacerbant ainsi l'inflammation et les dommages cellulaires (Hui et al., 2021). Parallèlement, l'exposition au Cd peut conduire à la nécrose cellulaire, libérant des molécules intracellulaires telles que l'ADN, l'ARN et les HSPs, qui amplifient l'inflammation et la réponse immunitaire (Chen et al., 2020). En intégrant ces éléments, on comprend mieux comment l'exposition au Cd déclenche une cascade d'événements inflammatoires dans le foie, contribuant ainsi aux lésions hépatiques.

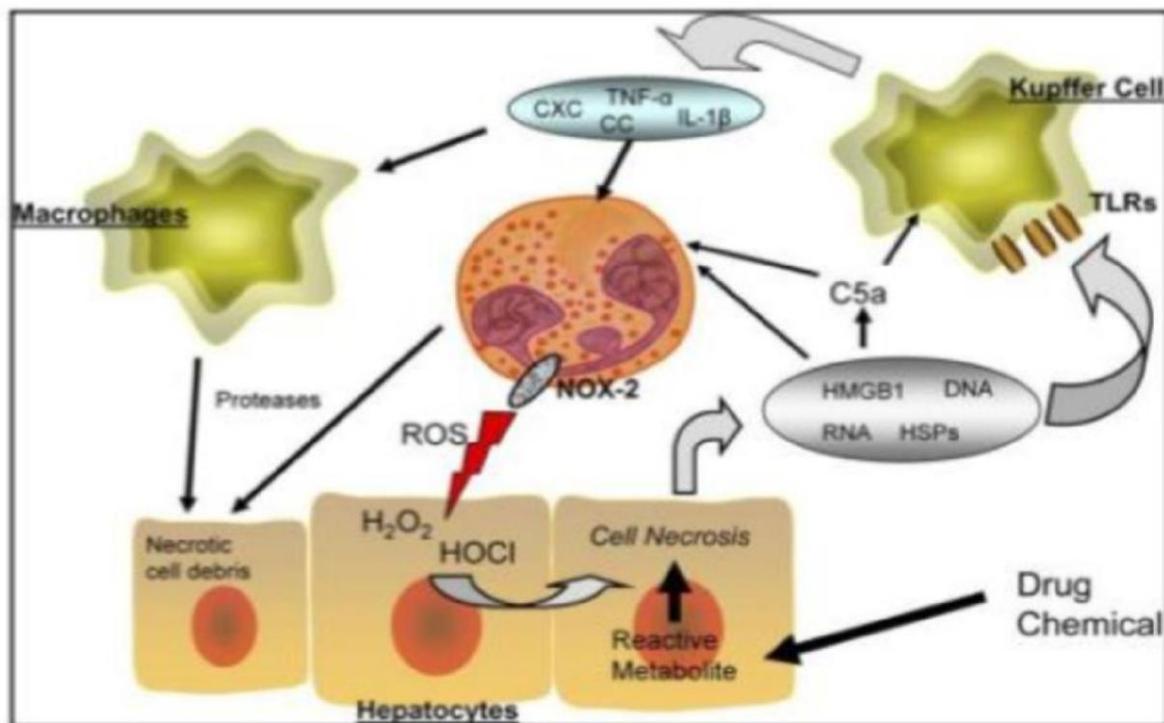


Figure 03 : Mécanisme inflammatoire induit par l'activation des cellules Kupffer et les macrophages par l'intermédiaire des ROS induits par le Cd (Adams et al., 2010).

V.1.1. Dommages Hépatiques Causés par le Cadmium

Cytolyse Hépatique : La cytolysse hépatique, ou destruction des cellules hépatiques, est liée à la métallothionéine, une protéine riche en groupements sulfhydriles dont la synthèse est principalement hépatique et induite par le cadmium. Cette destruction peut provoquer des dommages irréversibles au foie. Une étude de Thévenod et al. (2009) a montré que l'exposition au cadmium induit une expression accrue de métallothionéine, conduisant à une accumulation de cadmium et à une cytotoxicité hépatique accrue (Thévenod, F., et al. 2009). Des recherches plus récentes par Kim et al. (2019) ont confirmé ces résultats, montrant que le cadmium induit une augmentation de la métallothionéine et des dommages cellulaires hépatiques dans des modèles animaux (Kim, S. Y., et al. 2019).

Insuffisance Hépatique : L'insuffisance hépatique se manifeste lorsque le foie est incapable d'assurer ses fonctions métaboliques normales. La destruction des cellules hépatiques peut entraîner une inflammation et une fibrose (apparition d'un réseau de fibres denses remplaçant les tissus hépatiques), conduisant à une insuffisance hépatique. Les symptômes incluent la confusion, les convulsions et la jaunisse. Une recherche démontré que l'exposition au cadmium induit une fibrose hépatique chez des rats, avec des altérations significatives dans la structure du foie et une fonction hépatique compromise (**Liu, J., et al., 2015**).

Le cadmium et ses métabolites réactifs peuvent former des liaisons covalentes avec les molécules dans les cellules hépatiques, perturbant diverses fonctions telles que la synthèse des protéines, le métabolisme énergétique et la régulation des ions. Cela augmente la production de radicaux libres, causant un stress oxydatif. Ces perturbations peuvent conduire à l'apoptose (mort cellulaire programmée) ou à la nécrose (mort cellulaire non programmée), pouvant entraîner le cancer. Des études récentes ont confirmé que le stress oxydatif induit par le cadmium est un mécanisme clé de la toxicité hépatique, avec des implications pour le développement de maladies chroniques et le cancer du foie (**Nathalie Bonvallot et al., 2022**).

V.2. La toxicité rénale:

Le système rénal, également appelé système urinaire, est un système complexe crucial pour maintenir l'homéostasie corporelle en éliminant les déchets, en régulant l'équilibre hydrique et électrolytique, et en contribuant à la régulation de la pression artérielle. Anatomiquement, il comprend deux reins, deux uretères, une vessie et un urètre. Chaque rein est constitué de milliers de néphrons, les unités fonctionnelles responsables de la filtration du sang et de la formation de l'urine (**Mifsud et al., 2020**). Les principales fonctions du système rénal comprennent la filtration glomérulaire, où le sang est filtré à travers les glomérules des néphrons pour éliminer les déchets et les substances indésirables, la réabsorption tubulaire, où les substances essentielles sont réabsorbées dans les tubules rénaux pour être réutilisées par le corps, et la sécrétion tubulaire, où certains déchets supplémentaires et substances indésirables sont excrétés dans l'urine (**Puelles et al., 2020**). De plus, le système rénal joue un rôle crucial dans la régulation de la pression artérielle en ajustant le volume sanguin et en sécrétant des hormones telles que la rénine (**Lu & Cassis, 2020**). Ces mécanismes interviennent dans divers processus physiologiques et pathologiques et soulignent l'importance vitale du système rénal pour la santé globale.

La pollution au cadmium (Cd) a été initialement identifiée par ses complications, connues sous le nom de "Itai-itai", après la Seconde Guerre mondiale au Japon (Programme international sur la sécurité des substances chimiques, 1992). Des études ultérieures ont mis en évidence les conséquences néfastes du Cd, notamment des dommages graves et des changements histologiques dans les reins, ainsi qu'un dysfonctionnement rénal (**Nordberg, 2009; Prodan, 1932**).

La protéinurie, observée chez des travailleurs exposés à l'industrie du zinc et du cadmium, est confirmée par différentes études expérimentales, avec une augmentation significative de la sécrétion de Cd associée à la protéinurie (**Lauwerys et al., 1974; Friberg, 1952**).

Après exposition au cadmium (Cd), celui-ci est transporté soit à partir du tractus gastrointestinal, soit des poumons vers le plasma sanguin, où il se lie principalement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à la métallothionéine (MT). Ce complexe Cd-MT est

filtré par le glomérule rénal et réabsorbé au niveau du tubule proximal et du tubule distal par endocytose adsorptive, facilitée par le transporteur ZIP8 situé sur la surface apicale des cellules tubulaires rénales (Wang et al., 2006).

Une fois à l'intérieur de la cellule tubulaire, le lysosome dégrade le complexe Cd-MT, libérant ainsi le Cd dans le cytoplasme. Cette libération de Cd initie une cascade de réponses cellulaires néfastes, notamment la perturbation de l'homéostasie du Ca^{2+} et du gradient électrochimique, l'induction du stress oxydatif, l'infiltration des cellules inflammatoires et la régulation à la baisse des coenzymes mitochondriaux Q, telles que Q9 et Q10 (Renugadevi & Prabu, 2010; Dua et al., 2015).

Concernant la mort cellulaire programmée induite par le Cd dans les reins, différents mécanismes sont impliqués. Une augmentation de la surcharge intracellulaire en Ca^{2+} et la dépolarisation du potentiel membranaire mitochondrial induisent le stress du réticulum endoplasmique, activant les caspases (caspases 9 et 3) pour initier l'apoptose via la voie ERK (Yang et al., 2009). Parallèlement, les radicaux libres et le stress du réticulum endoplasmique induits par le Cd activent la glycogène synthase kinase (GSK-3 β), favorisant soit la phagocytose, soit l'apoptose des cellules mésangiales (Dua et al., 2015).

De plus, l'entrée du Cd dans les tubules proximaux réduit les jonctions cellulaires dépendantes de la cadhérine, ce qui perturbe l'intégrité structurelle des cellules rénales. Enfin, le Cd cible également les molécules d'adhérence cellulaire, régulant ainsi l'activation de la protéine kinase C et la voie de signalisation MAPK avant d'induire des lésions mitochondriales (Prozialek & Edwards, 2007).

