



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale..** قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Sante*

Intitulé :

La toxicité du cadmium et ses risques sur la santé humaine

Présenté et soutenu par : **Benariba Rokia**

Le : **05 /06/2016**

Mokhtari Roukia

Bougherara Nadia

Jury d'évaluation :

Président(e) : LALAOUI K.(Pr)

Encadreur : BOUBEKRI N.(MC)

Examineur 1 : HABBACHI W.(MC)

Examineur 2 : IHOUAL S.(MA)

Année universitaire
2015 - 2016

SOMMAIRES

Remerciment	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	01
Partie I : Les métaux lourds.....	03
I.1.Propriété Physico-chimique.....	04
I.2.Classification des Métaux lourds.....	05
I.2.1.Essentiels.....	05
I.2.2.Toxiques.....	05
I.3. l'origine des Métaux lourds.....	06
I.3.1.Origine naturelle.....	06
I.3.2. Origine anthropique.....	06
I.4. Role physiologique.....	06
I.5. Répartition et devenir des métaux lourds dans l'environnement.....	08
I.5.1. Contamination des sols.....	08
I.5.2. Contamination de l'air.....	08
I.5.3. Contamination de l'eau.....	09
I.6. Le problème de la toxicité des Métaux lourds.....	09
I.7. Les principaux dangers des métaux lourds.....	10
Partie II Le cadmium.....	11
II.1. Physico-chimiques du cadmium.....	11
• Les formes dissoutes.....	13
• Les formes colloïdales.....	13
• Les formes particulières.....	14
II.2.Propriétés biologiques.....	14
II.3.Classification du cadmium.....	14
II.3.1. Cadmium metal.....	14
II.3.2. Nitrate de cadmium.....	15
II.3.3. Le chlorure dcadmium.....	15

II.3.4. Le chlorure de cadmium.....	15
II.3.5. L'oxyde de cadmium.....	15
II.4.6. Le sulfate de cadmium.....	15
II.4.7. Le sulfure de cadmium.....	15
II.4. Origine du Cadmium.....	17
II.4.1. Origine géogène.....	17
II.4.2. Origines du cadmium dans le sol.....	17
II.4.2.1. Origine naturelle.....	17
II.4.2.2. Origine anthropique.....	17
II.5. Rôle physiologique du cadmium.....	17
II.6. L'utilisation.....	18
II.7. L'exposition.....	19
II.8. Toxicocinétique.....	20
II.8.1. Absorption.....	20
II.8.2. Distribution.....	20
• Les métallothioneines (MTS)	21
II.8.3. Elimination.....	21
II.8.4. Excrétion.....	21
II.9. Systèmes d'Entrée-Sortie cellulaires du cadmium.....	23
II.9.1. Transport du cadmium dans les cellules.....	23
II.9.2. Implication des systèmes de transport du calcium, du fer et du zinc dans le transport de Cd.....	24
II.9.3. Canaux calciques voltage-dépendants.....	25
• Canaux calciques de type L.....	25
• Canaux calciques de type T.....	25
II.9.4. Les pompes d'efflux.....	26
• Multidrug Resistance Protéines.....	26
II.9.5. Les transporteurs de manganese.....	26
II.9.6. Récapitulatif des systèmes d'entrée et de sortie cellulaire du Cadmium.....	27
 Partie III. Mécanismes d'action du cadmium.....	 29
III.1. Cytotoxicité et accumulation cellulaire du Cd (mécanisme cellulaire).....	29

III.2. Mécanismes de toxicité moléculaires du cadmium.....	30
III.2.1. Interférence avec l'homéostasie des métaux essentiels.....	30
III.3. Production d'Espèces Réactives de l'Oxygène par le cadmium.....	31
III.3.1. Présentation du stress oxidant.....	31
III.3.2. Les radicaux libres.....	32
III.3.2.1. Le radical su peroxyde, O₂⁻	33
III.3.2.2. Le radical hydroxyle, OH[·]	34
III.3.3. Les ROS: signaux moléculaires.....	35
III.3.4. Effet du cadmium sur la production de ROS.....	36
III.4. Mécanismes de protection cellulaire contre la toxicité du cadmium.....	36
III.4.1. Mécanismes anti-oxydants.....	37
III.4.1.1. Antioxydants enzymatiques.....	37
• Les Superoxydes dismutases (SOD)	38
• Catalase.....	38
• Glutathion peroxydase.....	39
III.4.1.2. Antioxydants non enzymatiques.....	39
• Glutathion.....	39
• HSP70.....	40
• Métallothionéines.....	40
• Vitamine C.....	40
• Vitamine E.....	40
• Poly phénols.....	41
III.5. Effets du cadmium sur la régulation des genes.....	42
III.5.1. Induction des métallothionéines (MT).....	42
III.5.2. Metal-responsive element-binding transcription factor-1(MTF-1).....	42
III.5.3. Induction de la synthèse du glutathione.....	44
III.5.4. Induction de l'hème oxygénase-1.....	44
III.5.5. Suppression de l'activité de Sp1 (Specificity protein 1).....	44
III.6. Effets du cadmium sur la signalisation cellulaire.....	45
III.6.1 Activation de la voie de signalisation ERK.....	46
III.6.2. Activation de la voie de signalisation JNK/SAPK.....	46
III.6.3. Activation de la voie de signalisation p38.....	47
III.7. Effet du cadmium.....	48

III.7.2. Effet sur l'environnement.....	48
III.7.3. Effet sur les plantes.....	48
• Phytotoxicité du cadmium.....	48
III.7.4. Effet sur organismes aquatiques.....	49
III.7.1. Effet sur la santé.....	49
III.8. Maladies induites par le cadmium.....	50
III.8.1. Pathologies osseuses.....	50
III.8.2. Pathologies Pulmonaire.....	51
III.8.4. Le système nerveux.....	52
III.8.3. Cancer.....	52
III.8.5. Pathologie le système reproducteur.....	53
III.8.6 Lésions rénales.....	53
III.8.7. Autres maladies.....	56
Conclusion.....	57
Les références.....	58
Résumé	



REMERCIEMENT

*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 remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail, notamment : Pr **LALAOUI K** (Président), Mme **BOUBEKRI NASSIMA** (Examinatrice), M^{elle} **HABACHI W** (Examineur) et M^{elle} **IHOUEL S** (Examinatrice).*

*Nous vous remercions d'avoir enrichi cette étude par vos expertises et vos expériences respectives. Nous remercions également, Mme **BOUBEKRI NASSIMA** d'avoir dirigé notre thèse 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 exprimons nos plus sincères remerciements à mes amis **FAIZA, ROFAIDA, MARWAN, HAMZA, KAMEL** pour ses présences, ses encouragements et ses soutiens dans les moments difficiles, merci pour vos amitiés*

J'adresse, enfin et surtout, ma plus profonde gratitude et tout mon amour à ma mère, mon père, mes sœurs et mes frères, qui ont su me faire confiance et me soutenir en toutes circonstances, ainsi qu'à tous mes proches amis qui m'ont toujours soutenu et encouragé même dans les périodes les plus difficiles.

****MERCI****

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.



LISTE DES ABREVIATIONS

- ABC** : ATP-Binding Cassette.
ADN : Acide DésoxyriboNucléique.
ADP : Adénosine Diphosphate.
Ag²⁺ : Ion d'Argent (2+).
Al : Aluminium.
AP1 : Activator protein 1.
APX : Ascorbate PeroXydase.
ARE : Antioxydant Responsive Element .
ARN : Acide ribonucléique.
ARNm : ARN messenger.
AS : Arsenic.
- ATF₁** : Activating transcription factor.
Ba²⁺ : Ion de Baryum (2+).
BCF : Facteur de bioconcentration.
Ca²⁺ : Ion de Calcium (2+).
CaCO₃ : Carbonate de calcium.
CaM : La calmoduline.
CAT : Catalase.
Cd : Cadmium.
Cd²⁺ : Ion de cadmium (2+).
CdCl₂ : Chlorure du cadmium.
CdCl₃ : Le chloroforme deutéré.
CdCl₄ : Tetrachlorocadmiate(2-).
CdCO₃ : Arbonate de cadmium.
CdO : Oxyde de cadmium.
CdRE : Centre de Documentation et de
Recherches européennes.
Cds : Sulfate de cadmium.
CdSO₄ : Sulfate de cadmium.
CO : Monoxyde de carbone.
Cr : Chrome.
Cr²⁺ : Ion de chrom (2+).
Cr³⁺ : Ion de chrom (3+).
Cr⁶⁺ : Ion de chrom (6+).
CREB : C-AMP Response Element-
Binding protein.
Cu : Cuivre.
Cys : Cystéine.
Cys₂ : Cysteine proteinase inhibitor 2.
DHA : Déhydroascorbate.
DHAR : Déhydroascorbate réductase.
- DMT1** : Divalent Metal Transporter 1.
EC : Enzyme Commission numbers.
Eh : Potentiel redox.
ER : réticulum endoplasmique.
ERK : Extracellular-regulated protein.
kinases.
ERK : Extracellular signal-regulated
kinases.
ERO : Espece Reactive Oxygene.
ETM : Eléments traces métalliques.
F : Flore.
Fe²⁺ : Ion de Fer (2+).
GDP : Guanine diphosphate.
GEF : Facteur d'échange du nucléotide
de la guanine.
GPCR : G protein-coupled receptors
GR : Glutathion Réductase.
Grb₂ : Growth factor receptor-bound
protein 2.
GRE : Glucocorticoid Responsive
Element.
GS : Glutamine Synthase.
GSH : Glutathion.
GSK-3β : Glycogen synthase kinase 3 beta.
GSSG : Glutathion bisulfure.
- GST-alpha** : glutathione S-transferase
Alpha 1.
- GTP** : Guanine triphosphate.
H₂O : Molecule d'eau.
H₂O₂ : Eau oxygénée.
HAP : Hydrocarbure aromatique
polycyclique.
HEK : Human Embryonic Kidney.
HeLa : Human cervical cancer cells.
Hg : Mercure.
Hg²⁺ : Ion de Mercure (2+).
Hif-1 : Hypoxia inducible factor.
HSE : Heat Shock Element.
HSF₁ : Heat Shock Factor.

Hsp : Protéine de stress (Heat Shock protein).	Pb : Plomb.
IFNβ : L'interféron bêta 1a.	Pb²⁺ : Ion de plomb (2+).
IKB : International Klein Blue.	PH : Potentiel Hydrogène.
IP₃R : Inositol trisphosphate receptor.	Pi : Lettre grecque du même nom (π).
JNK : C-Jun NH ₂ -terminal kinase.	PKC : Protéine kinase C.
K : Potassium.	PLA : L'acide polylactique.
LPs : Lipopolysaccharide.	POX : Peroxydases.
MAP : Ministère de l'agriculture et de la pêche.	PrB : Protéine rétinoblastome.
MAPKs : Mitogen-activated protein kinase.	PSII : Photosystème II.
MDHA : Metropolitan Development & Housing Agency.	RAS : Oncogène RAS (Rous avian sarcoma).
MDHAR : MonoDéhydroAscorbate Réductase.	RBP : Protéine de liaison du rétinol.
ML : Métaux lourds.	ROS : Reactive Oxygen Species.
Mn : Manganèse.	RTK : Activité tyrosine kinase.
MRE : Metal Responsive Element.	SAPK : Stress-activated protein kinase.
MRP : Multidrug Resistance Proteins.	Se : Sélénium.
MT : Métallothionéine.	SH : Sulfure d'hydrogène.
MTF1 : Metal-responsive element-binding transcription factor-1.	Shc : Trigramme.
N : Azote.	Sn : Sélénium.
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.	SOD : Superoxyde dismutase.
NADPH : Nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate.	SOS : Son of Sevenless.
NFκB : Nuclear factor-kappa B.	SP1 : Specificity protein 1.
Ni : Nickel.	STAT₁ : Signal transducer and activator of transcription 1.
Ni²⁺ : Ion de Nickel (2+).	TFIII-A : Transcription Factor for polymerase III A.
NO : Monoxyde d'azote.	USF : Upstream Stimulatory Factor.
NO\cdot : Monoxyde d'azote.	VDCC : Canaux calciques dépendants du voltage.
NOS : Oxyde nitrique synthase.	Zn : Zinc.
NOX : NADPH oxydase.	Zn²⁺ : Ion de zinc (2+).
NRAMP₂ : Natural Resistance-Associated Macrophage Protein (protéine macrophage naturelle de résistance).	ZNT₁ : Zinc transporter 1.
O₂ : Dioxygène.	ZTL₁ : PAS protein ZEITLUPE 1.
O₂⁻ : Anion superoxide.	β2M : β 2-macroglobuline.
\cdotOH : Radical hydroxyle.	
OMS : Organisation mondiale de la santé	
ONOO : peroxydinitrite.	
P : Phosphore.	