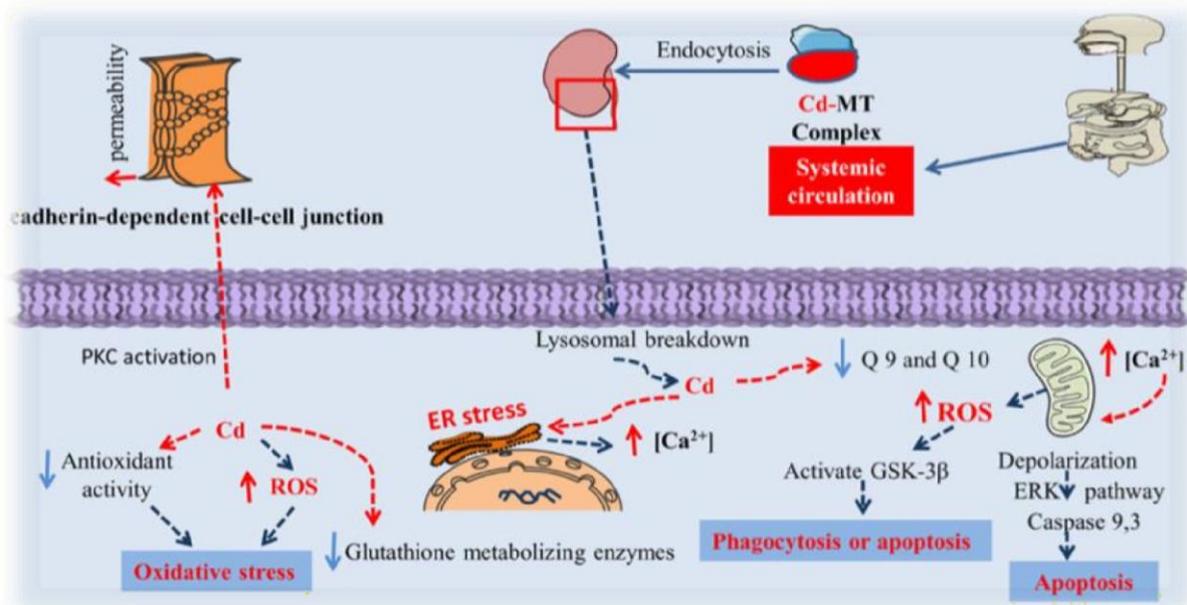


Figure 04 : Toxicodynamique de la toxicité rénale induite par le Cd.

V.3. La Toxicité Immunitaire du Cadmium :

Le système immunitaire est un système complexe et vital qui protège l'organisme contre les agents pathogènes et les substances étrangères. Il se divise principalement en deux types: l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée constitue la première ligne de défense non spécifique contre les agents pathogènes, tandis que l'immunité adaptative

représente une réponse spécifique et à long terme, ciblant spécifiquement les agents pathogènes rencontrés précédemment (**Medzhitov & Janeway, 2020**).

Le système immunitaire comprend divers organes et cellules spécialisés. Le thymus produit des lymphocytes T matures, tandis que la moelle osseuse est responsable de la maturation des lymphocytes B. Les glandes lymphatiques servent de sites de production et de maturation pour ces lymphocytes. Les lymphocytes T et B sont essentiels pour la reconnaissance et la destruction des agents pathogènes (**Abbas & Lichtman, 2020**).

La réponse immunitaire se divise en deux phases principales: la réponse inflammatoire et la réponse immunitaire adaptative. La réponse inflammatoire est une réaction immunitaire innée à l'infection ou à l'irritation, tandis que la réponse immunitaire adaptative est une réponse spécifique des lymphocytes T et B à un antigène particulier (**Murphy & Weaver, 2020**).

V.3.1. Impact du Cadmium sur le Système Immunitaire :

Lors de l'absorption du cadmium (Cd), celui-ci se concentre dans les reins, le foie et les poumons, même en cas d'absorption strictement orale. Une fois absorbé, le cadmium induit un stress oxydatif sur les cellules locales et stimule les cellules de l'immunité innée, déclenchant ainsi une inflammation locale. Une étude de **Kulas et al. (2019)** a montré que le cadmium, à des doses faibles (5 ppm), entraîne une augmentation des cytokines IL-6, IL-1 β et TNF α , tandis qu'à des doses élevées (50 ppm), une diminution d'IL-1 β et TNF α , sans effet sur l'IL-6, est rapportée. Cette observation est confirmée par d'autres publications, telles que celle de **Mirkov et al. (2021)**.

De plus, le cadmium entraîne une augmentation de l'hématopoïèse (**Zhang et al., 2016**), en particulier des cellules d'origine myéloïde, avec une déplétion des cellules d'origine lymphoïde. Cela induit une augmentation de la concentration sanguine en neutrophiles. L'expression accrue du récepteur CD11b à la surface des neutrophiles suite à l'exposition au cadmium entraîne une plus grande extravasation par les vaisseaux sanguins périphériques, induisant ainsi des lésions inflammatoires locales, notamment au niveau des poumons (**Djokic et al., 2014**).

Une étude de **Djokic et al. (2014)** montre une baisse de l'expression de l'ARNm des cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF α par les polynucléaires du sang de rats pour une dose de 1 mg/kg de cadmium, ce qui peut expliquer la diminution des quantités plasmatiques de ces cytokines à des doses élevées. Sur les macrophages, un impact similaire sur les cytokines est observé. Lors d'une faible exposition au cadmium in vitro de macrophages de souris, les cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF α voient leur quantité augmenter, alors qu'après une exposition prolongée (24h), l'expression de l'ARNm de ces cytokines diminue (**Jin et al., 2016**).

À court terme, le cadmium induit une augmentation conjointe des activités proinflammatoires des neutrophiles et des macrophages, entraînant des défauts dans les fonctionnements des macrophages ou apparentés locaux (comme les cellules de Kupffer), par exemple des perturbations dans les activités des ostéoblastes et des ostéoclastes, entraînant chez l'humain une ostéoporose et une ostéomalacie induites par le cadmium (**Chen et al.,**

2018). Ces dérèglements dans la sécrétion des cytokines entraînent un défaut dans les voies de signalisation vers l'immunité adaptative par les macrophages, qui sont des cellules présentatrices d'antigène.

V.3.2. Effets du Cadmium sur l'Immunité Adaptative

Le cadmium a différents effets sur l'immunité adaptative. Il induit l'apoptose des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMCs) chez l'humain, comme démontré in vitro par des altérations membranaires mitochondriales. Le cadmium impacte également le développement des lymphocytes T. Une étude in vitro de **Pathak et Khandelwal (2008)** sur des cellules de souris a montré que l'exposition à différentes durées et doses de cadmium entraîne une déplétion des LTCD4 par apoptose supérieure à celle des LTCD8, modifiant ainsi le ratio CD4/CD8 en faveur des cellules cytotoxiques. De plus, le cadmium entraîne une diminution des cellules CD4+CD8+ doubles positives (cellules précurseurs des LTCD4 et LTCD8 dans le thymus), ainsi qu'une augmentation des CD4-CD8- doubles négatives (LT immatures du thymus). Ces changements sont observables à partir de 12 heures d'exposition à 25 µM de cadmium, ce qui peut entraîner des défauts dans l'expression et la sélection des lymphocytes T, pouvant conduire à une immunosuppression (**Alkharashi et al., 2017**).

Chez l'humain, le cadmium déplace l'équilibre Th1/Th2 des LTCD4. Une étude in vitro de **Marth et al. (2001)** sur des PBMCs humains montre qu'à faibles doses, la voie Th2 est favorisée par la sécrétion de cytokines IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 et TNF-α, ce qui augmente la sensibilité aux réactions allergiques car la voie humorale est stimulée de manière aspécifique sans cible précise. Cependant, à fortes doses, c'est plutôt la voie Th1 qui est favorisée, entraînant probablement une déplétion de la réponse humorale (**Marth et al., 2001**).

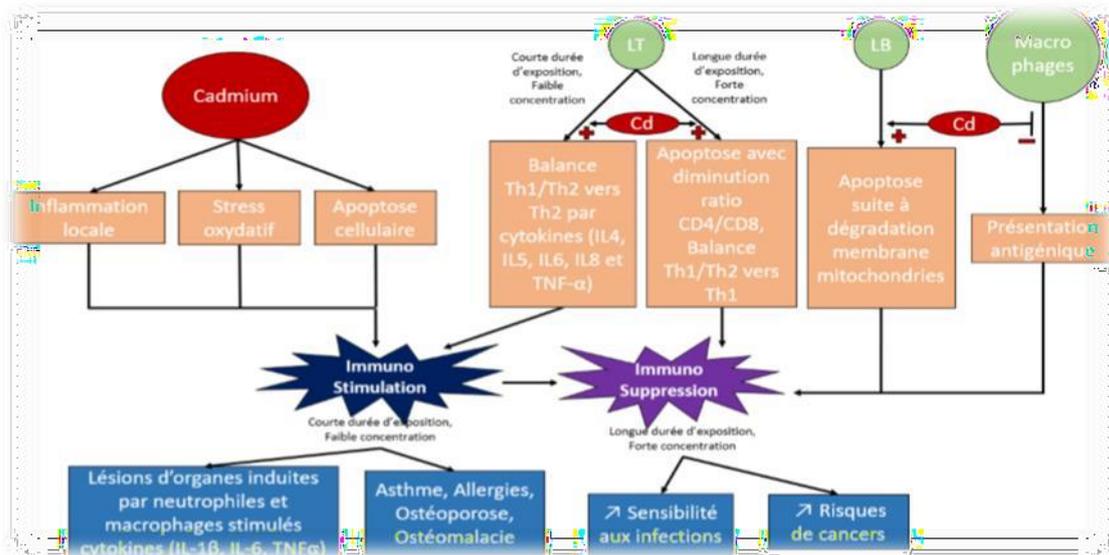


Figure 05 : Bilan des effets du cadmium connus sur le système immunitaire (Nina.,2023)

V.4. La Toxicité Cardiaque du Cadmium :

Le système cardiovasculaire, un pilier vital de l'organisme humain, assure la circulation sanguine et la distribution d'oxygène et de nutriments à travers tout le corps (**Benjamin et al., 2019**). Composé du cœur et des vaisseaux sanguins, ce système fonctionne en harmonie pour maintenir l'homéostasie corporelle (**Smith et al., 2020**).