LISTE DES FIGURES

Figure 01: Structure en doigts a zinc d'une protéine intercalant de L'ADN.....	08
Figure 02: Le classement des métaux lourds par ordre de la toxicité est le suivant.....	10
Figure 03: Aspect du Cadmium.....	11
Figure 04: Les voies du Cd dans le corps.....	22
Figure 05: Le métabolisme, le stockage et l'élimination du cadmium chez l'homme.....	22
Figure 06: Transport du cadmium dans les cellules.....	23
Figure 07: Implication des systèmes de transport du calcium, du zinc dans le transport de Cd.....	24
Figure 08: Transport du cadmium par les canaux de Mn.....	27
Figure 09: Mécanismes d'accumulation et toxicité du cadmium.....	31
Figure 10: Le radical superoxyde est la source de nouveaux ROS	31
Figure 11: Présentation du stress oxydant.....	32
Figure 12: Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant.....	32
Figure 13: Production d'anion superoxyde dans la chaîne respiratoire mitochondrial.....	33
Figure 14: Réaction de fenton.....	34
Figure 15: Schéma des défenses antioxydantes enzymatique.....	37
Figure 16: Les trois types de la SOD.....	38
Figure 17: Les principales réactions de détoxification Antioxydants non enzymatiques.....	39
Figure 18: Les principaux radicaux libres et les mécanismes de détoxification	41
Figure 19: Structure tridimensionnelle de métallothionéine chez le rat.....	42
Figure 20: Modèle illustrant les fonctions de MTF-1.....	43
Figure 21: Les voies de signalisation des MAP kinases. Les différents modules MAP kinases.....	45
Figure 22: Activation de la voie de signalisation ERK.....	46
Figure 23: Diminution de la densité osseuse lors de l'ostéoporose. Représentation de la portion trabéculaire d'un os sain (A) et d'un os ostéoporotiques (B).....	50
Figure 24: Difformités osseuses constatées chez les japonais souffrant de la maladie Itai-Itai Photo prise en 1968 par Ishizaki.....	51
Figure 25: Shéma de la carcinogenèse induite par le Cd.....	53
Figure 26: Schéma illustrant le mécanisme responsable de la sélection accumulation de Cd dans les cellules tubulaires proximales.....	54
Figure 27: Un modèle proposé pour la néphrotoxicité induite par le cadmium.....	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01: Classification périodique des éléments.....	03
Tableau 02: Propriétés physico-chimiques de quelques métaux lourds.....	05
Tableau 03: Les propriétés chimiques du Cadmium.....	12
Tableau 04: Les Propriétés physico-chimiques du cadmium.....	13
Tableau 05: Les Formes principales de cadmium retrouvées dans l'industrie.....	15
Tableau 06: Propriétés physico-chimiques du cadmium et composés.....	16
Tableau 07: Sources industrielles et agricoles des métaux présents dans l'environnement.....	19
Tableau 08: Récapitulatif des systèmes d'entrée et de sortie cellulaire du cadmium.....	28
Tableau 09: Différent radical libres oxygénés.....	35
Tableau 10: Les kinases effectrices activées par ERK et p38 ainsi que les principaux effets qui en résultent.....	47

Introduction

Introduction

Au des dernières années, la pollution par les métaux lourds est devenue l'un des problèmes environnementaux les plus graves (Elkhawaga, 2011). La découverte des métaux constitue une étape fondamentale dans l'histoire de l'homme, qui est présents dans tous les compartiments de l'environnement, en particulier dans l'eau et leurs concentrations varient suivant l'élément considéré (Maud, 2005).

Les activités humaines ont considérablement accru la libération de diverses molécules dans l'environnement dont certaines se révèlent toxiques non seulement pour la flore et la faune mais également pour l'espèce humaine (Moussavou, 2010).

Ces métaux sont souvent toxiques à faible concentration et les microorganismes sont les premiers organismes influencés par cette toxicité (Habi, 2009). Les métaux lourds tels que le plomb, le cadmium, le cuivre, le zinc, et le mercure ne peuvent pas être biodégradés et donc persistent dans l'environnement pendant de longues périodes. De plus ils sont continuellement rajoutés dans les soles par diverses activités : en agriculture par l'application de boues d'épuration ou dans l'industrie métallurgique (Huynh, 2009). Parmi les ML le plus toxique est le cadmium c'est un métal blanc, mou et malléable classe communément comme un métal lourd et métal de transition toxique au centre de nombreuses préoccupations environnementales.

Le cadmium a en effet été désigné par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) comme un cancérigène de catégorie 1 par inhalation (Rossalet, 2007). L'homme exposé au Cd par alimentation et le tabagisme, est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal et tend à être persistant puisqu'il s'accumule dans les organes, surtout dans le foie et le rein (Eve, 1993).

Le cadmium est utilisé dans la fabrication des piles (nickel-Cd), dans la préparation par galvanisation de couches protectrices de fer (Fe) bien malléables. De plus, on utilise les composés de Cd comme pigments de peintures résistants à de hautes températures (Bliefert et Perraud, 2004).

L'un des mécanismes impliqués dans la toxicité des métaux est l'induction d'espèces réactives oxygénées (ROS) (Habi, 2009), c'est-à-dire, des molécules réactives contenant de l'oxygène produit dans les réactions d'oxydoréduction (Meghnous et Meghraoui, 2011). La formation de ROS résulte du stress oxydatif qui crée un état de déséquilibre entre la défense anti oxydante et la production des radicaux (Crosnier et Delolme, 1994). Ces derniers peuvent causer des dommages oxydatif aux membranes lipidiques, à l'ADN et protéine, et leur oxydation peut conduire à un dysfonctionnement cellulaire et une lésion tissulaire (Varrault, 2012). Ces réactions se traduisent par une modification des activités des enzymes antioxydants (glutathion peroxydase, GPx; superoxyde dismutase, SOD, catalase, CAT) et soutiennent indirectement le

système de défense antioxydant en catalysant la conjugaison des polluants avec GSH (glutathion-s-transférase, GST) (Oulhote, 2012). La toxicité est renforcée par un phénomène de concentration dans l'organisme qu'on appelle bioaccumulation (El edrissi, 2009). De plus, de nombreuses études permettent de penser que ce métal peut induire de multiples cancers comme certains affectant le rein, le poumon, les testicules ou la prostate (Rossalet, 2007).

L'objectif de notre travail était de caractériser aux niveaux physiologique, cellulaire, moléculaire, les déterminants majeurs contrôlant l'accumulation du Cd chez l'homme.

Notre mémoire comprend 3 parties :

- Dans la 1^{er} Partie de ce travail, nous présentons l'étude bibliographique, Nous commençons par introduire dans la première partie le comportement et le devenir des métaux lourds dans le corps humains et leurs degrés de toxicité.
- Dans 2^{ème} partie nous présentons le cd, leur caractérisation, leur classification, leur l'origine et exposition, système d'entrée et sortie du Cd.
- Dans 3^{ème} partie nous présentons le mécanisme d'action au niveau cellulaire et moléculaire, le stress oxydant et les maladies induit par Cd.

Problématique :

Pour évaluer la toxicité du Cd, il faut tout d'abord définir ce qu'est le Cd, comment il se trouve dans l'environnement et dans le corps humain et quels sont leurs effet ?

Partie I:

Les métaux lourds

I. les métaux lourds

Les métaux lourds sont des éléments ayant des propriétés métalliques naturelles (densité, ductilité, stabilité des cations, spécifiés de ligand, conductivité) et qui possèdent un numéro atomique > 20 (Loué, 1993), caractérisés par une forte masse volumique supérieure à 5 g/cm^3 (Adriano, 2001). Ils sont présents dans tous les compartiments de l'environnement, mais en générale en quantité très faibles et ne sont pas biodégradables. On dit que les métaux sont présents en « quantités traces » car ils représentent 0.6 % masse du totale des constituants de la croûte terrestre et représentent aussi « la trace » du passé géologique et de l'activité anthropique (Blum, 1990).

Sous cette appellation figurent des éléments qui, pour certains, sont effectivement des métaux tels que Ni, Cu, Zn, Pb, Hg, Al... mais aussi des métalloïdes tels que chrome, zinc, cuivre, nickel, plomb, arsenic, cadmium, mercure (Koller, 2004).

Enfin, dans l'industrie en général, on considère comme métal lourd tout métal de densité supérieure à 5 (tableau 1), de numéro atomique élevé et présentant un danger pour l'environnement.

Tableau 1 : Classification périodique des éléments (Bensaha, 2010).

Bloc s												Bloc p					
H		■ Métaux lourds de densité > 5															He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	Bloc d										Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Bloc f														
Lanthanides			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
Transuraniens			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Cf	Bk	Es	Fm	Md	No	Lr	

Nieboer et Richardson ont proposé une nouvelle classification des éléments, basée sur des propriétés de complication :

- **Classe A** : regroupe les éléments qui ont une affinité pour des ligands contenant des atomes d'oxygène.
- **Classe B** : regroupe des éléments qui ont une affinité pour des ligands contenant des atomes d'azote et du soufre
- **Classe C** (intermédiaire) : regroupe des éléments ayant une affinité à la fois pour l'oxygène, l'azote et le soufre.

Les métaux les plus souvent impliqués dans la pollution, appartiennent aux classe B et intermédiaire, comme Hg^{2+} , Ag^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} . Les métaux de la classe intermédiaire peuvent interagir avec tous les groupements fonctionnels (Nieboer, 1980).

I.1. Propriété Physico-chimique

Les métaux lourds forment naturellement notre intermédiaire peuvent interagir avec tous les groupements fonctionnels, ils sont présent en faible quantité dans les eaux de mer et de surface, ainsi les organismes vivants. Certains sont indispensables à faible teneur au déroulement des processus biologiques. Cependant, ils peuvent devenir toxiques, ou peuvent mettre en cause la qualité des différents constituants de biosphère, des que leur biodisponibilité devient trop importante (Allway, 1968).

Les caractéristiques de ses composés diffèrent : l'oxyde de cadmium est lui aussi presque insoluble dans l'eau mais soluble dans les acides. Au contraire, les composés chlorure, nitrate et sulfate qui se présentent sous la forme de cristaux incolores sont très solubles dans l'eau, les acides dilués et les solvants organiques (Baptiste, 2007).

Les métaux lourds possèdent un caractère électropositif qui leur confère la faculté de perdre facilement un ou plusieurs électrons pour former des cations de charge variable (Behrouz, 1995). Comme les autres éléments, les métaux lourds suivent dans la nature des cycles depuis la réserve géochimique, en passant par la végétation et les animaux (Tableau 2) (Allaway, 1968).

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques de quelques métaux lourds (Behrouz, 1995).

Métal	Symbole	Numéro atomique	Masse atomique	Valence fusion °C	Point de fusion °C	Point d'ébullition °C	Densité
Chrome	Cr	24	51,99	6,5,4,3,2	1 875	2682	7,17
Fer	Fe	26	55,85	2, 3*	1535	3000	7,90
Nickel	Ni	28	58,70	2 , 3	1555	2 837	8,90
Cuivre	Cu	29	63,55	1,2	1 083	2 595	8,94
Zinc	Zn	30	65,38	2	419	907	7,14
Cadmium	Cd	48	112,48	2	321	767	8,65

* Les chiffres en gras correspondent à la valence la plus courante.

I.2. Classification des Métaux lourds

I.2.1. Les métaux lourds essentiels

Sont des éléments indispensables, à l'état de trace, pour de nombreux processus cellulaires et qui se trouvent en proportion très faible dans les tissus biologiques (Kabata-Pendias and Pendias, 2001). Certaines peuvent devenir toxiques lorsque la concentration dépasse un certain seuil, c'est le cas du cuivre (Cu), du nickel (Ni), du zinc (Zn), du fer (Fe). Par exemple le zinc (Zn), à la concentration du milli-molaire, est un oligo-élément qui intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques (déshydrogénases, protéinase, peptidase) et joue un rôle important dans le métabolisme des protéines, des glucides et les lipides (Adriano, 2001).

I.2.2. Les métaux lourds toxiques

Ont un caractère polluant avec des effets toxiques pour les organismes vivants même à faible concentration, ils n'ont aucuns effets bénéfiques connus pour la cellule (Baker and Walker, 1989), ne sont potentiellement toxiques. Ce sont des micropolluants de nature à entrainer des nuisances, même quand ils sont rejetés en quantité très faibles. Ces éléments qui ne présentent pas une fonction métabolique, sont connus comme « non essentiels » et généralement ont un seuil de concentration beaucoup plus bas pour devenir toxiques (Aranguren, 2008).

Leur toxicité se développe par bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire. C'est le cas du plomb (Pb), du mercure (Hg) et du cadmium (Cd) (Nies, 1990).

I.3. L'origine des métaux lourds

Les métaux lourds sont redistribués naturellement dans l'environnement par les processus géologique et les cycles biologiques. Les activités industrielles et technologiques diminuent cependant le temps de résistance des métaux dans les roches, ils forment de nouveaux composés métalliques, induisent les métaux dans l'atmosphère par la combustion de produits fossilifères.

- Il faut différencier la part qui résulte de la contamination d'origine humaine (anthropogène) et la part naturelle (géogène). Les métaux lourds se trouvent dans l'atmosphère l'hydrosphère, lithosphère. Leur distribution dans l'environnement procède de 2 origines (Mckenzie, 1997) :

I.3.1. Origine naturelle

Sont présent de façon naturelle qui est le résultat de processus géogénique comme l'érosion, les précipitations géochimiques de roches et de l'eau de source, l'activité volcanique et bactérienne, l'altération des contients et les incendies de forêts.

I.3.2. Origine anthropique

Relève des activités industrielles et aussi va des solides organiques tels les boues d'assainissement, le compost, les fertilisant et les pesticides, à provoqué un accroissement considérable de la teneur en métaux lourds dans l'environnement ou ils peuvent pénétrer dans le sol par voie aérienne. Sont présent sous des formes chimiques assez réactives et entraînent de ce fait des risques très supérieurs aux métaux d'origine naturelle qui sont le plus souvent immobilisés sous des formes relativement inertes.

Les sources anthropogènes sont les suivantes :

- Activité pétrochimiques.
- Utilisation de combustibles fossiles (centrales électriques au charbon, chaudières industrielles, fours à ciment).
- Transport (véhicules et moteurs routiers et non routiers, embarcation).
- Incinération de déchets.
- Produits (interrupteurs électriques, amalgames dentaires, éclairages fluorescents).
- Déchets urbains (eaux usées, boues d'épuration ordures ménagères), agricoles (Mckenzie, 1997).

I.4. Rôle physiologique

Onze des oligo-éléments (Fe, Zn, Si, Cu, Mn, Ni, Co, Se, F, Cr, Mo, Sn, V, Al), sont tous des métaux lourds (Morrison, 1979). Cependant, ils y jouent des rôles importants dans les réactions métaboliques et fonctionnent d'ordinaire comme un centre coordinateur de la structure

et de la stabilité des enzymes et des protéines (Perrot, 1983). Certains de ces éléments peuvent créer des liaisons métal - protéine et sont capables de modifier la structure tertiaire de la protéine. Ils jouent ainsi un rôle d'accepteurs ou de donneur d'électrons, très important dans les multiples systèmes enzymatiques mettant en jeu des réactions d'oxydoréduction (Behrouz, 1995 ; Chaignon, 2001). Un certain nombre de métaux lourds (Fe, Zn, ...) participent à la défense immunitaire et sont indispensables dans la nutrition des vivants, donc l'alimentation devra apporter en une quantité suffisante pour assurer l'ensemble des fonctions biologiques et en présence seulement d'ions métalliques qui manifeste leur action sur les enzymes et les réactions enzymatiques (Perrot, 1983). Leur mécanisme d'action fait intervenir des enzymes, mais aussi des molécules jouant un rôle dans la transformation des cellules lymphoïdes grâce à des récepteurs de membrane, bien qu'ils soient présents à l'état de trace, les métaux lourds peuvent renforcer la solidité de certains tissus.

Pour que dans le milieu cellulaire plusieurs réactions métaboliques puissent se produire simultanément, il faut que chacune des réactions soit 'isolée' des autres. Une telle configuration est assurée grâce à la formation de complexes enzyme - métal - substrat où la réaction catalytique se produit à l'intérieur de ce complexe ainsi 'isolé'. Du point de vue des besoins en métaux, on peut classer les enzymes en deux catégories:

- Les enzymes pour lesquelles il a été montré qu'un métal spécifique est un composant intégral.
- Celles pour lesquelles un ou plusieurs éléments agissent comme activateur (Coïc et al., 1989).

Certaines protéines sont très importantes dans la régulation des gènes, sont des 'Zinc finger proteins' ou protéines en doigts à zinc (Fig. 1). Elles possèdent dans leur séquence des molécules de cystéine ou d'histidine régulièrement espacées. Ceci permet, en fixant du zinc, de prendre une structure opérationnelle en hélice alpha qui va s'insérer dans la zone complémentaire d'ADN. Cet effet de zinc explique son action sur la multiplication ou la différenciation cellulaire (Chappuis, 1991).

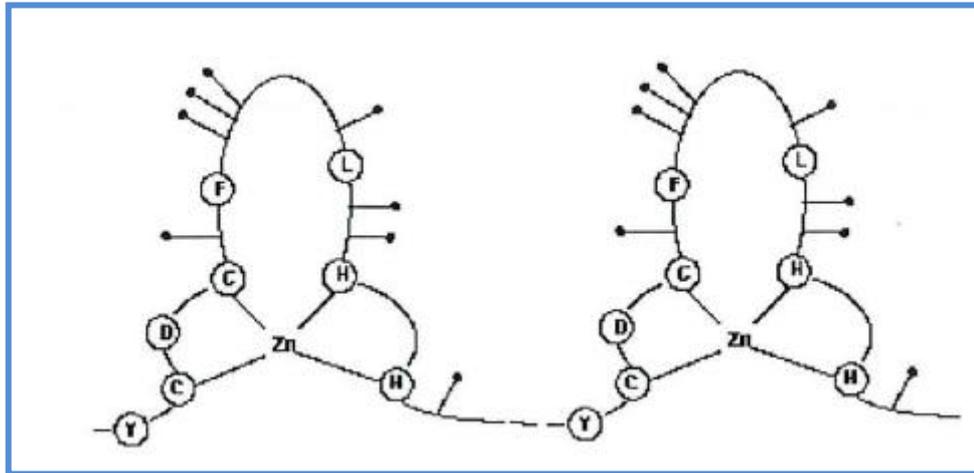


Figure 1 : Structure en doigts à zinc d'une protéine intercalant de L'ADN (Behrouz, 1995).

I.5. Répartition et devenir des métaux lourds dans l'environnement

I.5.1. Contamination des sols

Tous les sols contiennent naturellement des éléments traces métalliques. On parle de contamination d'un sol lorsque sa teneur en élément trace est supérieure à la concentration naturelle, mais sans influence sur la qualité du sol (Schuhmacher et al., 1995).

Les contaminations diffuses, qui affectent les niveaux superficiels des sols, résultent de phénomènes naturels tels que les retombées atmosphériques d'aérosols d'origine volcanique, ou d'actions anthropiques intentionnelles ou non : poussières et dépôts atmosphériques, Fertilisants minéraux (cuivre contenu dans les phosphates), pesticides, lisiers et fumiers, boues, des stations d'épuration, activités minières, déchets industriels (bâtiments) ou urbains, transports, etc. (Marcos, 2001).

I.5.2. Contamination de l'air

Les métaux lourds se dispersent dans les hautes couches de l'atmosphère et retombent ailleurs, après un transport sur de très longues distances. On estime qu'une particule de mercure dans l'atmosphère reste un an dans celui-ci, avant de retomber.

Les métaux lourds dans l'air peuvent se trouver principalement sous deux formes :

- soit sous forme gazeuse pour certains composés métalliques volatiles ou dont la Pression de vapeur saturante est élevée.
- soit sous forme de composés métalliques solides, déposés sur les très fines particules ou poussières formées lors des phénomènes de combustion.

Dans l'air ambiant, on trouve de nombreux éléments, comme le plomb, le cadmium, le zinc, Le cuivre, etc., dont la concentration est d'autant plus élevée que les particules sont fines (Veeresh, 2003).

I.5.3. Contamination de l'eau

Les métaux présents dans l'eau peuvent exister sous forme de complexes, de particules ou en solutions. Les principaux processus qui gouvernent la distribution et la répartition des métaux lourds sont la dilution, la dispersion, la sédimentation et l'adsorption/désorption. Certains processus chimiques peuvent néanmoins intervenir également. C'est ainsi que la spéciation selon les diverses formes solubles est régie par les constantes d'instabilité des différents complexes, et par les propriétés physico-chimiques de l'eau (pH, ions dissous, et température).

Les métaux lourds subissent de nombreuses transformations: réduction par processus biochimique, méthylation, déméthylation et oxydation d'espèces de métaux isolées. Des réactions redox peuvent aussi faciliter certaines transformations. Les processus biochimiques sont effectués par des micro-organismes et par des algues. Les principales sources de contamination de l'eau sont les suivantes :

- Les eaux usées domestiques et industrielles.
- La production agricole.
- Les polluants atmosphériques.
- Les anciennes décharges (Gaujous, 1993).

I.6. Le problème de la toxicité des métaux lourds

Les métaux lourds ont tous un potentiel toxique qui dépend principalement de leur concentration dans le milieu considéré et de leur biodisponibilité c.à.d. de leur fonction soluble et accessible par les organismes. De trop fortes concentrations en métaux lourds même essentiels sont toxiques pour les organismes vivants.

La biodisponibilité en métaux lourds définit leur aptitude à être transférés d'un compartiment vers un autre, ce qui augmente le risque de toxicité sur les organismes vivants (Maynaud, 2012). La toxicité des métaux lourds est due essentiellement à :

- Leur non-dégradable.
- Leur toxicité à faible concentration.
- Leur tendance à s'accumuler dans les organismes vivants et à se concentrer le long des chaînes trophiques (Crine, 1993).

La toxicité d'un élément métallique dans l'environnement dépend de la forme chimique sous laquelle il existe. On peut citer comme exemple, le cas du Mn^{VII} et de l' As^{III} qui est plus toxique que le Mn^{II} et l' As^{V} (Mallinckrodt, 1991). La disponibilité et la toxicité dépendent de la concentration des ions libres de l'élément, ainsi que de la concentration totale du métal ou de celle du complexe du métal (Sanders et al., 1983).

L'une des caractéristiques de la toxicité des métaux est leur pouvoir de former des complexes (Morgan et Stumm, 1991), leur toxicité varie aussi selon la dose et la durée d'exposition. Une exposition de courte durée à des concentrations élevées cause des syndromes aigus, alors que l'exposition de longues durées à de faibles concentrations provoque des troubles chroniques (Fig. 2) (Kakkar et al., 2005).

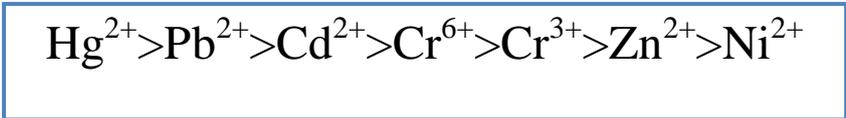


Figure 2 : Le classement des métaux lourds par ordre de la toxicité est le suivant (Sposito, 1981).

I.7. Les principaux dangers des métaux lourds

- Ils remplacent ou substituent les minéraux essentiels.
- Ils changent notre code génétique.
- Ils produisent des radicaux libres.
- Ils neutralisent les acides aminés utilisés pour la détoxification.
- Ils causent des allergies.
- Ils endommagent les cellules nerveuses (Bekaert, 2004).

Partie II:

Le cadmium

II. Le cadmium

Le cadmium (Cd), du grec kadmeia (Goyer et Clarckson, 2001), fut découvert en 1808 par Magnus Martin af Pontin, mais c'est en 1817 que l'Allemand Friedrich Stromeyer le prépara pour la première fois. Le nom de Cadmium vient du latin cadmia (calamine) (Nakib, 2010), l'ancien nom pour "calamine" ou "galmei", un minerai de zinc (Verge, 2006).

Le Cd est un métal blanc argent, légèrement bleuté, très malléable et ductile, largement utilisé dans les pays industrialisés, relativement rare (Behrouze, 1995 ; Martineau, 2008), n'est pas essentiel au développement des organismes animaux ou végétaux, appartenant à la famille de métaux de transition. En revanche, ses propriétés physiques et chimiques, proches de celles du Zinc et du Calcium, lui permettent de traverser les barrières biologiques et de s'accumuler dans les tissus. Il se trouve souvent associé dans les roches aux éléments du même groupe, comme le zinc et le mercure (Fig. 3) (Zorrig, 2010).