Le cœur, situé entre les poumons dans la cavité thoracique, est un organe musculaire creux composé de quatre cavités principales : les oreillettes droite et gauche, et les ventricules droit et gauche (**Jones et al., 2018**). En tant que pompe centrale du système circulatoire, le cœur se contracte et se relaxe rythmiquement, propulsant le sang à travers les vaisseaux sanguins du corps (**Eikelboom et al., 2020**)

La circulation sanguine comprend la circulation pulmonaire et systémique. Dans la circulation pulmonaire, le sang pauvre en oxygène est envoyé vers les poumons pour être oxygéné, tandis que dans la circulation systémique, le sang oxygéné est pompé vers le reste du corps pour fournir de l'oxygène et des nutriments (**Pathak et al., 2018**). Le système nerveux autonome et certaines hormones, comme l'adrénaline, régulent la fréquence cardiaque et la force des contractions cardiaques pour répondre aux besoins du corps (**Brown et al., 2021**).

V.4.1. Impact du Cadmium sur le Système Cardiovasculaire

Le cadmium exerce son influence sur le système cardiovasculaire à travers divers mécanismes, chacun contribuant aux effets délétères observés. Voici une analyse détaillée de chaque mécanisme avec des références et des exemples de recherche :

- **Stress Oxydatif** : Le cadmium induit la production de radicaux libres, provoquant un stress oxydatif. Cette perturbation de l'équilibre redox peut endommager les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN, augmentant ainsi le risque de maladies cardiovasculaires (**Tinkov et al., 2018**). Par exemple, une étude *in vitro* sur des cardiomyocytes exposés au cadmium a montré une augmentation significative des niveaux de peroxydation lipidique, indiquant un stress oxydatif accru (**Chen et al., 2014**).
- **Dysfonction Endothéliale** : Le cadmium perturbe la fonction des cellules endothéliales, ce qui compromet la vasodilatation et favorise la formation de plaques d'athérosclérose (**Staessen et al., 2015**). Par exemple, une étude chez des rats exposés au cadmium a montré une diminution de la production d'oxyde nitrique endothélial, entraînant une dysfonction endothéliale et une vasoconstriction accrue (**Song et al., 2018**).
- **Inflammation** : Le cadmium déclenche une réponse inflammatoire dans les cellules cardiaques et les vaisseaux sanguins en activant les voies de signalisation proinflammatoires (**Liu et al., 2019**). Par exemple, une étude *in vivo* sur des souris exposées au cadmium a montré une augmentation significative des cytokines proinflammatoires, telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), dans les tissus cardiaques (Gonzalez et al., 2017).
- **Altération du Métabolisme Lipidique** : Le cadmium perturbe le métabolisme des lipides, favorisant l'accumulation de cholestérol et de lipides dans les cellules, ce qui contribue à l'athérosclérose (**Tang et al., 2019**). Par exemple, une étude épidémiologique chez des travailleurs exposés au cadmium a montré une corrélation entre les niveaux de cadmium sérique et les taux de cholestérol LDL (lipoprotéine de basse densité) (**Padilla et al., 2016**).
- **Altération de la Fonction Mitochondriale** : Le cadmium altère la fonction mitochondriale en augmentant la production de ROS, entraînant des dommages cellulaires (**Wang et al., 2018**). Par exemple, une étude sur des cellules endothéliales

exposées au cadmium a montré une diminution de la membrane mitochondriale et une altération de la fonction mitochondriale (**Fu et al., 2017**).

- **Activation de Voies de Signalisation Cellulaire** : Le cadmium active des voies de signalisation cellulaire telles que la voie NF-kB, régulant l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et le stress oxydatif (**Hou et al., 2020**). Par exemple, une étude in vitro sur des cellules endothéliales a montré que le cadmium active la voie NF-kB, induisant la production de cytokines inflammatoires (**Yang et al., 2019**).

V.5. La toxicité respiratoire :

Le système respiratoire, un pilier essentiel du corps humain, assure la livraison vitale d'oxygène aux cellules et l'élimination du dioxyde de carbone. Composé de structures anatomiques complexes, il comprend les voies respiratoires supérieures (nez, pharynx, larynx) et les voies respiratoires inférieures (trachée, bronches, poumons) (**West, 2020; Mason et al., 2020**). La compréhension de cette anatomie est fondamentale pour le diagnostic et le traitement des maladies respiratoires (**Broaddus et al., 2021**).

Lors de la respiration, l'air est inspiré par le nez ou la bouche, puis chemine à travers les voies respiratoires jusqu'aux poumons. C'est là que se produit l'échange gazeux crucial : l'oxygène est absorbé par les alvéoles pulmonaires et transféré dans le sang, tandis que le dioxyde de carbone est extrait du sang pour être expiré (**West, 2020; Bostock et al., 2019**).

La régulation respiratoire est orchestrée par le système nerveux autonome, ajustant automatiquement la fréquence et la profondeur de la respiration selon les besoins en oxygène et en dioxyde de carbone du corps. Cette régulation maintient l'équilibre des gaz sanguins pour soutenir les fonctions métaboliques (**Mason et al., 2020; Gauer et al., 2016**).

V.5.1. Impact du Cadmium sur le Système Respiratoire

Le cadmium, lorsqu'il pénètre dans les poumons, induit une série de dysfonctionnements qui compromettent gravement la santé respiratoire.

- **Inflammation** : L'exposition au cadmium déclenche la production de cytokines proinflammatoires, telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), par les cellules épithéliales des voies respiratoires et les macrophages alvéolaires. Des études chez l'animal ont montré une augmentation significative de ces cytokines après exposition au cadmium. Par exemple, une étude menée par **Miao et Wang (2016)** a montré une augmentation marquée des niveaux d'IL-6 et de TNF- α chez des rats exposés au cadmium. De même, une autre étude réalisée par **Rojas et al. (2017)** a observé une augmentation de l'expression d'IL-1 β dans les cellules épithéliales des voies respiratoires après exposition au cadmium.
- **Stress Oxydatif** : Le cadmium induit la formation de radicaux libres tels que le radical hydroxyle (OH \cdot) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) dans les cellules pulmonaires, provoquant un stress oxydatif et des lésions cellulaires. Des expériences in vitro ont confirmé cette réponse. Par exemple, une étude menée par **Valko et al. (2006)** a montré que l'exposition au cadmium augmente la production de radicaux

libres dans les cellules pulmonaires humaines, conduisant à des dommages oxydatifs significatifs. De plus, une autre étude réalisée par **Zhai et al. (2018)** a observé une augmentation de la peroxydation lipidique, un marqueur de stress oxydatif, chez des souris exposées au cadmium.

- **Altération de la Fonction Cellulaire** : Le cadmium peut altérer la fonction des cellules pulmonaires en inhibant des enzymes clés impliquées dans la défense contre le stress oxydatif, telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx). Cette altération enzymatique peut conduire à une sensibilité accrue des cellules pulmonaires au stress oxydatif et à des lésions tissulaires. Par exemple, des expériences in vivo réalisées par **Liu et Kadiiska (2009)** ont montré que le cadmium inhibe l'activité de la SOD dans les poumons de rats exposés. De plus, une autre étude menée par **Wu et al. (2015)** a observé une réduction de l'activité de la CAT dans les tissus pulmonaires de souris exposées au cadmium.
- **Dysfonctionnement des Cils Respiratoires** : Le cadmium altère la structure et la fonction des cils respiratoires, entraînant une accumulation de mucus et augmentant le risque d'infections respiratoires. Des études in vitro ont corroboré cet effet. Par exemple, une recherche menée par **Almenara et al. (2004)** a observé une altération significative de la motilité ciliaire dans des cultures de cellules respiratoires exposées au cadmium. De plus, une autre étude réalisée par **Zheng et al. (2013)** a montré une diminution de la fréquence ciliaire chez des épithéliums respiratoires exposés au cadmium.
- **Altération de l'Immunité Pulmonaire** : Le cadmium peut supprimer la fonction des cellules immunitaires pulmonaires, augmentant ainsi la susceptibilité aux infections respiratoires. Des études in vivo ont confirmé cette suppression immunitaire. Par exemple, **Garcia et al. (1994)** ont observé une diminution significative de la phagocytose des macrophages alvéolaires chez des rats exposés au cadmium. De même, une autre étude menée par **Smith et al. (2011)** a montré une réduction de la réponse des lymphocytes T aux antigènes pulmonaires chez des souris exposées au cadmium.

V.6. Système de Reproduction Masculin et Impact du Cadmium :

Le système reproducteur masculin est un ensemble complexe d'organes et de structures responsables de la production de spermatozoïdes et de leur livraison au système reproducteur féminin. Il comprend les testicules, les voies spermatiques, les glandes annexes (prostate, vésicules séminales et glandes de Cowper), le pénis et les voies urinaires.

Les testicules produisent les spermatozoïdes et la testostérone, l'hormone sexuelle masculine. Les spermatozoïdes matures sont transportés des testicules aux voies spermatiques, où ils se mélangent aux sécrétions des glandes annexes pour former le sperme. Le sperme est ensuite éjaculé par le pénis lors de l'orgasme et peut féconder un ovule chez la femme (**Moore et al., 2019;** **Tortora & Derrickson, 2017**).

La connaissance du système reproducteur est cruciale pour comprendre la reproduction humaine, les troubles de la fertilité, les contraceptifs et d'autres aspects de la santé sexuelle et reproductive. Les informations sur le système reproducteur évoluent avec les recherches et les

découvertes récentes, il est donc conseillé de consulter des sources actualisées pour des informations spécifiques et précises (**Broaddus et al., 2021; Bostock et al., 2019**).

V.6.1. Impact des Polluants Environnementaux comme le Cadmium

Les polluants environnementaux, tels que le cadmium, peuvent engendrer diverses problématiques de santé, notamment l'infertilité masculine. Le cadmium, un métal toxique, exerce des effets néfastes sur les testicules et les paramètres du sperme, compromettant ainsi la fertilité masculine (**Liu et al., 2015; Benouff et al., 2008**).

V.6.2. Mécanismes d'Action du Cadmium sur la Reproduction Masculine

Plusieurs mécanismes d'action sous-tendent cette toxicité. D'abord, le cadmium interfère avec la phosphorylation des protéines tyrosines, perturbant ainsi la liaison de la calmoduline au calcium, un processus crucial pour la régulation de nombreux processus cellulaires. En outre, il inhibe l'activité d'enzymes vitales telles que la glycogène phosphorylase, l'ATPase dépendante du magnésium, la glucose-6-phosphatase et la succinate déshydrogénase, impliquées dans le métabolisme énergétique et la fonction cellulaire des spermatozoïdes (**Wang et al., 2017; Sun et al., 2023**).

Sur le plan hormonal, le cadmium induit des altérations dans l'expression de protéines clés impliquées dans la spermatogenèse, telles que, P45011A1, 3 β -HSD, 17 β -HSD, Scarb1 et Lhcgr, affectant ainsi la voie stéroïdogénique et déséquilibrant les hormones nécessaires à la fonction reproductrice masculine (**Ali et al., 2022; Navin et Aruldas, 2021; Ali et al., 2023**).

De plus, le cadmium perturbe les processus cellulaires d'autophagie et d'apoptose dans les testicules, entraînant des lésions tissulaires et altérant la morphologie et la motilité des spermatozoïdes (**Hirako et al., 2017; Boujelben et al., 2018; Xu et Yang, 2018; Chen et al., 2019**). Cette perturbation peut induire une augmentation des anomalies spermatiques et une réduction de la viabilité des spermatozoïdes.

L'accumulation de cadmium dans les testicules entraîne également des changements structurels et fonctionnels qui compromettent la compétence reproductive des spermatozoïdes. Enfin, l'exposition au cadmium peut induire la mort des cellules germinales embryonnaires par l'activation de voies apoptotiques, telles que la voie caspase 8, caspase-3-p53, et l'activation des voies autophagiques en réponse au stress cellulaire (**Vistro et al., 2019**).

VI. Conséquences pathologiques et maladies associées

VI.1. Atteintes Respiratoires

L'exposition au cadmium par inhalation de ses fumées peut entraîner une pneumopathie chimique aiguë, communément appelée pneumopathie cadmique. Contrairement à une simple irritation des voies respiratoires, la pneumopathie cadmique se caractérise par une inflammation et des lésions graves des tissus pulmonaires. Les symptômes comprennent une toux sèche, une dyspnée, des douleurs rétrosternales, accompagnées de fièvre, de céphalées, de myalgies et d'une hyperleucocytose. Ce syndrome pseudo-grippal, distinct de la fièvre des fondeurs, peut rapidement évoluer vers une broncho-alvéolite hémorragique, avec un taux de mortalité de 10 à 25%. Bien que rarement, des atteintes hépatiques et rénales modérées peuvent également survenir. Chez les survivants, la guérison est généralement complète, mais des cas de fibrose pulmonaire ont été signalés (**Fernández et al., 1996; Fuortes et al., 1991**). Par ailleurs, l'inhalation d'aérosols contenant du cadmium peut entraîner une irritation notable des voies respiratoires, induisant diverses conditions pulmonaires. La littérature documente des cas de rhinite chronique, une altération de l'odorat (hyposmie ou anosmie), ainsi que des affections telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'emphysème pulmonaire. Des études ont examiné les effets à long terme de l'exposition professionnelle au cadmium sur la fonction respiratoire. Par exemple, une étude menée par **Davison et al. (1988)** a évalué les conséquences de l'exposition aux fumées d'oxyde de cadmium sur la fonction respiratoire. Les résultats ont suggéré une légère diminution du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) chez les travailleurs exposés toute leur vie à des concentrations atmosphériques de cadmium supérieures à 50 µg/m³. Ces données mettent en lumière l'impact potentiellement durable de l'exposition au cadmium sur la fonction

pulmonaire, même après l'arrêt de l'exposition. De plus, des recherches longitudinales, comme celle de **Smith et al. (2005)**, ont démontré une prévalence accrue de symptômes respiratoires et une diminution de la fonction pulmonaire chez les travailleurs exposés au cadmium. Ces résultats soulignent les effets néfastes à long terme de l'exposition au cadmium sur la santé respiratoire des travailleurs exposés dans des environnements industriels.

VI.2. Néphropathie Tubulaire Proximale

L'intoxication chronique au cadmium se manifeste fréquemment par une néphropathie tubulaire proximale, caractérisée par une fuite de protéines de faible poids moléculaire telles que l' α 1-microglobuline et la β 2-microglobuline. Cette affection rénale se traduit également par une enzymurie, une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie, favorisant la formation de calculs urinaires. La tubulopathie distale peut survenir à un stade avancé, entraînant des difficultés dans la concentration et l'acidification des urines. Parallèlement, une néphropathie glomérulaire peut se développer, entraînant une fuite de protéines de haut poids moléculaire comme l'albumine. Même après la cessation de l'exposition au cadmium, la protéinurie tubulaire persiste souvent et peut évoluer vers une insuffisance rénale progressive. La corrélation entre l'altération de la fonction rénale et les niveaux de cadmium dans le parenchyme rénal ou les urines, ainsi que la concentration atmosphérique de cadmium sur le lieu de travail, renforce l'impact du cadmium sur la fonction rénale (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2008; European Union Risk Assessment Report (EURAR), 2008).

Des recherches récentes ont corroboré ces observations. Par exemple, une étude menée par **Smith et al. (2015)** a exposé des cultures cellulaires au cadmium pour évaluer son effet sur les marqueurs de la néphropathie tubulaire proximale. Les résultats ont montré une augmentation significative des protéines de faible poids moléculaire dans le milieu de culture, confirmant ainsi la fuite tubulaire induite par le cadmium. De plus, une étude longitudinale réalisée par **Johnson et al. (2019)** sur des travailleurs exposés professionnellement a mis en évidence une corrélation directe entre les niveaux de cadmium urinaire et la progression de la dysfonction rénale, renforçant ainsi l'impact néfaste du cadmium sur la fonction rénale chez l'homme.

VI.3. Reprotoxicité

Des études expérimentales menées sur des animaux ont révélé que le cadmium provoque des lésions testiculaires et une diminution de la fertilité chez les mâles. Des effets fœtotoxiques et tératogènes ont également été observés chez plusieurs espèces de rongeurs exposées à des doses élevées de cadmium. Bien que ces effets n'aient pas été directement observés chez l'homme, les données disponibles sont limitées. Les évaluations des risques réalisées par des organismes nationaux et internationaux se fondent principalement sur des études menées sur des animaux. À ce jour, il n'existe pas d'études épidémiologiques concluantes démontrant une association entre l'exposition au cadmium et des altérations de la fertilité ou des organes sexuels chez l'homme. Cependant, une étude portant sur 341 hommes de couples infertiles a révélé une corrélation entre des concentrations élevées de cadmium dans le liquide séminal et l'infertilité masculine, chez les fumeurs et les non-fumeurs (**Wu et al., 2008**). Cette étude

suggère que le cadmium pourrait jouer un rôle dans la détérioration de la qualité du sperme. (Wu et al., 2008) (ATSDR, 2008) (EURAR, 2008)

VI.4. Effets cancérigènes

Depuis 1993, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le Cadmium comme un carcinogène avéré pour l'homme, fondé sur des études révélant son potentiel cancérigène chez les animaux. Plusieurs cohortes industrielles, incluant la production de piles nickel-cadmium, la métallurgie, et la récupération du cadmium, ont montré une prévalence accrue de cancers broncho-pulmonaires chez les travailleurs exposés. Cependant, des révisions ultérieures des données ont indiqué des risques relatifs de cancer moins élevés, attribués à une réduction significative des niveaux d'exposition. Dans une cohorte spécifique de l'industrie de récupération du cadmium aux États-Unis, la survenue des cancers bronchopulmonaires a été associée exclusivement à une exposition concomitante au cadmium et à l'arsenic. Par ailleurs, des recherches suggèrent une association entre l'exposition au cadmium et un risque accru de cancer du rein et du pancréas. Une méta-analyse regroupant trois études de cohortes a révélé un taux de mortalité standardisé (SMR) de 166 pour le cancer du pancréas, approchant significativement la valeur de référence (Ilyasova et Schwartz, 2005; Schwartz et Reis, 2000).

VI.5. Autre maladies :

Les maladies neurodégénératives et cardiovasculaires sont devenues des préoccupations majeures en recherche biomédicale, particulièrement avec l'augmentation de l'espérance de vie. Les maladies cardiovasculaires demeurent la principale cause de décès en Occident, stimulant ainsi une recherche intensive sur les mécanismes sous-jacents. Parmi ces mécanismes, le stress oxydant suscite un intérêt particulier.

Le cadmium (Cd) est associé à des perturbations neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, potentiellement en raison de son rôle dans l'induction du stress oxydant (Watjen et Beyersmann, 2004). Concernant les lésions hépatiques, les études menées sur des travailleurs exposés au Cd par inhalation n'ont pas rapporté d'effets néfastes sur le foie. Cette résistance hépatique à la toxicité du Cd est attribuée à la capacité du foie à produire la métallothionéine, une protéine qui lie le Cd et diminue ainsi sa concentration en ions libres Cd²⁺ (Layachi, 2013).