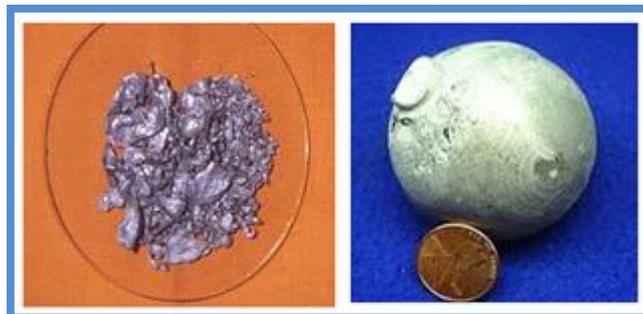


Figure 3. Aspect du Cadmium (Arris, 2008)

II.1. Les propriétés physico-chimiques du cadmium

Le cadmium est un élément chimique dont le symbole est Cd, il possède de numéro atomique 48 (Borchardt, 1985), du groupe du tableau périodique (Garin et Simon, 2004), leur masse molaire atomique est de 112,4 g/mol (Arris, 2008) (tableau 3 et 4), Il existe 8 isotopes naturels stables, 11 isotopes instables et de nombreux isotopes métastables (Goyer et Clarckson, 2001). C'est un élément rencontré en milieu aquatique sous divers formes physiques (dissoute, colloïdale, particulaire) et chimiques (minérale ou organique), a une grande résistance à la corrosion; il a une bonne conductivité de l'électrifié; ses produits dérivés ont une bonne résistance à la forte température; il présent des caractéristique chimique proches de celles du calcium, en particulier le rayon ionique, facilitant ainsi sa pénétration dans les organismes (Bouchardt, 1985). Il y est dispersé en petite quantité, soit entre 0,1 mg/kg et 5 mg/kg, majoritairement sous sa forme divalente complexée avec des sulfates, des oxydes et des carbonates (ATSDR, 2008).

En raison de sa forme divalente et de sa structure chimique, le cadmium ressemble à plusieurs autres métaux, l'ion cadmium est déplacé par le zinc métallique en solution: il est donc plus noble que le zinc. Il s'oxyde très peu à température ambiante et brûle dans l'air en donnant l'oxyde anhydre CdO, insoluble dans un excès d'hydroxyde de sodium. Il réagit avec les acides et les bases. Le cadmium est soluble dans l'acide nitrique dilué et dans les acides chlorhydrique et sulfurique concentrés et chauds.

Sous sa forme métallique (Cd⁰), observable principalement après raffinage, le cadmium est Insoluble dans l'eau, comme la plupart des métaux, il possède une faible pression de vapeur et est donc une substance considérée comme pratiquement non volatile (Barbalace inc, 2012).

Tableau 3. Les propriétés chimiques du Cadmium (Arris, 2008).

Numéro atomique	48
Masse atomique	112 ,4 g/mol -1
Electronégativité de Pauling	1 ,7
Masse volumique	8 ,7 g.cm-3 à 20°C
Température de fusion	321°C
Température d'ébullition	767°C
Rayon ionique	0.154 nm
Isotopes	0,097 nm (+2)
Configuration électronique	Kr] 4d¹⁰5s²
Energie de première ionisation	866 kJ.mol⁻¹
Energie de deuxième ionisation	1622 kJ.mol⁻¹
Potentiel standard	-0,402 V
Découverte	1817. Son nom vient de la mine de zinc de Kadmos près de Thèbes

Tableau 4. Les Propriétés physicochimiques du cadmium (Barbalace, 2012).

Propriétés	valeurs
Masse molaire	112 ,41 g/mol
Pression de vapeur	7,5x10-3 mm Hg à 257
Solubilité dans l'eau	Non soluble à 20 °C
États d'oxydation	2 (0 et +2)

Lors de l'ébullition du cadmium, il se dégage des vapeurs jaunes toxiques. Sa masse spécifique (densité) est de 8650 kg/m³. Il est ductile (résistance à l'étirement), malléable (résistance à l'aplatissement) et résiste à la corrosion atmosphérique ce qui en fait un revêtement de protection pour les métaux ferreux (Arris, 2008).

Un ensemble de variables physicochimiques du milieu (salinité, PH, potentiel redox, caractéristiques sédiment logiques, nature géochimique des particules, concentration en chlorures) gouvernent les transformation du cadmium dans l'environnement (Chiffolleau et al., 1999; Chiffolleau et al., 2001), la distinction entre les trois formes dissoutes, colloïdales et particulaires se fonction de leur taille.

- **Les formes dissoutes**

(<1nm) de cet élément en milieu aquatique sont des espèces libres (Cd²⁺) et formées par des associations (complication) de cadmium avec des composés (ligands ou complexant) minéraux ou organiques. Contrairement au mercure, l'ion libre du cadmium se trouve majoritairement dans le milieu. Ainsi, à pH=8, la quasi-totalité du cadmium est présent sous forme Cd²⁺. Plus la salinité augment, plus la concentration en Cd²⁺ diminué (Campbell, 1995).

Pour des pH supérieurs à 8, le cadmium précipite avec les carbonates. En zone coutière, lors du mélange des eaux douces avec l'eau de mer, le cadmium forme des complexes très stables avec les chlorures : les chloro-complexes (CdCl₂, CDC⁺, CdCl₃ et CdCl₄). Pour des salinités faibles, c'est l'espèce CdCl⁺ qui domine, alors qu'en milieu marin, c'est CdCl₂ qui est majoritaire (Cossa et Lassus, 1989).

- **Les formes colloïdales**

(De 450 à 1 nm) lorsqu'il se fixe à des oxydes de fer, de manganèse, des hydroxydes, des carbonates, des argiles ou de la matière organique colloïdale.

- **Les formes particulières**

(>0.45 μm) se font par intégration du cadmium dans la structure cristalline de minéraux détritiques (bruit de fond géochimique), par liaison à une fraction d'origine organique (carbonates, restes d'organismes, pelotes, fécales), par précipitation avec différentes fractions minérales (carbonates, phosphates, oxydes et hydroxydes de fer ou de manganèse, sulfures) et par adsorption sur des phases de différentes natures (argiles, matière organiques, oxydes et hydroxydes de fer et de manganèse) (Chiffolleau et al., 1999).

II.2. Propriétés biologiques

Le cadmium n'est pas essentiel au développement des organismes, animaux ou végétaux et ne semble pas biologiquement bénéfique au métabolisme cellulaire (Chiffolleau et al., 1999). En revanche, ses propriétés physiques et chimiques, proches de celles du calcium, lui permettent de traverser les barrières biologiques et de s'accumuler dans les tissus.

Contrairement à de nombreux métaux, le cadmium n'a aucun rôle métabolique connu et ne semble pas biologiquement essentiel ou bénéfique au métabolisme des êtres vivants. Il remplace parfois le Zn dans des systèmes enzymatiques carencés en Zn chez le plancton (Lane et Morel, 2000).

II.3. Classification du cadmium

Le cadmium est un élément relativement rare et n'existe pas naturellement à l'état natif. Il est présent dans la croûte terrestre à des concentrations d'environ 1 à 2 ppm, où il est souvent associé au zinc et au plomb. Il est également obtenu comme sous-produit de raffinage du plomb, du zinc et du cuivre. L'oxyde de cadmium obtenu au cours de la calcination des minerais de zinc est réduit par chauffage en présence de carbone ; le cadmium élémentaire est finalement séparé par distillation ou par un procédé électrolytique (Bisson et Houeix, 2014).

Il y a 6 formes du cadmium :

II.3.1. Cadmium métal

II.3.2. Nitrate de cadmium

II.3.3. Le chlorure de cadmium : est produit par réaction du cadmium fondu avec du chlore gazeux ou par dissolution du cadmium élémentaire ou de l'un des composés (oxyde, carbonate, sulfure, hydroxyde de cadmium) dans de l'acide chlorhydrique, suivie d'une évaporation.

L'hydrate ainsi formé est ensuite traité pour obtenir du chlorure de cadmium anhydre (Bisson et Houeix, 2014).

II.3.4. L'oxyde de cadmium : est produit par réaction de la vapeur de cadmium avec l'air. Des particules plus ou moins fines sont produites en fonction du rapport air/vapeur de cadmium.

L'oxyde de cadmium peut également être obtenu par décomposition thermique du nitrate ou du carbonate de cadmium ou par oxydation du cadmium fondu par un agent oxydant (Bisson et Houeix, 2014).

II.3.5. Le sulfate de cadmium : anhydre est préparé par oxydation du sulfure à température élevée ou par action du sulfate de diméthyle sur un composé de cadmium (nitrate, oxyde ou carbonate). Il peut également être produit par fusion du cadmium en présence de peroxydisulfate de sodium ou d'ammonium (Bisson et Houeix, 2014).

II.3.6. Le sulfure de cadmium : peut être obtenu par réaction entre le sulfure d'hydrogène et la vapeur de cadmium à 800 °C, ou en chauffant un mélange de cadmium ou d'oxyde de cadmium avec du soufre. Habituellement, les sulfures sont précipités à partir de solutions aqueuses de sels de cadmium par addition de sulfure d'hydrogène ou de sulfure soluble tel que le sulfure de sodium. Le sulfure de cadmium peut aussi être préparé par barbotage de sulfure d'hydrogène dans une solution de sel de cadmium acidifiée avec de l'acide (chlorhydrique) (Bisson et Houeix, 2014).

Le cadmium utilisé dans l'industrie se retrouve principalement sous forme métallique, d'oxyde, de chlorure, de sulfate, de nitrate ou de sulfure (tableau 5).

Tableau 5. Les Formes principales de cadmium retrouvées dans l'industrie (Lafon et al., 2011)

Nom	Cadmium Métal	Chlorure de Cadmium	Oxyde de Cadmium	Sulfate de Cadmium	Sulfure de Cadmium	Nitrate de cadmium
Numéro CAS	7440-43-9	10108-64-2	1306-19-0	10124-36-4	1306-23-6	10325-94-7
N° EINECS	231-152-8	233-296-7	215-146-2	233-331-6	215-147-8	233-710-6
Synonymes ou dénominations anglaises	Colloïdal Cadmium	Cadmium dichloride, caddy, dichlorocadmium	Cadmium oxide, cadmium monoxide	Cadmium sulphide, sulfuric acid, cadmium (2+) salt	Cadmium sulphide, cadmium monosulfide, cadmium yellow, cadmium orange, cadmopur yellow	Cadmium nitrate ; cadmium dinitrate ; nitric acide cadmium salt
Formule brute	Cd	CdCl ₂	CdO	CdSO ₄	CdS	Cd (NO ₃) ²

Tableau 6. Propriétés physicochimiques du cadmium et composés (Lafon et al., 2011)

Nom	Cadmium Métal	Chlorure de Cadmium*	Oxyde de cadmium	Sulfate de cadmium*	Sulfure de Cadmium	Nitrate de cadmium*
Forme physique	solide blanc bleu	Solide	Solide	Solide	Solide	Solide
Densité	8,65	4,05	8,15	4,69	4,82	3,6
Masse molaire (g/mol)	112,41	183,32	128,41	208,47	144,47	236,42
Point d'ébullition (°C)	765	960-964	sublimation à 1559	ND	sublimation à 980°C	ND
Point de fusion (°C)	321	568	ND	1000	ND	360
Pression de vapeur	1 mm Hg à 394°C	10 mm Hg à 656°C; 40 mm Hg à 736°C; 760 mm Hg à 967°C	ND	ND	ND	ND
Solubilité dans l'eau	insoluble	Soluble (1,27 kg/L à 25°C)	Insoluble	Soluble (767 g/L à 25°C)	Quasi-insoluble (1,3 mg/L à 25°C)	Soluble (1,56 kg/L à 25°C)
Solubilité dans d'autres solvants	acides, NH ₄ NO ₃ , H ₂ SO ₄ chaud	acétone, légèrement dans MeOH et OH	Acides dilués	insoluble dans l'alcool, acétone, ammoniac	Acides minéraux concentrés ou dilués à chaud	Très soluble Alcools, acétone, acétate d'éthyle
LogKow	ND	ND	ND	ND	ND	ND

II.4. L'origine du cadmium

II.4.1. Origine géogène

Le cadmium est peu dans les roches ignées et sédimentaires, ou il ne dépasse pas les 0.3ppm. Il se concentre préférentiellement dans les roches argileuses et schisteuses (Coullery, 1997) et plus abondant dans les sédiments riches en carbones, sulfures et phosphates (Baize, 1997). Les calcaires jurassiques, biodétritiques (contenant de nombreux débris fossilisés) et récifaux sont nettement plus riches en cadmium que les autres calcaires (Baize, 1997).