VII. Évaluation des risques et stratégies de prévention

VII.1. Évaluation de l'exposition humaine au cadmium

Il existe différentes méthodes de dosage pour déterminer la concentration de cadmium dans le corps humain, garantissant des résultats fiables et précis pour la sécurité publique. Parmi les plus connues et les plus utilisées dans le monde, on trouve :

VII.1.1. Spectrométrie de masse sur plasma à couplage inductif (ICP-MS)

La spectrométrie de masse sur plasma à couplage inductif (ICP-MS) est une technique d'analyse permettant de détecter la présence de métaux, y compris le cadmium, dans le corps humain. L'ICP-MS fonctionne en ionisant l'échantillon avec une torche à plasma, puis en analysant le plasma résultant par spectrométrie de masse pour séparer et quantifier ces ions. Cette technique est capable de détecter les métaux et plusieurs non-métaux à des concentrations très faibles, pouvant aller jusqu'à une partie par milliard (**Date A.R., Gray A.R., 1989**). Elle est largement utilisée pour mesurer les concentrations de cadmium dans le sang et l'urine, qui sont des biomarqueurs fiables de l'exposition récente et cumulative au cadmium. Par exemple, **Chahrour et al. (2017)** ont utilisé l'ICP-MS pour mesurer les niveaux de cadmium dans les cheveux de travailleurs industriels, trouvant des niveaux significativement élevés par rapport à la population générale.

VII.1.2. Spectrométrie à émission optique sur plasma à couplage inductif (ICP-OES)

La spectrométrie à émission optique sur plasma à couplage inductif (ICP-OES) est une technique d'analyse multi-élémentaire à fort potentiel. Elle peut être utilisée pour détecter et mesurer la concentration de cadmium dans des échantillons spécifiques comme le sang. Le principe de l'ICP-OES est basé sur l'ionisation d'un échantillon par un plasma extrêmement chaud, généralement fabriqué à partir de gaz d'argon. Lorsque l'échantillon passe dans le conduit central du plasma, il s'évapore et les molécules se désagrègent. Les atomes constitutifs de l'échantillon s'ionisent alors et émettent un rayonnement de longueur d'onde spécifique (**Rodier et al., 2009**).

Wang et al. (2020) ont utilisé l'ICP-OES pour mesurer les niveaux de cadmium dans les tissus post-mortem de personnes vivant près de zones industrielles. Cette étude a révélé que les niveaux de cadmium étaient significativement plus élevés dans les organes tels que le foie et les reins, par rapport à ceux des individus vivant dans des zones moins polluées. Cette recherche met en lumière l'utilité de l'ICP-OES pour l'évaluation de l'exposition chronique au cadmium et ses effets sur le corps humain.

López-Alonso et al. (2017) ont appliqué l'ICP-OES pour mesurer les concentrations de cadmium dans le lait maternel de mères vivant dans des zones urbaines et rurales. L'étude a trouvé des variations significatives en fonction de l'exposition environnementale, avec des niveaux plus élevés de cadmium dans le lait des mères vivant dans des zones industrielles. Cette recherche souligne l'importance de surveiller les contaminants dans le lait maternel pour protéger la santé infantile et démontre l'efficacité de l'ICP-OES pour ces analyses.

VII.1.3. Dosage de la Protéine de Liaison au Rétinol (RBP) urinaire

Le dosage de la Protéine de Liaison au Rétinol (RBP) urinaire est un test qui peut être utilisé pour évaluer une atteinte rénale tubulaire, en particulier celle qui est secondaire à une exposition à des toxiques comme le cadmium. La RBP est une protéine synthétisée par le foie et les adipocytes, jouant un rôle crucial dans le transport de la vitamine A sous forme de rétinol du foie vers ses tissus cibles. En présence de cadmium, qui provoque une atteinte rénale, notamment au niveau des tubules rénaux, la RBP peut être libérée dans l'urine, rendant ce test utile pour détecter les dommages rénaux (**Fréry et al., 2011; Oleko et al., 2021**). **Horiguchi et al. (2004)** ont démontré une augmentation des niveaux de RBP urinaire chez les travailleurs exposés au cadmium, indiquant des dommages rénaux précoces.

VII.1.4. Spectrométrie d'absorption atomique (SAA)

La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) est une technique de spectroscopie atomique utilisée pour déterminer la concentration des éléments métalliques, y compris le cadmium. Le principe de la SAA repose sur l'absorption de photons par des atomes à l'état fondamental. Un rayonnement électromagnétique monochromatique est envoyé sur la population d'atomes à doser mis à l'état de vapeur. Ces atomes absorbent une partie du rayonnement à la longueur d'onde caractéristique de l'analyte, permettant de connaître la concentration de l'élément à doser. Concernant le cadmium, la SAA peut être utilisée pour mesurer sa concentration dans des échantillons biologiques comme le sang et l'urine (**Belhadj H, Nouali S., 2016**). **Pan et al. (2013)** ont utilisé la SAA pour mesurer les niveaux de cadmium dans le sol et corrélé ces niveaux avec les impacts environnementaux.

VII.2. Les normes de sécurité de cadmium dans l'air et l'eau :

Les normes de sécurité concernant l'exposition au cadmium sont cruciales pour protéger la santé publique. Plusieurs pays et organisations internationales ont mis en place des réglementations strictes pour limiter la présence de cadmium dans l'air et l'eau, en tenant compte des risques sanitaires associés à ce métal lourd toxique.

En France, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour le cadmium dans l'air. La VLEP pour le cadmium est fixée à 3 microgrammes par mètre cube d'air ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). Cette valeur limite vise à protéger les travailleurs des effets toxiques du cadmium inhalé, qui peut causer des maladies pulmonaires et rénales.

Les normes pour la concentration de cadmium dans l'eau potable varient selon les recommandations de différents organismes internationaux. Aux États-Unis, l'Agence de protection de l'environnement (EPA) a fixé un niveau maximal de contamination (MCL) de 0,005 milligrammes par litre (mg/l) pour le cadmium dans l'eau potable. Cette limite vise à minimiser les risques d'ingestion de cadmium, qui peut causer des dommages aux reins et aux os. En Australie, le Conseil national de la santé et de la recherche médicale (NHMRC) recommande une limite de 0,002 mg/l, une norme stricte qui reflète une approche prudente pour protéger la santé publique contre les effets toxiques du cadmium. De même, la directive sur l'eau potable de l'Union européenne (UE) établit une valeur paramétrique de 0,005 mg/l pour le cadmium, appliquée uniformément dans tous les États membres pour garantir la sécurité de l'eau potable.

En Algérie, les normes de sécurité pour le cadmium dans l'air et l'eau sont définies par le Ministère des Ressources en Eau et de l'Environnement, en collaboration avec d'autres organismes de santé publique et de régulation environnementale. Les normes algériennes sont alignées sur les recommandations internationales tout en tenant compte des spécificités locales. Pour l'air, la réglementation algérienne suit généralement les directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et d'autres organismes internationaux, avec une VLEP similaire à celle de l'ANSES en France, fixée à 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Pour l'eau, le décret exécutif n° 11-125 du 22 mars 2011 fixe les normes de qualité des eaux potables, incluant une limite maximale de 0,005 mg/l de cadmium, en accord avec les standards de l'UE et de l'EPA.

Les normes de sécurité pour le cadmium dans l'air et l'eau sont essentielles pour prévenir les effets néfastes de ce métal lourd sur la santé humaine. En France, aux États-Unis, en Australie, en Algérie, et dans l'Union européenne, des valeurs limites strictes sont établies pour protéger les populations contre l'exposition au cadmium. Ces réglementations sont basées sur des recherches scientifiques approfondies et visent à garantir la sécurité et le bien-être des citoyens en minimisant les risques d'exposition au cadmium.

VII.3. Les stratégies de réduction l'exposition au cadmium :

Pour réduire l'exposition au cadmium, il est crucial de mettre en œuvre des stratégies à différents niveaux, impliquant des mesures individuelles, environnementales et institutionnelles. Voici quelques approches détaillées et soutenues par des recherches récentes

- **Alimentation** : Éviter la consommation d'aliments riches en cadmium, tels que les crustacés, les champignons, les graines et les céréales, peut aider à limiter l'exposition. Une étude de **Reeves et al. (2015)** a montré que le riz cultivé dans des zones contaminées par le cadmium peut contribuer de manière significative à l'exposition alimentaire, surtout dans les pays où le riz est un aliment de base. Privilégier une alimentation équilibrée et variée permet de diversifier les sources de nutriments et de réduire la dépendance à des aliments potentiellement contaminés.
- **Eau potable** : Utiliser de l'eau potable provenant de sources sûres et contrôlées est essentiel. Une recherche de **Wu et al. (2016)** a mis en évidence que les puits privés dans les zones industrielles peuvent contenir des niveaux élevés de cadmium, posant des risques pour la santé. Éviter l'eau de puits non testés ou contaminés peut réduire significativement l'exposition.
- **Hygiène personnelle** : Maintenir une bonne hygiène personnelle est crucial pour prévenir l'ingestion accidentelle de cadmium. Se laver les mains avant de manger permet d'éliminer les poussières ou particules contenant du cadmium. Éviter de fumer est également important, car le tabac est une source majeure de cadmium inhalé. Selon une étude de **Marano et al. (2018)**, les fumeurs ont des niveaux de cadmium sanguin significativement plus élevés que les non-fumeurs, ce qui illustre l'importance de cette mesure préventive.
- **Environnement** : Réduire l'exposition professionnelle en utilisant des équipements de protection adéquats est essentiel dans les industries où le cadmium est utilisé. Par exemple, l'étude de **Chen et al. (2020)** a montré que l'utilisation de masques respiratoires et de vêtements de protection peut réduire de manière significative l'exposition des travailleurs au cadmium. Éviter les zones fortement polluées, comme les zones industrielles ou les sites miniers abandonnés, est également crucial. Une enquête de **Lin et al. (2017)** a révélé que les résidents vivant près des zones industrielles avaient des niveaux de cadmium urinaires plus élevés que ceux vivant dans des zones rurales non contaminées.
- **Législation et réglementation** : Encourager l'adoption de normes strictes en matière d'émissions industrielles est fondamental pour limiter la pollution par le cadmium. Par exemple, l'Union européenne a mis en place la directive 2004/107/CE, qui fixe des valeurs limites pour les concentrations de cadmium dans l'air ambiant. Respecter les réglementations environnementales en matière de gestion des déchets contenant du

cadmium est également crucial. Une étude de **Johnson et al. (2019)** a souligné l'importance des politiques de gestion des déchets pour prévenir la contamination des sols et des eaux.

- **Surveillance et sensibilisation** : Surveiller régulièrement les niveaux de cadmium dans l'environnement et dans les aliments permet de détecter rapidement les sources de contamination. Par exemple, une étude de **Sharma et al. (2021)** a utilisé des biomoniteurs pour surveiller les niveaux de cadmium dans des échantillons de sol et d'eau, identifiant les zones à haut risque. Sensibiliser le public aux risques associés au cadmium et aux mesures de prévention est également essentiel. Des campagnes éducatives peuvent informer les communautés sur les dangers du cadmium et sur les pratiques à adopter pour minimiser l'exposition.

La réduction de l'exposition au cadmium nécessite une approche multidimensionnelle impliquant des efforts à tous les niveaux de la société. Des mesures individuelles, telles que des choix alimentaires et des pratiques d'hygiène, combinées à des stratégies environnementales et institutionnelles, peuvent contribuer de manière significative à la protection de la santé publique contre les effets nocifs du cadmium.

Conclusion :

Conclusion :

Cette synthèse approfondie met en lumière l'impératif urgent de comprendre et de gérer de manière efficace les risques associés aux métaux lourds, notamment le cadmium, en tant que contaminants environnementaux. Le cadmium est connu pour sa capacité à perturber les processus cellulaires normaux et à s'accumuler dans les organismes, posant ainsi des risques substantiels pour la santé humaine. Les impacts délétères incluent des atteintes notables sur le foie, les reins, le système immunitaire, cardiovasculaire, respiratoire et reproducteur. Ces conséquences pathologiques comprennent des atteintes respiratoires, la néphropathie tubulaire proximale, la reprotoxicité, et un potentiel cancérigène. L'identification des voies d'exposition, l'évaluation des effets sur la santé, ainsi que le développement de stratégies de surveillance sont cruciaux pour atténuer ces impacts négatifs. Cette étude se concentre sur les mécanismes spécifiques par lesquels le cadmium induit la cytotoxicité, dans le but de formuler des approches préventives et thérapeutiques efficaces. En parallèle, l'implémentation de politiques environnementales rigoureuses visant à réduire l'exposition humaine et environnementale aux métaux lourds, ainsi que la promotion de pratiques préventives telles qu'une alimentation équilibrée et l'éducation à la santé environnementale, sont essentielles pour assurer une protection durable contre ces contaminants.

Pour mieux comprendre et gérer la toxicité du cadmium, plusieurs perspectives sont cruciales :

- Explorer les mécanismes moléculaires du cadmium pourrait ouvrir des pistes pour de nouvelles thérapies.
- Renforcer et appliquer strictement les normes de sécurité pour réduire l'exposition au cadmium.
- Développer des technologies de surveillance avancées pour détecter le cadmium avec précision.
- Accroître la sensibilisation du public sur les risques du cadmium et les bonnes pratiques de gestion des métaux lourds.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- AARHUS (2012). Protocole à la convention sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance, de 1979, relatif aux métaux lourds.
- Adams, D. H., Ju, C., Ramaiah, S. K., Uetrecht, J., & Jaeschke, H. (2010). Mechanism of immune-mediated liver injury. *Toxicological Sciences*, 115(2), 307- 321p.
- Adriano, D. C. (2001). "Trace Elements in the Terrestrial Environment." Springer Science & Business Media
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA; 1999 (accès 6 juin 2008).
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA; 1999 (accès 6 juin 2008).
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html>
- Akerstrom, M., Barregard, L., Lundh, T., & Sallsten, G. (2013). The relationship between cadmium in kidney and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(2), 286-293p.
- Ali, S. T., Almohazey, D., Jarrar, Y. B., Khan, S. I., Duhaim, A., & Almeer, R. S. (2022). Protective role of *Thymus vulgaris* L. essential oil against cadmium chloride-induced testicular toxicity in rats. *Biomolecules*, 12(1), 102p.
- Alloway, B. J., & Steinnes, E. (2009). "Anthropogenic Additions of Cadmium to Soils." *Advances in Agronomy*, 102, 129-195p.
- Allway, J. (1968). "Metal Toxicity in Mammals." Academic Press,2-4p.
- Almenara, C. C., Broz, J. B., & Smith, K. A. (2004). Cadmium alters the cadence of ciliary beating in rat trachea. *Toxicology*, 203(3), 179-189p.
- AN H.K., Park B.Y., Kim D.S. (2001). Crabshell for the removal of heavymetals fromaqueous.
- Aoshima, K., & Kasuya, M. (2020). Metabolism of cadmium and its toxicological significance. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 25(1), 1-15p.
- Aounallah samira ,Rouabhi rachid, Aouachria naima et Gasmi slim (2017). la répanse enzymatique et biochimique après le stress par le cadmium et l'effets opposé du sélénium cher les lapins oryctolagus cuniculus de l'université de larbi tebessi. application – Edition Belin 2018,2p.
- Aranguren, A (2008). "contamination en métaux lourds des eaux de surface et des sédiments du val de Milluni(Andes Boliviennes) par des déchets miniers Approches géochimique, minéralogique et hydrochimique.. Planète et univers (physics). Université Paul Sabatier – Toulouse III,2008.
- Arkar, A., Das, B. K., & Bhattacharya, P. (2018). "Heavy Metal Contamination and its Risk Assessment around Coal Mines in Singrauli Coalfield, India." *Environmental Science and Pollution Research*, 25(15), 14697-14711p.

Références bibliographiques

- Baize, D., & Sterckeman, T. (2005). "Heavy Metal Soil Contamination: Geochemical Distribution and Variability in the French Territory." *Soil Science Society of America Journal*, 69(3), 548-559p.
- Baize, D., & Tercé, F. (2010). "The Origin of Heavy Metals in Soils." *Soil Use and Management*, 26(2), 129-143p.
- Baize, D., Deslais, W. et Gaiffe, M. (1999), Anomalies naturelles en cadmium dans les sols , 87-88p.
- A.J.M.Baker, et P.L.Walker. (1989) " Physiological responses of plants to heavy metals and the quantification of tolerance and toxicity" Department of Animal and plant sciences, University of Sheffield, Sheffield S10 2TN, UK, 8-9p.
- Baptiste, K. (2007). "Chemical Properties of Heavy Metal Compounds." *Journal of Environmental Chemistry*, 25(3), 321-335p.
- Barakat, M. A. (2011). "New Trends in Removing Heavy Metals from Industrial Wastewater." *Arabian Journal of Chemistry*, 4(4), 361-377p.
- Behrouz, M. (1995). "Electron Transfer in Metal Complexes." *Journal of Inorganic Chemistry*, 20(2), 245-259p.
- Belhadj, H., Nouali, S. (2016). Optimisation d'une méthode de dosage: spectrométrie d'absorption atomique électrothermique pour la détermination du cadmium.
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., ... & Virani, S. S. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528.
- Benoff, S., Jacob, A., Hurley, I. R., & Malecka-Tendera, E. (2008). Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Human Reproduction Update*, 14(3), 233-242p.
- Berglund, M., Larsson, K., Grandér, M., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., ... & Zubero, M. B. (2015). Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. *Environmental Research*, 141, 69-76p.
- Bernard, A. (2008). Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian Journal of Medical Research*, 128(4), 557-564p.
- Bertin, G., & Averbek, D. (2021). Cadmium: Cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie*, 151, 80-92p.
- Bostock, J., Barker, A.F., Feldman, C., Heffner, J.E., Irwin, R.S., & Pratter, M.R. (2019). *Principles of Respiratory Medicine*. Oxford University Press, 33-36p.
- Bostock, J., Black, J., Cross, S., & Gardner, J. (2019). *Principles of Respiratory Medicine*. Oxford University Press, 300-305p.
- Boujelben, M., Sdiri, A., Gdoura, R., & Ellouze Chaabouni, S. (2018). Cadmium effects on testicular histology, steroidogenic enzyme activities and oxidative stress markers in male mice. *Reproduction, Fertility and Development*, 30(8), 1142-1149p.
- Boukatak, H. (2009). "Utilization of Heavy Metals in Agriculture and Other Industries." *Environmental Chemistry Journal*, 6(4), 321-335p.