La géochimie du cadmium est étroitement liée à celle du Zn, mais elle diffère toutefois puisque le cadmium présente une grande affinité pour le soufre (Kadem, 2005).

II.4.2. Origines du cadmium dans le sol

II.4.2.1. Origine naturelle

Naturellement, le cadmium n'est pas très abondant dans la croûte terrestre. Dans les sols non pollués, le contenu en cadmium est généralement entre 0,1 et 2 ppm et la plupart du temps il est inférieur à 1 ppm (Kabata-Pendias et al., 2001). Les processus naturels d'érosion et d'altération de la roche mère, ainsi que le transport par les fleuves et dans l'air des particules contribuent au cycle naturel du cadmium. Le volcanisme de surface et sous-marin participe aussi à la libération du cadmium dans l'environnement (Zorrig, 2010).

Le cadmium se retrouve dans l'atmosphère lors de feux de forêts et d'éruptions volcaniques (Canada et al., 1994).

II.4.2.2. Origine anthropique

Les pratiques humaines (agricoles ou industrielles) conduisent aussi à l'enrichissement des sols en cadmium (Zorrig, 2010). L'industrialisation rapide, les pratiques modernes d'agriculture et les méthodes fautives de disposition des déchets ont fait grimper la concentration de cadmium dans l'environnement, pouvant causer de graves problèmes de toxicité pour tous les organismes vivants, incluant les humains (Singh et al., 2003).

II.5. Rôle physiologique du cadmium

Le cadmium est un métal stable à température ordinaire et à sec, mais s'oxyde lentement à l'air en présence d'humidité. Il est insoluble dans l'eau et les solvants organiques. Par contre, il est facilement attaqué par les acides, même faibles, y compris les acides organiques présents dans les substances alimentaires.

Les rayons ioniques de Cd^{2+} et de Ca^{2+} sont égaux à 0,97 et 0,99 Å⁰, respectivement. Ils ont une électronégativité voisine et des affinités proches vis-à-vis de complexant. Une compétition

entre Ca^{2+} et Cd^{2+} , pour les transporteurs de la sève brute, paraît donc tout à fait plausible. Le cadmium remplace aussi Zn comme cofacteur de certaines réactions enzymatiques.

Le cadmium a une grande affinité pour les radicaux - SH, perturbant ainsi le métabolisme des aminoacides soufrés et l'action de nombreuses enzymes (ATPase, déshydrogénases anhydres carbonique, carboxypeptidases, etc.). En outre, il active la tryptophane-oxydase et augmente le catabolisme de certaines protéines (Behrouz, 1995).

II.6. L'utilisation

Le cadmium est naturellement présent à l'état de traces dans les roches superficielles de l'écorce terrestre, ce qui en fait un élément plus rare que le mercure et le zinc (Ramade, 1992).

Le cadmium est utilisé dans la fabrication des piles (nickel-Cd), dans la préparation par galvanisation de couches protectrices de fer (Fe) bien malléables. De plus, on utilise les composés de Cd comme pigments de peintures résistants à de hautes températures (Bliefert et Perraud, 2004) (tableau 7).

Le cadmium a de multiples utilisations : notamment dans les écrans de télévision, les barres de contrôles des réacteurs nucléaires, les colorants (émail, glaçure). Il entre dans la composition de nombreux alliages à bas point de fusion (soudures, brasures) et sert à la fabrication de certaines batterie d'accumulateurs (Anonyme, 2007). Mais ses principales utilisations sont celles de ces composés qui concernent les revêtements anticorrosion (appliqué sur l'acier par cadmiage, le cadmium protège contre la corrosion, en particulier saline) (Aranguren, 2008), il entre dans la fabrication, des stabilisateurs de matières plastiques (Redon, 2009).

- Le chlorure de cadmium (CdCl_2) est utilisé dans la production de stabilisants pour matières plastiques et de pigments, dans la préparation du sulfure de cadmium, en analyse chimique, en photographie et dans la teinture (Pichard et al., 2005), dans la fabrication de miroirs spéciaux, de tubes pour le vide et est employé comme lubrifiant (Bisson et Houeix, 2014).
- L'oxyde de cadmium (CdO) est utilisé principalement pour la fabrication de batteries nickel-cadmium (Pichard *et al.*, 2005), dans la fabrication d'émaux résistants, de plastiques thermo-résistants, dans les bains d'électro métallisation (Bisson et Houeix, 2014)
- Le sulfate de cadmium (CdSO_4) est utilisé comme produit de base dans la fabrication de pigments et de stabilisateurs pour matières plastiques (Pichard et al., 2005). Il sert également à fabriquer d'autres composés de cadmium et des matériaux fluorescents (Bisson et Houeix, 2014).

- Le sulfure de cadmium (CdS) est utilisé principalement dans les pigments, notamment les pigments fluorescents et phosphorescents, comme colorant pour les textiles, le papier, le caoutchouc, les plastiques, les verres et les émaux (Pichard et al., 2005), dans l'industrie électronique (Bisson et Houeix, 2014).

Tableau 7. Sources industrielles et agricoles des métaux présents dans l'environnement (Brignon et Malherbe, 2005)

Utilisation	Métaux
Batteries et autres appareils électriques	Cd, Hg, Pb, Zn, Mn, Ni
Pigments et peintures	Ti, Cd, Hg, Pb, Zn, Mn, Sn, Cr, Al, As, Cu, Fe
Alliages et soudures	Cd, As, Pb, Zn, Mn, Sn, Ni, Cu,
Biocides (pesticides, herbicides)	As, Hg, Pb, Cu, Zn, Mn, Sn,
Agents de catalyse	Ni, Hg, Pb, Cu, Sn,
Verre	As, Zn, Sn
Engrais	Cd, Hg, Pb, Al, As, Cr, Mn, Sn, Ni, Cu
Matières plastiques	Cd, Sn, Pb, Cd, Sn, Pb
Produits dentaires et cosmétiques	Sn, Hg
Textiles	Cr, Fe, Al
Carburants	Ni, Hg, Cu, Fe, Mn, Pb, Cd
Raffinerie	Ni, V, Pb, Fe, Mn, Zn

II.7. L'exposition

Le cadmium (Cd) est un contaminant retrouvé dans l'environnement en raison de sa présence naturelle sur l'écorce terrestre (dans les minerais de zinc, de plomb, et dans le sol, du fait de l'érosion) (Das et al., 1997), mais aussi et surtout en raison des activités humaines telles que l'utilisation d'engrais phosphatés dans l'agriculture, les industries d'extraction et de raffinage du cadmium, il est facilement dispersé dans le sol et les milieux aquatiques, est adsorbé sur les sédiments ou les particules en suspension, conduisant à sa bioaccumulation dans les poissons et les coquillages (Nakib, 2010).

Le poisson contient seulement de petites quantités de Cd alors que les crustacés et les mollusques peuvent accumuler de plus grandes quantités (Bliefert et Perraud, 2004).

Les principales causes d'exposition de l'homme au cadmium sont l'alimentation (poissons, mollusques bivalves, végétaux dont les légumes riches en fibres) (Rousselet, 2007). Et la

principale source d'apport du Cd dans la population générale non professionnellement exposée au Cd et non fumeuse (Bliefert et Perraud, 2004) est le tabagisme ou le métal inhalé se répartit entre une partie repoussée vers le tractus gastro-intestinal par action mucociliaire, une autre migre dans les terminaisons du bulbe olfactif des neurones et une dernière interagit avec les alvéoles pulmonaires (Satarug et Moore, 2004).

II.8. Toxicocinétique

II.8.1. Absorption

La population générale est très majoritairement exposée par voie orale (alimentation), à l'exception des fumeurs qui peuvent absorber quotidiennement par inhalation une dose de cadmium équivalente à celle absorbée par voie orale (une cigarette contient en moyenne 2 µg de cadmium) (Aranguren, 2008).

Lors d'une exposition par inhalation, une fraction du cadmium se dépose le long du tractus respiratoire. Soixante quatre pour cent du cadmium déposé dans les poumons sont absorbés (CE, 2007).

Selon sa forme, le Cd peut être inhalé ou ingéré; par les poumons, dont la biodisponibilité avoisine les 25%, lui permet de traverser la barrière alvéolo-capillaire et de court-circuiter le système hépatique, provoquant un plus lourd fardeau sanguin que lorsque ingéré par le tractus gastro-intestinal, la biodisponibilité orale étant de 35%. (Kim et Sharma, 2004). Les composés les plus hydro-solubles, chlorure et oxyde sont absorbés à environ 90-100 % et le sulfure est absorbé à hauteur de 10 %. Cette absorption après une inhalation unique peut se faire sur une période de plusieurs semaines (CE, 2007).

Bien que les formes solubles de cadmium puissent être absorbées partiellement au niveau de l'arbre bronchique, les alvéoles sont le lieu privilégié de l'absorption du Cd inhalé (ATSDR, 2008).

II.8.2. Distribution

Le cadmium systémique est largement distribué dans l'organisme, mais avec un tropisme particulier pour le foie et les reins (ATSDR, 2008). Le cadmium est transporté dans le sang fixe à l'hémoglobine ou aux métallothioneines. Il est également retrouvé dans les os, le pancréas, la glande thyroïde, les testicules et les glandes salivaires (Bisson et Houeix, 2014). Les animaux et l'homme semblent montrer des modes de distribution comparables, indépendants de la voie, mais liés à la durée d'exposition (ATSDR, 2008). L'accumulation de cadmium dans le foie et les reins a été montrée dans plusieurs publications relatant les résultats d'autopsies de personnes décédées (cause accidentelles ou autres) (Oehha, 2006).

- **Les métallothionéines (MTS)**

Les métallothionéines (MTs), découvertes en 1957 (Margoshes et Vallee). Ce sont des petites protéines codées par des gènes qui sont classés en deux groupes (MT1 et MT2) (Zorrig, 2010), ce qui leur permet de complexer les cations métalliques par les groupements thiols et ainsi d'avoir une teneur importante en métal, diminuent ainsi la disponibilité du cadmium dans la cellule ce qui réduit sa toxicité (Beattie et al., 2005).

La métallothionéine influe sur le transport et la distribution tissulaire du cadmium ainsi que sur sa toxicité (Lavoix, 1978), ce signal biochimique peut s'avérer utile comme biomarqueur d'effets. Par définition, un biomarqueur est une modification d'un paramètre observable et/ou mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique ou comportemental, qui révèle l'exposition présente ou passée d'un individu à au moins une substance chimique à caractère polluant (Lagadic et al., 1997).

II.8.3. Elimination

Le cadmium sous forme de cation divalent (Cd^{2+}) présente la propriété de se lier facilement à des groupes anioniques, ainsi qu'aux groupements sulfhydryles des protéines ou d'autres molécules à groupement thiols ou mercaptans, et cette dernière propriété est déterminante dans le métabolisme du cadmium. Ainsi, les complexants privilégiés du cadmium sont les métallothionéines (MT).

Le transport du cadmium dans le sang s'effectue sous forme liée à des MT, à l'albumine ou dans les érythrocytes. Dans les reins, la faible dimension du complexe Cd-MT facilite son passage à travers les glomérules vers les tubules rénaux où il pénètre facilement par pinocytose dans les cellules tubulaires où il est dissocié puis réabsorbé par les cellules du tubule proximal jusqu'à une dose critique. En se liant notamment à la mégaline et à la cubiline apicales. Les vacuoles de pinocytose fusionnent avec les lysosomes dont les enzymes dégradent les MT et libèrent ainsi le cadmium. Lorsque la concentration critique est dépassée, des atteintes tubulaires surviennent correspondant à une enzymurie, protéinurie de bas poids moléculaire, une augmentation de l'excrétion urinaire de cadmium sous la forme complexée aux métallothionéines ou libre (EFSA, 2009).

II.8.4. Excrétion

Chez l'Homme, l'élimination par voie fécale après inhalation de cadmium est faible. Par contre, il a été montré que l'élimination du cadmium par voie urinaire est doublée chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs (Kjellström, 1979).