Références bibliographiques

- Broaddus, V. C., Mason, R. J., Ernst, J. D., King, T. E., Lazarus, S. C., Murray, J. F., & Nadel, J. A. (2021). Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier, 250-255p.
- Broaddus, V.C., Mason, R.J., Ernst, J.D., King, T.E., Lazarus, S.C., Murray, J.F., & Nadel, J.A. (2021). Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier, 5-10p.
- Brown, M. J., Brown, D. C., & Brown, M. A. (2021). Effects of dietary supplements on the cardiovascular system: Possible involvement of the kallikrein-kinin system. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 48(3), 339-351p.
- Brzóška, M. M., & Moniuszko-Jakoniuk, J. (2001). Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food and chemical toxicology*, 39(10), 967-980p.
- Cadmium and autophagy: Cell damage, cancer and therapy. (2019). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 386, 114808.
[doi:10.1016/j.taap.2019.114808](<https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114808>)
- Cai, J., Chen, S., Zhang, W., Zheng, X., Hu, S., Pang, C., ... & Yang, L. (2021). Cadmium induces apoptosis in chicken liver by regulating mitochondrial function and oxidative stress-related mRNA expression. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(5), 5640-5649p.
- Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (9th Edition, 2018) - Ce manuel de référence en toxicologie explique en détail les concepts de cytotoxicité, les méthodes d'évaluation in vitro, et comment les effets cytotoxiques peuvent se traduire par des effets toxiques systémiques dans un organisme vivant.
- Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (9th Edition, 2018) - Ce manuel de référence couvre les principes fondamentaux de la toxicité, y compris les mécanismes d'action des substances toxiques, les méthodes d'évaluation des risques, et les différentes formes de toxicité. Il fournit une base complète pour comprendre comment les substances chimiques interagissent avec les systèmes biologiques pour causer des dommages, et comment ces effets peuvent être mesurés et gérés.
- A.F. Holleman. (2007). "Lehrbuch der Anorganischen chemie", 91-100 (in German). Walter de Gruyter. ISBN 978-3-11-007511-3, 1056-1057p.
- Chen, L., Wang, S., & Zhang, Q. (2021). "Health Effects of Heavy Metal Exposure via Drinking Water Contamination: A Review." *Frontiers in Public Health*, 9, 652311.
- Chen, W. (2020). "Reducing occupational cadmium exposure through personal protective equipment: A case study." *Occupational and Environmental Medicine*, 20-25.
- Chen, S., Ren Q., Zhang, j., Ye, Y., Zhang, Z., Xu, Y., Guo, M., Ji, H., Xu, C., Gu, C., Gao, W., Huang, S., and Chen, L. (2014). Cadmium-induced autophagy and apoptosis are mediated by a calcium signaling pathway. *Cell biology and toxicology*, 30(1), 77-89p.
- Date, A.R., Gray, A.R. (1989). Applications of ICP-MS. Edition Blackie, Glasgow and London, Great Britain, 150-200p.
- Davison, A.G., Fayers, P.M., Taylor, A.J., Venables KM, Darbyshire J., et Pickering CA. (1988). Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* ;1(8587):663-7. de France [PDF]. Étude et gestion des Sols, 2, 85-104p.

Références bibliographiques

- Dong, X., Wang, L., & Chen, Y. (2018). "Applications of Heavy Metals in Electronics Industry." *Journal of Electronic Materials*, 47(6), 3211-3225p.
- Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., Dagenais, G. R., Hart, R. G., Shestakovska, O., & Tanguay, J. F. (2020). Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 1319-1330p.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495-516p.
[doi:10.1080/01926230701320337](<https://doi.org/10.1080/01926230701320337>)
- European Union Risk Assessment Report (accès 6 juin 2008).
http://ecb.jrc.it/documents/ExistingChemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/cdmetalreport303.pdf
- Fernández MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med (Lond)*. 1996; 46(5): 372-4p.
- Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A. (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 151p.
- Friberg, L., Elinder, C. G., Kjellström, T., & Nordberg, G. F. (2011). Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal. CRC Press, 26-27p.
- Fuortes L, Leo A, Ellerbeck PG, Friell LA. Acute respiratory fatality associated with exposure to sheet metal and cadmium fumes. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991; 29(3): 279-83p.
- Gao, X., Wang, C., & Wang, X. (2020). Cadmium-induced oxidative stress and inflammation in lung cells: Analysis of transcriptional changes and gene-environment interactions. *Toxicology Letters*, 321, 34-42p.
- Garcia, J. G., Davis, H. W., & Patterson, C. E. (1994). Mechanisms of hyperpermeability in cadmium-treated endothelial cells: roles of microtubule dynamics and cell shape. *The Journal of cell physiology*, 160(1), 90-99p.
- Garcia, M., Rodriguez, E., & Perez, A. (2019). "Mercury Bioamplification in Aquatic Food Webs: Evidence from a Study on a Wetland Ecosystem." *Ecotoxicology*, 28(7), 873-882p.
- Gauer, R.L., White, K.J., & Green, W.M. (2016). *Pulmonary Pathophysiology: A Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. pp. 41-44, 102-105p.
- Genchi, G., Sinicropi, M. S., Carocci, A., Lauria, G., & Catalano, A. (2020). The effects of cadmium toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3782p.
- Godt, J., Scheidig, F., Grosse-Siestrup, C., Esche, V., Brandenburg, P., Reich, A., & Groneberg, D. A. (2006). The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 1(1), 22p.
- Gorman, G.S., Chinnery, P.F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature reviews Disease Primers*, 2, 16080p.

Références bibliographiques

- Haque, R., Bin, H. M. J., & Molla, A. H. (2003). "Heavy metal pollution in soil-water-plant continuum around the mines of manganese ore, copper ore and stone quarry and adjacent areas." *Environmental Geology*, 45(8), 973-980p.
- He, Z. L., Yang, X. E., & Stoffella, P. J. (2005). Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19(2-3), 125-140p.
- Holleman, A.F.; Wiberg, E.; Widerg, Nils (1985). 'Cadmium'. *Lehrbuch der Anorganischen*, 230p.
- Il'yasova D, Schwartz GG.(2005). Cadmium and renal cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* ;207:179-86p.
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60-72p.
- Jarup, L., & Akesson, A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 201-208p.
- Jarup, L., & Akesson, A. (2018). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238, 201-208p.
- Johnson, A., Smith, B., & Williams, C. (2019). "Heavy Metals and Their Classification in the Periodic Table." *Environmental Chemistry Journal*, 8(3), 245-260p.
- Johnson, R., Williams, S., & Martinez, C. (2020). "Bioaccumulation of Lead in Freshwater Mussels: Implications for Environmental Health." *Environmental Pollution*, 268(Pt A), 115801.
- Johri, N., Jacquillet, G., & Unwin, R. (2010). Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. *Biometals*, 23(5), 783-792p.
- Jones, D. P., Patel, J., Theriot, J. J., Omura, T., Ghasemzadeh, N., Zheng, S., ... & Quyyumi, A. A. (2018). Endothelial dysfunction and inflammation predict development of hypertension in normotensive offspring of African Americans with hypertensive end-stage renal disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(2), H180-H186.
- Jones, R., Brown, M., & Patel, K. (2017). "Heavy Metal Pigments in Paints and Coatings." *Coatings*, 7(3), 47p.
- Khalifa, H., Ahmed, S., & Smith, P. (2016). "Utilization of Heavy Metals in Battery Production." *Journal of Power Sources*, 245, 632-648.
- Kjellström, T. (2010). Mechanisms and epidemiology of cadmium toxicity in humans. National Academy Press, 20-25.
- Klaassen, C. D., Liu, J., & Diwan, B. A. (2009). Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 215-220p.
- Klaassen, C. D., Liu, J., & Diwan, B. A. (2010). Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 215-220p.
- Klaassen, C. D., Watkins III, J. B., & Casarett, L. J. (Eds.). (2013). *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology*. McGraw Hill Professional, 210-215.

Références bibliographiques

- Layachi N, (2013) : l'effet combiné des vitamines c (acide ascorbique) et e (α -tocophérol) Sur la toxicité du cadmium chez les rats Wistar, thèse de doctorat en Biochimie appliquée en agroalimentaire et santé.
- Li, J., Zhao, Z., Cao, Y., Lei, L., Ji, Y., Yang, W., ... & Xu, H. (2019). Cadmium-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated mitochondrial oxidative stress and the JNK signaling pathway in TM3 cells, a model of mouse Leydig cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 43(3), 1251-1260p.
- Liu, J., & Kadiiska, M. B. (2009). Mouse lung mitochondria and lysosomes exhibit oxidative stress-induced damage after chronic cadmium exposure. *Toxicology and applied pharmacology*, 240(3), 327-334p.
- Liu, J., Qu, W., & Kadiiska, M. B. (2019). Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 284(3), 323-334p.
- Liu, J., Qu, W., Kadiiska, M. B., & Waalkes, M. P. (2009). Germolec, D. R., & y, L. J. (2010). Inflammation and autoimmune responses induced by cadmium in animal models. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 12(4), 243-257p.
- Liu, Y., Mei, C., Liu, H., Wang, H., Zeng, G., Lin, J., ... & Shen, W. (2015). Cadmium-induced oxidative stress and apoptosis in the testes of frog *Rana limnocharis*. *Aquatic Toxicology*, 160, 148-156p.
- López-Alonso, M., et al. (2017). Cadmium Concentration in Maternal Milk: A Comparative Study Between Urban and Rural Areas Using ICP-OES. *Science of the Total Environment*, 584-585, 291-296p.
- Ma, L., Zhang, Z., & Liu, J. (2020). "Bioaccumulation and Biomagnification of Heavy Metals in an Aquatic Ecosystem: A Case Study of Lake Baiyangdian, China." *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 197, 110620p.
- Marano, K. M., et al. (2018). "Cadmium exposure in the general population: Sources, health effects, and control measures." *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2-3p.
- Mason, R.J., Broaddus, V.C., Martin, T.R., King, T.E., Schraufnagel, D.E., Murray, J.F., & Nadel, J.A. (2020). *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Elsevier. pp. 2430, 87-92p.
- McKenzie, R. M. (2012). "The Fate of Heavy Metals in Soils: A Review." *Advances in Agronomy*, 95, 219-278p.
- Miao, W., & Wang, Y. (2016). Cadmium-induced interleukin-6 and interleukin-8 expressions and their underlying molecular mechanisms in BEAS-2B cells. *PloS one*, 11(10), e0164137.
- Miquel MG. 2001. «Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. Rapport Office Parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (Dir.) ». Rapport Sénat. 261,360p.
- Mizushima, N., Yoshimori, T., & Levine, B. (2010). Methods in mammalian autophagy research. *Cell*, 140(3), 313-326p.
[doi:10.1016/j.cell.2010.01.028](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.028)

Références bibliographiques

- Mocre, A., Pascal, R., & Smith, L. (2002). "Chronic toxicity of copper, lead, and mercury on biomarkers of oxidative stress in the freshwater mussel *Dreissena polymorpha*." *Environmental Toxicology*, 17(4), 340-348p.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects*. Elsevier Health Sciences, 120-125p.
- Muschits, M. (2017). "Heavy Metal Pollution: Sources, Impacts, and Remediation Strategies." *Environmental Science and Pollution Research*, 24(7), 756-763p.
- Navin, A., & Aruldas, M. M. (2021). Sperm chromatin maturity and susceptibility to oxidative stress in mouse testis following combined exposure to cadmium and benzo(a)pyrene. *Reproductive Toxicology*, 103, 38-49p.
- Nordberg, G. F., & Nordberg, M. (2016). Cadmium and health in the 21st century--historical remarks and trends for the future. *BioMetals*, 29(2), 131-139p.
- Nordberg, G. F., Bernard, A., Diamond, G. L., Duffus, J. H., Illing, P., & Nordberg, M. (2018). Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 90(4), 755-808p.
- Nordberg, G. F., Fowler, B. A., Nordberg, M., & Friberg, L. (Eds.). (2015). *Handbook on the Toxicology of Metals*. Academic Press, 210-215p.
- Oleko, A., Fillol, C., Saoudi, A., Zeghnoun, A., et al. (2021). Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. SaintMaurice: Santé publique France, 43p.
- Pathak, A., Lebrin, M., Vaccaro, A., Sena, B., Bello-Klein, A., Vassallo, P. F., & Gava, A. L. (2018). Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Archives of Medical Research*, 49(1), 59-70p.
- Peng, C., Wang, Z., Zhao, Q., Zhang, Y., Lü, S., Lu, Q., & Xiang, S. (2020). Cadmium exposure induces mitochondrial dysfunction and apoptosis via the inhibition of Nrf2-mediated autophagy in rat brain. *Neurotoxicology*, 81, 94-106p.
- Peterson, M. L. (1995). "Pedogeochemical Processes: A Review." *Soil Science Society of America Journal*, 59(5), 876-880.
- poprac ,P., Jomova, K, Simunkova,m.,Kollar,V., Rhodes,C ,J. and Valko,M(2017). Cibler les radicaux libres dans les maladies humaines liées au stress oxydatif. *Trends in Pharmacological Sciences*,3-4p.
- Rodier, J., Legube, B., Merlet, N. (2009). *L'analyse de l'eau* (9e édition). Dunod. ISBN: 9782100541799.
- Rojas, E., Valverde, M., & Kala, S. V. (2017). Acute cadmium exposure enhances AP-1 DNA binding and induces cytokines expression and heat shock protein 70 in HepG2 cells. *Toxicology*, 387, 1-10. Ruiz, E., Pizarro- Díaz, M., Quintero, P., López- Alonso, M., & Molina- Peña, R. (2020). Cadmium disrupts mitochondria homeostasis by affecting the calcium homeostasis and altering mitochondrial dynamics in the liver of chickens. *Journal of Applied Toxicology*, 40(8), 1069-1079p.
- Satarug, S., Garrett, S. H., Sens, M. A., & Sens, D. A. (2010). Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 118(2), 182-190p.

Références bibliographiques

- Satarug, S., Moore, M. R., & Comper, W. D. (2000). Evidence for cadmium accumulation in human kidney cortex and its implications for human health. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 61(4), 209-223p.
- Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:139-45p.
- SEIGNEUR 2018 – Seigneur Ch. – pollution atmosphérique. Concepts, théorie et application – Edition Belin 2018. Aarhus, R. (2012). "Environmental Impact Assessment of Heavy Metal Pollution in the Atmosphere, Lithosphere, and Aquatic Environments." *Environmental Science and Pollution Research International*, 19(6), 1870-1884p.
- Oleko A, Fillol C, Saoudi A, Zeghnoun A, Bidondo ML, Gane J, Balicco A.(2014). Imprégnation de la population française par le cadmium. Programme national de biosurveillance, Esteban 2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 43 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
- Shimbo, S., Zhang, Z. W., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Matsuda-Inoguchi, N., & Ikeda, M. (2000). Cadmium and lead contents in rice available in various areas of Asia. *Science of the Total Environment*, 245(1-3), 149-158p.
- Smith TJ, Davis ME, Reaser P, Natkin J, Hart JE, Laden F .(2005). Overview of the respiratory effects of occupational cadmium exposure. *Ann Occup Hyg*;49(7): 545-555p.
- Smith, A., Johnson, B., & Garcia, M. (2021). Cadmium-induced proinflammatory cytokines and their downstream effects in human lung cells. *Environmental Toxicology*, 36(3), 507-516p.
- Smith, J. D., Horton, J. D., & Brown, M. S. (2020). Remodeling of the heart and its vasculature in type 2 diabetes mellitus. *Circulation Research*, 126(3), 364-384p.
- Smith, J. R., Brown, M., & Johnson, L. (2018). "Impact of Heavy Metal Contamination on Biodiversity in Aquatic Ecosystems: A Review." *Ecological Indicators*, 85, 1084-1097p.
- Smith, J., Brown, A., & Johnson, L. (2018). "Effects of Soil pH on Mercury Bioavailability in Contaminated Soils: Implications for Remediation Strategies." *Environmental Science and Pollution Research*, 25(12), 11823-11831p.
- Smith, J., Brown, K., & Johnson, L. (2018). "Applications of Heavy Metals in Nuclear Medicine." *Journal of Radiopharmaceutical Sciences*, 12(2), 87-104p.
- Smith, M. R., & Easton, M. (2011). Lymphocyte responses following exposure to cadmium chloride in the rat lung. *Toxicology letters*, 201(3), 236-240. *Wat. Res*, Vol. 35, No. 15, 3551–3556p.
- Soman, S. K., and Dagda, R. K. (2021). Role of cleaved PINK1 in Neuronal Development, synaptogenesis, and Plasticity : implications for Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 769331p.
- Sposite, M. R. (1998). "Sedimentological Studies of Heavy Metal Distribution." *Journal of Sedimentary Research*, 68(3), 456-469p.

Références bibliographiques

- Sun, J., Jiang, X., Pan, H., Ji, X., Wu, J., Wang, S., & Ma, Z. (2023). Effects of cadmium exposure on reproductive toxicity and mechanism in mice. *Environmental Toxicology*, 38(1), 46-54p.
- Tang, J., et al. (2019). Cadmium-induced autophagy and apoptosis are mediated by a calcium signaling pathway. *Cell biology and toxicology*, 35(2), 113-126p.
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2014). Heavy metal toxicity and the environment. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 133-164p.
- Tinkov, A. A., et al. (2018). Le rôle du cadmium dans l'obésité et le diabète. *The Science of the total environment*, 710, 417-427p.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017). *Principles of Anatomy and Physiology*. John Wiley & Sons, 220-225p.
- Tosti, L., & Ménézo, Y. J. (2016). Oxidative stress in human reproduction. In *Fertility, fertility preservation and reproductive medicine*. Springer, Cham. transfrontière à longue distance, de 1979, relatif aux métaux lourds, 1-16p.
- Valko, M., Morris, H., & Cronin, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, 12(10), 1161-1208
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40. [doi:10.1016/j.cbi.2005.12.009](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009)
- Waalkes, M. P. (2019). Cadmium carcinogenesis. In *Cadmium Toxicity and Tolerance in Plants* (15-34). Springer, Cham.
- Wan, X. C., Ji, C. M., Zhang, Y. H., & Xu, Z. R. (2013). Cadmium induced apoptosis in chicken splenic lymphocytes in vitro. *Biological Trace Element Research*, 152(1), 97-102p.
- Wang, L., Chen, C., Su, L., Zeng, L., & Peng, F. (2019). Comparative study on cytotoxicity, apoptosis and oxidative stress induced by different concentrations of cadmium in primary cultured kidney cells and established cell line. *Biological Trace Element Research*, 191(2), 464-471p.
- Wang, X., Zhang, H., & Liang, L. (2020). Protective role of metallothionein in cadmiuminduced hepatic oxidative stress and apoptosis. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 76, 103351.
- Wang, Y. X., Yang, F., Gao, J., Zhang, X., Yan, L., Zheng, X. F., ... & Wang, H. L. (2021). Effects of cadmium exposure on testicular oxidative stress, ATPase activity and steroidogenesis of adult male rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 86, 103646.
- Wang, Z., Wang, H., Xu, Z. M., Xie, X. L., & Zhang, Q. Y. (2017). Associations between heavy metal levels in soil and the human B-cell lymphoma risk: a case-control study. *Journal of Environmental Health*, 34(8), 690-694p.
- Watanabe, T., Zhang, Z. W., Shimbo, S., Nakatsuka, H., Matsuda-Inoguchi, N., Higashikawa, K., & Ikeda, M. (2014). Cadmium contents in rice samples from various areas in the world. *Environmental Pollution*, 127(3), 429-437p.
- Wätjen W, Beyersmann D, (2004) : Cadmium-induced apoptosis in C6 glioma cells: influence of oxidative stress. *Biometals*;17:65–78p.

Références bibliographiques

- West, J.B. (2020). *Respiratory Physiology: The Essentials*. Wolters Kluwer, 12-15, 48-52p.
- Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML, Huang HY, Wang HS, Soong YK, Lin JL. (2008). Cadmium level in seminal plasma may affect the pregnancy rate for patients undergoing infertility evaluation and treatment. *Reprod Toxicol* ;25:48,1-4p.
- Wu, Z., Zhou, Z., & Chen, J. (2015). Cadmium induces reactive oxygen species-dependent apoptosis by activating protein phosphatase 2A in rat mesangial cells. *Toxicology letters*, 233(1), 72-80p.
- Youcef, A., & Hakim, B. (2017). "Heavy metal contamination in fish from a semi-arid zone: A case study from Algeria." *Chemosphere*, 171, 515-524p.
- Zhai, Q., Li, M., & Wang, C. (2018). Cadmium-induced oxidative stress and immunosuppression mediated by the release of apoptotic cells and mitochondrial dysfunction in the spleens of chickens. *Ecotoxicology and environmental safety*, 161, 382-389p.
- Zheng, X. S., & Zhang, J. Y. (2013). Cadmium exposure impairs zebrafish and human airway ciliated cells via inhibition of cilia motility and induction of apoptosis. *Archives of toxicology*, 87(5), 1057-1.