Après ingestion de cadmium, une grande partie (90 % ou plus) est retrouvée dans les fèces, eu égard au faible taux d'absorption du cadmium par la voie orale. L'élimination

intestinale de cadmium marqué ingéré s'étale sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines ou mois indiquant une rétention du Cd dans les cellules de la muqueuse intestinale évacuées graduellement par voie fécale (Oehha, 2006).

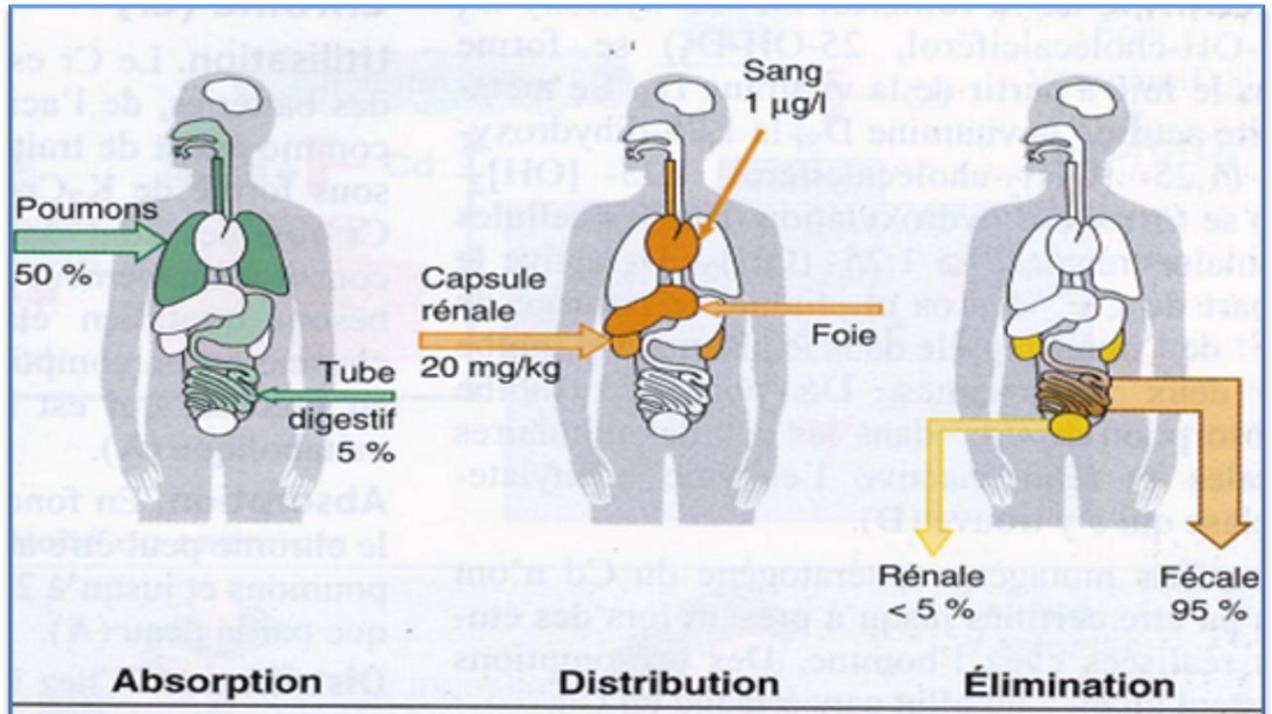


Figure 4. La voie du cd dans le corps (Evelyne, 2006).

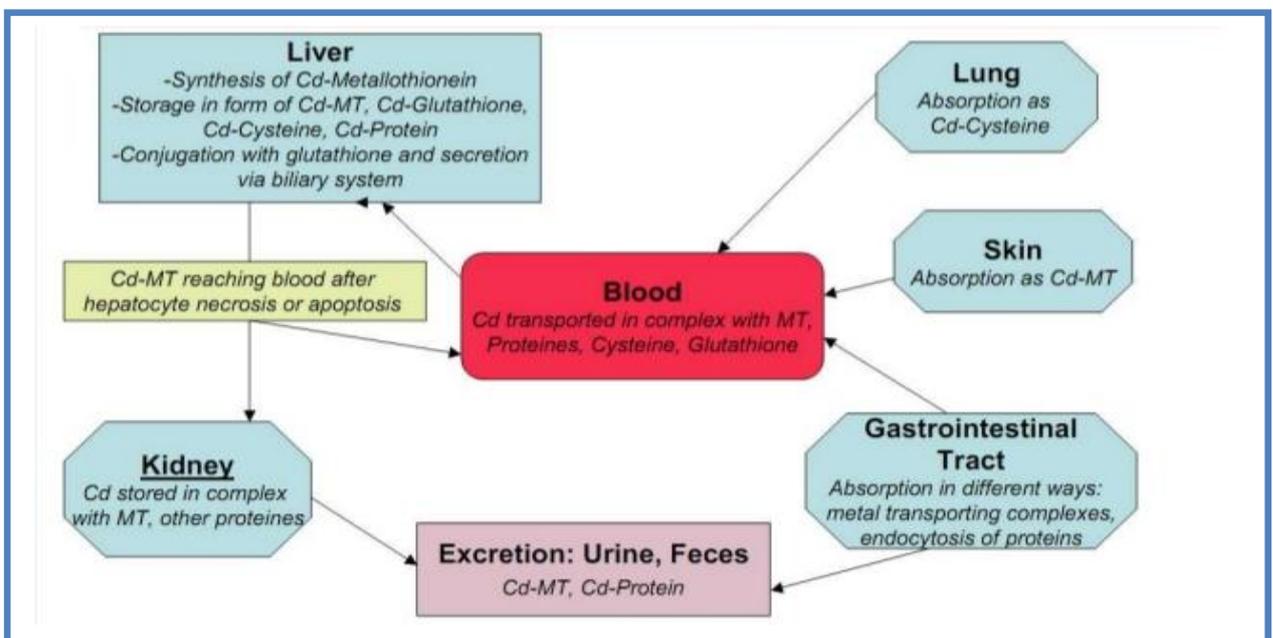


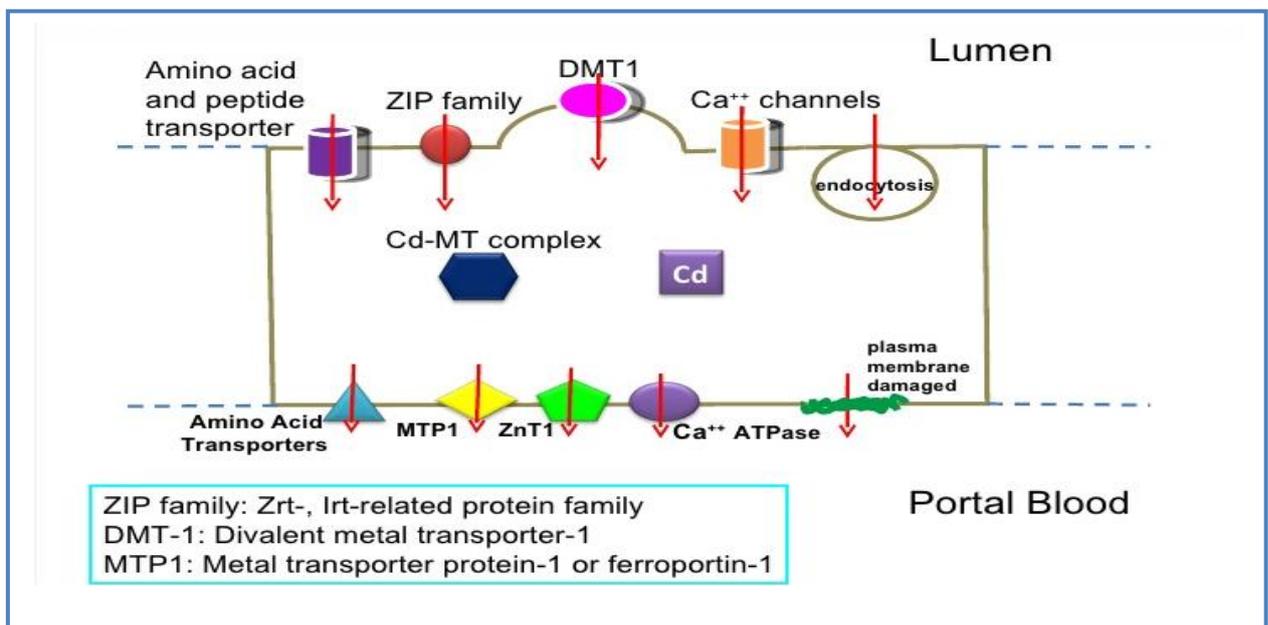
Figure 5. Le métabolisme, le stockage et l'élimination du cadmium chez l'homme (Oehha, 2006).

II.9. Systèmes d'Entrée-Sortie cellulaires du cadmium

Le cadmium est un métal n'ayant aucun rôle biologique dans les cellules animales. Il ne possède par conséquent aucune voie d'entrée ou de sortie qui lui soit spécifique. Le cadmium agit donc par mimétisme de métaux physiologiques ou d'autres molécules afin de traverser les membranes cellulaires et ce par divers mécanismes dépendant du type cellulaire et du tissu biologique (Rousselet, 2007).

II.9.1. Transport du cadmium dans les cellules

Il existe très peu d'informations sur les voies d'entrée et la façon dont le Cd peut gagner l'intérieur des cellules. Différentes hypothèses ont été proposées (Zalups et Ahmad, 2003) et l'une proposé que l'entrée sélective du Cd dans la cellule impliquée, du moins en partie, qu'il interagisse et entre en compétition avec d'autres éléments essentiels (ex. : Ca, Fe, Zn) pour des sites de liaisons sur des protéines membranaires, probablement par mimétisme. Ici, le mimétisme ionique ou l'homologie réfère aux situations où la forme ionique divalente du Cd (Cd^{2+}) peut servir comme un homologue fonctionnel de la forme ionique divalente d'autres éléments transportés par des protéines spécifiques. Ainsi, en tenant compte du fait que le Cd et le Ca possèdent un rayon atomique similaire (0,99 et 0,97 Angstrôm) et qu'il a été démontré que le Cd^{2+} inhibe significativement l'entrée de Ca^{2+} par les canaux calciques dans les cellules excitables (Taylor, 1988), le Cd^{2+} peut être vu comme faisant du mimétisme ionique ou en tant qu'homologue du Ca^{2+} pour certains types de canaux calciques (Lévesque, 2007).



Figur 6. Transport du cadmium dans les cellules (Zalups et Ahmed, 2003)

II.9.2. Implication des systèmes de transport du calcium, du fer et du zinc dans le transport de Cd

Avant d'exercer un effet toxique sur les ostéoblastes, le Cd doit entrer dans la cellule, et ce, par un mécanisme qui n'est pas encore élucidé. Une des hypothèses suggérées, basée sur les observations faites sur des cellules hypophysaires par Hinkle et son équipe (1987), est que le Cd emprunterait les canaux calciques voltage-dépendants (VDCC) pour pénétrer les ostéoblastes. En effet, il semble qu'il y ait interférence dans le transport de Ca en présence de Cd dans une variété de cellules dont la lignée hépatique fœtale humaine WRL-68 (Souza et al., 1996).

Des recherches faites sur des cellules entérocytaires font état du transporteur de métaux NRAMP2, aussi appelé DMT1 (Lévesque, 2007) est une protéine de la membrane plasmique permettant l'import de fer non hémique à travers certaines barrières biologiques comme lors de l'absorption intestinale (Gunshin et al., 1997) car une répression de ce transporteur dans les entérocytes humains induit par un traitement riche en fer ou par extinction de l'ARNm de DMT-1 contenant un motif IRE de réponse au fer (Bannon et al., 2003), provoque une diminution de l'entrée de fer et de cadmium. Au contraire une surproduction de DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) augmente fortement la concentration de cadmium intracellulaire (Bressler et al., 2004). Palmiter et Findley (1995) ont également identifié un transporteur de Zn, ZNT1, dans la membrane basolatérale des entérocytes sans pour autant le suggérer comme étant impliqué dans le transport de Cd. Cragg et son équipe (2001) ont suggéré qu'un autre transporteur de Zn, ZTL1, situé à la membrane luminale des entérocytes, serait impliqué dans l'influx de Cd^{2+} (Lévesque, 2007).

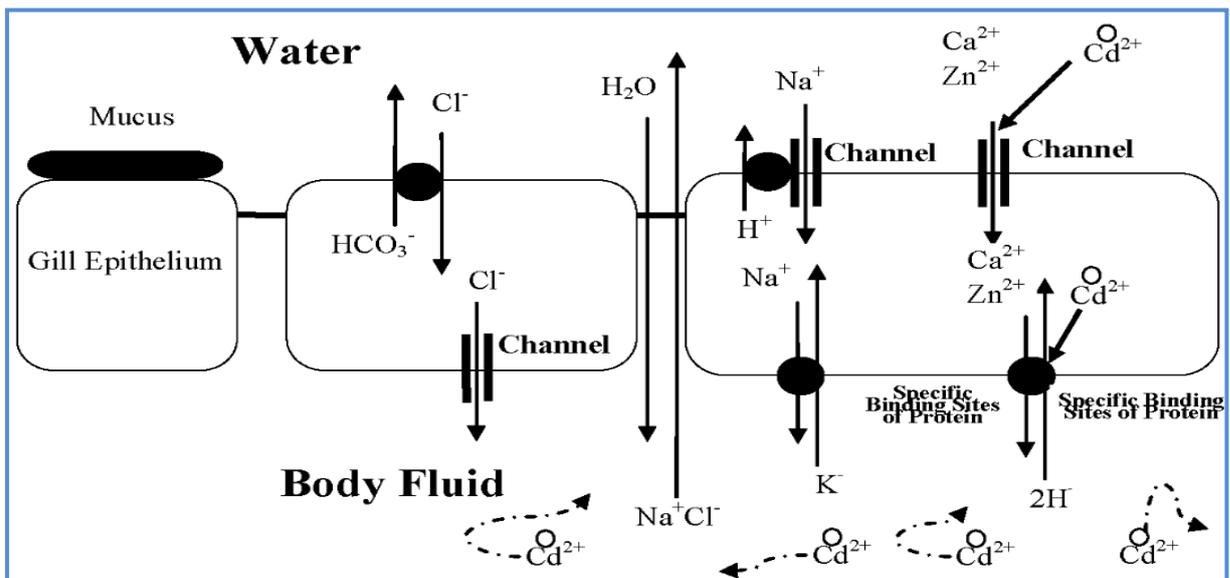


Figure 7. Implication des systèmes de transport du calcium, du zinc dans le transport de Cd (Bressler et al., 2004)

II.9.3. Canaux calciques voltage-dépendants

Les canaux calciques (Rousselet, 2007), notamment voltage dépendants, sont hautement sélectifs pour le calcium. Le Ca agit comme un second messenger impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires (Berridge et al., 2000), cependant le transport d'autres cations divalents comme le cadmium est possible dans certaines conditions (Rousselet, 2007). Les VDCC sont généralement caractérisés par une activation dépendante de la dépolarisation membranaire, une perméabilité sélective pour le Ca^{2+} en tant qu'ion physiologique et sont modulés par les protéines G, la calmoduline, les seconds messagers diffusibles et les protéines kinases (Lévesque, 2007). En effet, le cadmium possède un rayon ionique (0.99\AA) proche de celui du calcium (0.97\AA), ce qui lui permet d'emprunter certains de ces canaux. Bien que les flux calciques à travers les canaux voltage-dépendants soient inhibés par le cadmium (Shafer, 1998), il n'en demeure pas moins que le cadmium pénètre quand même à travers ces canaux calciques dans certains cas engendrant ainsi une toxicité (Hinkle et al., 1987). Les canaux qui semblent impliqués dans l'entrée de cadmium sont : L et T (Rousselet, 2007).

- **Canaux calciques de type L**

Les VDCC de type L possèdent une inactivation lente et se distinguent par un seuil d'excitation élevé, une forte conduction (propagation) et une sensibilité à des substances antagonistes appartenant aux dihydropyridines (Lévesque, 2007), sont activés pour de forts potentiels de membrane, possèdent une forte conductance et une cinétique d'inactivation lente. Ces canaux sont sensibles aux agonistes de type dihydropyridine et représentent, entre autres, une voie d'influx de cadmium importante dans les cellules excitables comme les cellules d'hépatocytes (Souza et al., 1997) ou les neurones (Rousselet, 2007).

- **Canaux calciques de type T**

L'autre classe de VDCC, soit le type T, est caractérisée par un seuil d'excitation plus faible, une inactivation rapide et une insensibilité relative aux dihydropyridines (Lévesque, 2007). Une cinétique d'inactivation rapide (courant transitoire : T) et une cinétique de désactivation lente, cette désactivation d'un canal correspond au retour à l'état fermé d'un canal ouvert sans que celui-ci ne transite par un état inactif. Trois sous-unités ont été identifiées : $\alpha 1G$, $\alpha 1H$ et $\alpha 1I$. Ce type de canal est très fortement exprimé dans la plupart des régions du cerveau ainsi qu'à plus faible niveau dans le cœur, le placenta, les poumons et les reins (Rousselet, 2007).

II.9.4. Les pompes d'efflux

- **Multidrug Resistance Protéines**

Les protéines de la famille des MRP (Multidrug Resistance Protéines) leur surproduction est à l'origine de la résistance des tumeurs aux agents anticancéreux. Dans les tissus sains ces protéines ont un rôle protecteur vis-à-vis de l'accumulation de xénobiotiques et notamment des métaux lourds (Leslie et al., 2005).

Les protéines MRP appartiennent à la superfamille des transporteurs ABC (ATP binding cassette) responsables du transport actif à travers les membranes d'un large panel de composés comme les phospholipides, anions organiques, cations métalliques... etc.

Mrp1 et Mrp2 font parties des neuf Mrp actuellement connues, elles permettent l'efflux de toxiques conjugués au GSH. Mrp1 est impliquée dans l'efflux des métaux lourds comme l'antimoine permettant ainsi une résistance accrue des cellules pulmonaires à l'antimoine et l'arsenic et Mrp2 est localisée aux membranes apicales de cellules polarisées et dans un nombre d'organes plus restreint que Mrp1. Mrp2 est elle aussi impliquée dans le transport du GSH et dans l'efflux du cadmium sous forme de complexes avec le GSH (GS-Cd-SG). Ce transporteur interagit avec le glutathion par au moins quatre mécanismes distincts :

- Le GSH semble être un substrat de faible affinité, direct de Mrp1.
- Le GSH est nécessaire dans le Co-transport de certains substrats de Mrp1.
- Le GSH stimule le transport de certains substrats de Mrp1, mais n'est lui-même pas transporté à travers la membrane.
- Le transport du GSH peut être amélioré par certains composés non substrats de Mrp1 (Rousselet, 2007).

II.9.5. Les transporteurs de manganèse

Le manganèse semblait être le substrat physiologique de Zip8. Cependant, outre ce cas précis, d'autres systèmes impliqués dans l'influx du manganèse chez les mammifères semblent être également responsables de l'entrée de cadmium. Ainsi dans divers types cellulaires comme les cellules épithéliales HeLa, les ostéoblastes ou des cellules issues de tubules proximaux ou distaux de rein, une concentration de manganèse dix fois supérieure à celle du cadmium permet de bloquer son entrée (Rousselet, 2007).

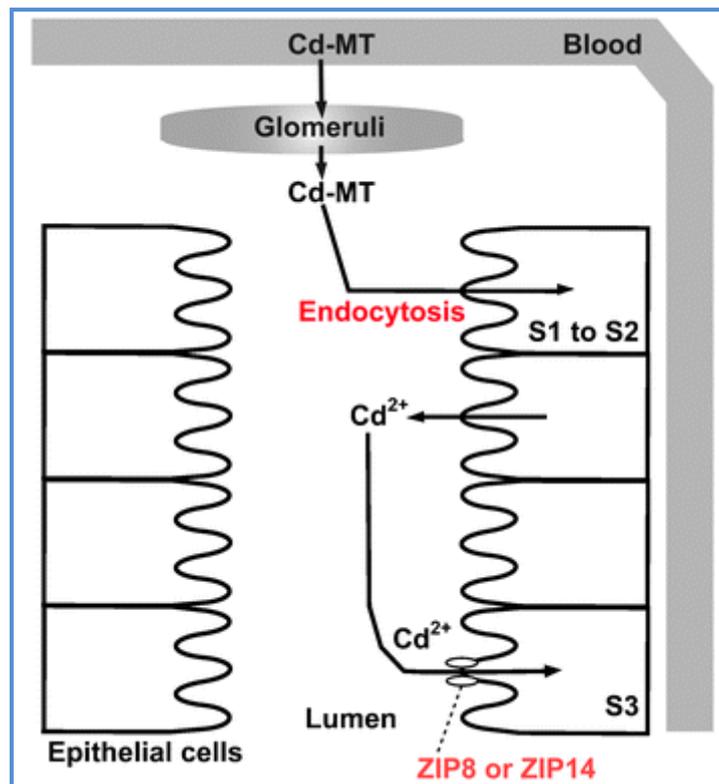


Figure 8. Transport du cadmium par les canaux de Mn (Fujishiro et al., 2012)

II.9.6. Récapitulatif des systèmes d'entrée et de sortie cellulaire du cadmium

Les différents candidats qui viennent d'être décrits comme pouvant être impliqués dans l'influx ou l'efflux cellulaire du cadmium sont répertoriés dans le tableau ci-dessous (Rousselet, 2007).

Tableau 8. Récapitulatif des systèmes d'entrée et de sortie cellulaire du cadmium

Candidats	Influx ou Efflux	Entité physiologique transportée	Type cellulaire ou organe
DMT1	Influx	fer	Entérocytes, Foie et Rein
Zip 8	Influx	manganèse	Cellules endothéliales de testicules de souris
ZnT-1	Perméabilité aux canaux calciques de type L (Influx)	calcium et zinc	Neurones, tissu cardiaque, lignée ovarienne et lignée médullosurrénale murine
Sous unité $\alpha 1G$ d'un canal calcique voltage dépendant de type T	Influx	calcium	Fibroblastes Murins
Canaux calciques voltage dépendant de type L	Influx	calcium	Neurones Hépatocytes Cellules pituitaires Cellules b-Pancréatiques
P-glycoprotéine	Efflux	Composés hydrophobes et chargés positivement	Cellules intestinales et de tubules proximaux
MRP2	Efflux	Phospholipides, stéroïdes, anions organiques, cations métalliques etc....	Au niveau du système biliaire chez les rats

Partie III:
Mécanismes d'action du cadmium

III. Mécanismes d'action du cadmium

Le cadmium est un métal non essentiel au fonctionnement de l'organisme (Rouabah, 2002), à une activité toxique lorsqu'il n'est pas lié aux métallothionéines. Ses cibles principales sont les reins et le foie, Il est suspecté de perturber la composition lipidique de ces organes (Baptiste, 2007). Il possède une forte électropositivité et par conséquent, une grande affinité pour les groupements amines, sulfhydriles et phosphates ces groupements forment dans la majorité des cas des sites actifs de nombreuses enzymes. C'est sa grande affinité pour de nombreuses molécules organiques, acides aminés et notamment la cystéine, bases puriques, porphyrines et péridines, qui lui confère toute sa toxicité et son grand pouvoir d'accumulation dans les différents tissus.

Dans le cas d'une intoxication par le cadmium, certaines réactions enzymatiques sont perturbées par le fait que ce métal peut par sa grande affinité, remplacer le zinc et le cuivre cofacteurs de certaines enzymes. Il interfère notamment avec les complexes protéines-zinc qui contrôlent la transcription de l'ADN, entraînant ainsi la mort cellulaire (Baptiste, 2007).

Le cadmium entre également en compétition avec le calcium et le barium dans les systèmes enzymatiques de la contraction musculaire lisse vasculaire (Toda, 1973). Il exerce aussi une action compétitive vis-à-vis du fer et du cuivre comme cofacteur des monoamines oxydases et diminue l'activité de ces systèmes enzymatiques (Rouabah, 2002).

L'interaction du cadmium avec les groupements phosphates et les bases hétérocycliques des acides nucléiques laisse supposer des anomalies génétiques et des perturbations de la synthèse protéique ainsi que des effets cancérigènes (Stol et al., 1976).

III.1.Cytotoxicité et accumulation cellulaire du Cd (mécanisme cellulaire)

Il est depuis longtemps reconnu que le Cd est apte à « remplacer » le Ca dans certains systèmes cellulaires. Une fois dans la cellule, le Cd peut déclencher l'apoptose selon divers mécanismes (Kim et Sharma, 2004) dont la déstabilisation de la membrane mitochondriale et la hausse de la concentration intracellulaire de Ca (Pulido et Parrish, 2003), il peut déplacer le Ca de ses sites de liaison sur des protéines régulatrices, telles la calmoduline (CaM) et la protéine kinase C (PKC), induisant la transcription de gènes normalement très contrôlés par ces cascades de transduction de signaux. Ceci résultant l'activation ou l'inhibition de facteurs de transcription (protooncogènes), d'enzymes (kinases, endonucléases) ou de récepteurs (oestrogéniques) (Henson et Chedrese, 2004). Les protéines à doigts de Zn peuvent aussi être affectées par le Cd. Le Cd provoque conséquemment les mêmes effets qu'une carence en Zn, soit le ralentissement ou l'arrêt de la transcription des gènes dont le promoteur contient des régions liant des protéines

à doigts de Zn (Keen et al., 2003). De plus, sa forte affinité pour les groupements SH lui permet de dénaturer diverses enzymes, altérant donc leur structure et leur activité (Martineau, 2008).

III.2. Mécanismes de toxicité moléculaires du cadmium

Le cadmium est un agent faiblement écotoxique mais dont les effets de toxicité sur les composants cellulaires sont très divers. Le cadmium est en effet capable de moduler l'expression des gènes et la transduction du signal, il induit l'apparition d'espèces réactives de l'oxygène par des mécanismes indirects, il est décrit comme inhibiteur de la réparation de l'ADN et influe également sur les propriétés d'adhésion cellulaire (Waisberg et al., 2003).

Une des possibilités de toxicité importante du cadmium est celle d'interférer avec des métaux essentiels comme le fer, le zinc ou le calcium dont les homéostasies sont finement ajustées par les cellules. Ainsi les perturbations engendrées par la présence de cadmium aboutissent à des conséquences néfastes importantes pour la cellule (Rousselet, 2007).

III.2.1. Interférence avec l'homéostasie des métaux essentiels

Ce processus de toxicité est complexe du fait que le cadmium utilise les voies physiologiques dédiées à plusieurs autres métaux indispensables à la cellule. Comme le cadmium ne possède aucune voie d'influx qui lui soit propre, il peut utiliser celles du fer, de calcium ou de zinc. De plus, comme ce toxique est difficilement excrété, son long temps de séjour dans la cellule lui permet d'interférer avec de nombreuses protéines dépendantes de métaux essentiels. Cela est illustre notamment par l'interférence avec le zinc via certaines métalloprotéines, MT ou bien sur les facteurs de transcription à doigts de zinc comme TFIII-A ou Sp-1, Le concept d'interférence entre zinc et cadmium via les protéines à zinc est également valable pour le calcium et de manière plus incertaine pour le fer, sinon dans le cas de DMT1. En effet, le cadmium modifie les signaux calciques intracellulaires, apportant un changement des stocks calciques internes avec des conséquences sur les voies de signalisation. Enfin, la dérégulation de l'homéostasie du fer par le cadmium peut éventuellement conduire à la production d'espèces réactives de l'oxygène (Fig. 9) (Rousselet, 2007).

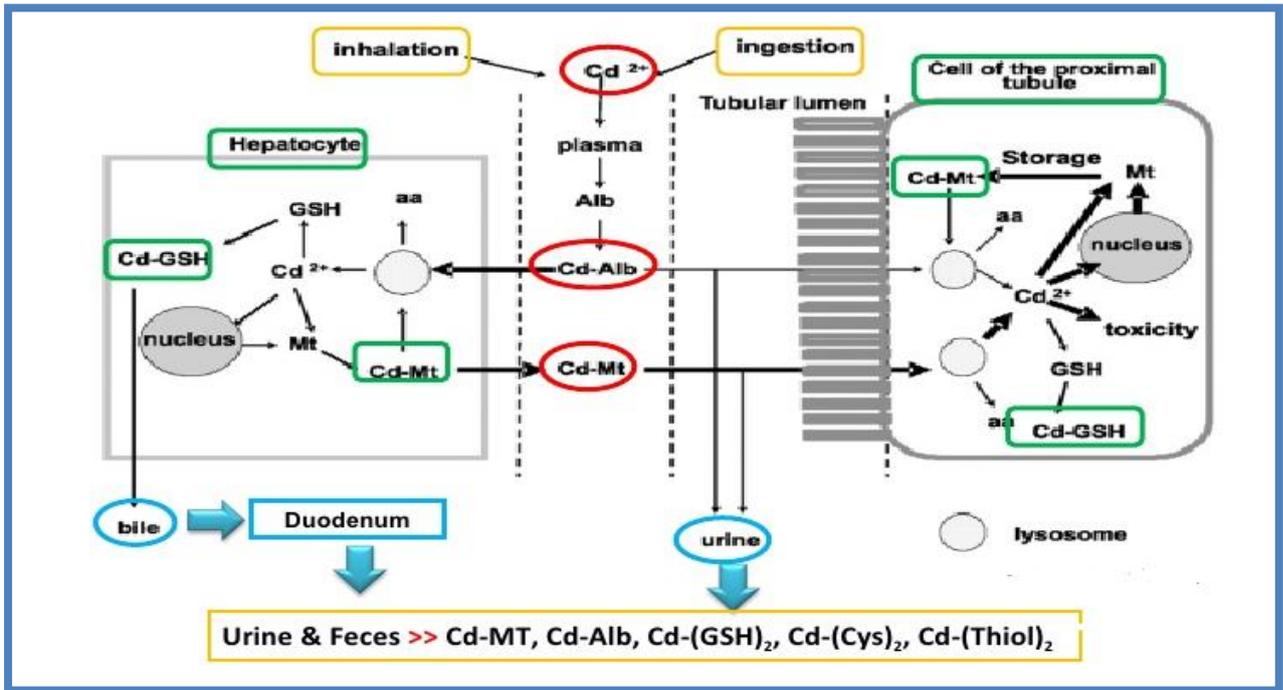


Figure 9. Mécanismes d'accumulation et toxicité du cadmium (Zalups et Ahmed, 2003)

III.3 Production d'Espèces Réactives de l'Oxygène par le cadmium

III.3.1. Présentation du stress oxydant

Le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres, et la destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes. Les espèces réactives de l'oxygène ou ROS sont des espèces intermédiaires dans la réduction à quatre électrons de l'oxygène pour former de l'eau. Les principales enzymes intervenant dans la génération ou la conversion des espèces réactives de l'oxygène au cours de différentes étapes sont mentionnées sur le schéma ci-dessous (Rousselet, 2007).

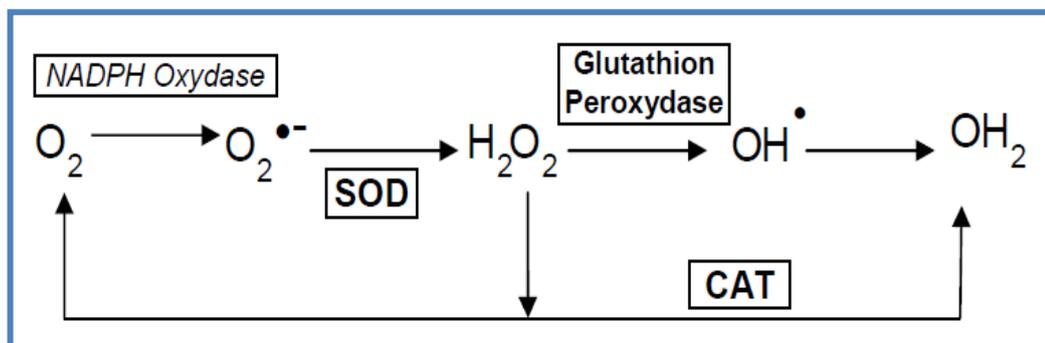


Figure 10. Le radical superoxyde est la source de nouveaux ROS : le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle. Le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène sont éliminés par la superoxyde dismutase (SOD) la glutathion peroxydase et la catalase (CAT) (Rousselet, 2007).

Les dommages liés à un stress oxydant se traduisent par diverses altérations, telles que l'oxydation de l'ADN, des protéines et des lipides (Fig. 11) (Rousselet, 2007).

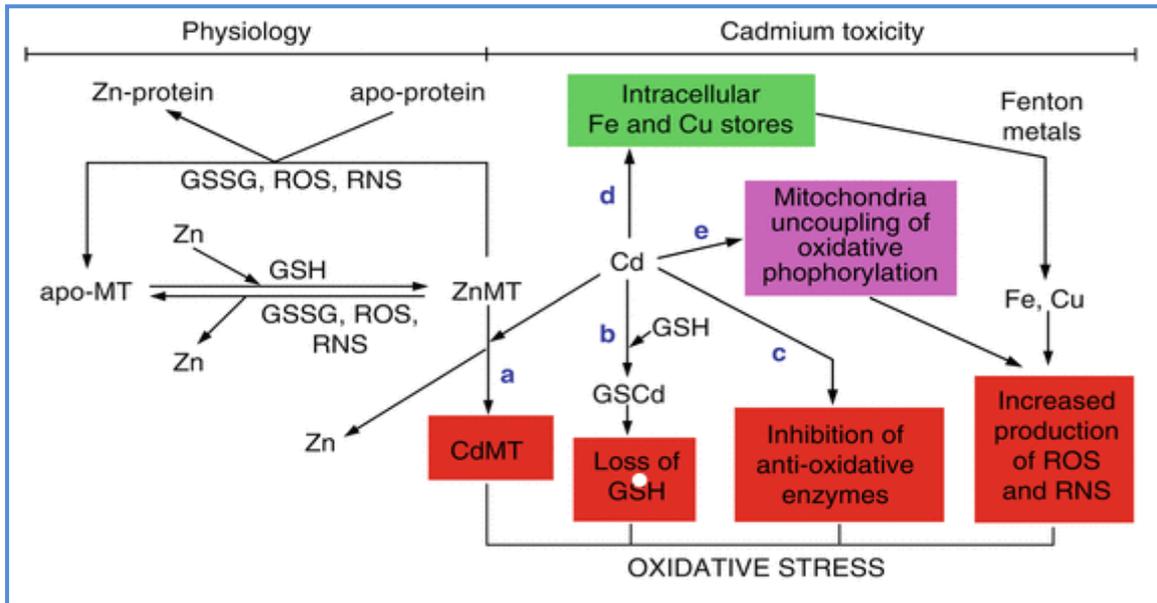


Figure 11. Présentation du stress oxydant (Gueye, 2007).

III.3.2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) (Fig. 12) (Halliwell et Gutteridge, 1999). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité, et ainsi engendre des dommages cellulaires importants (Rousselet, 2007). Cette instabilité rend difficile leur mise en évidence au niveau des différents milieux biologiques (Gueye, 2007).

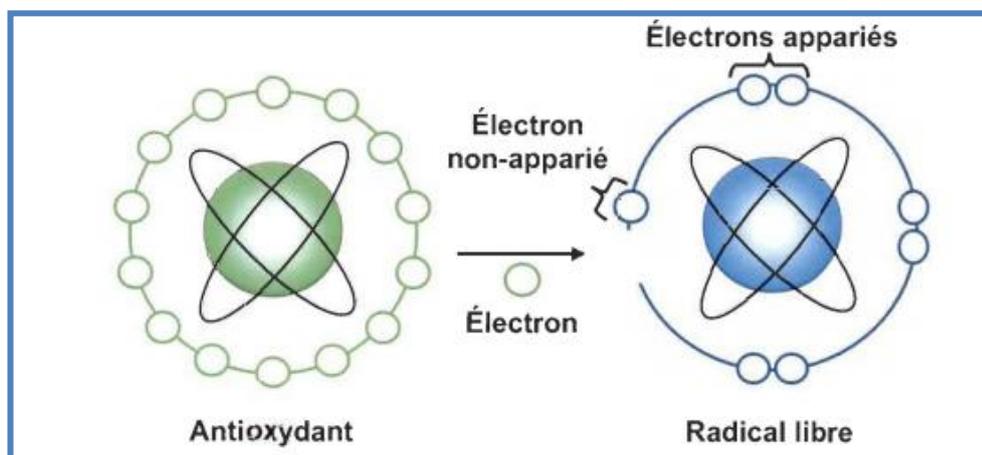
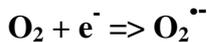


Figure 12. Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant (Sherki et al., 2001).

Parmi les différentes classes de radicaux libres, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont les radicaux les plus abondants. Cette classe de radicaux regroupe des radicaux qui dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron, sauf le monoxyde d'azote (NO^\bullet) et le dioxyde d'azote (NO_2^\bullet) appartiennent à une autre classe de radicaux libres, les espèces réactives de l'azote (RNS). Parmi ces ROS, les radicaux $\text{O}_2^{\bullet -}$ et OH^\bullet sont considérés les plus réactifs (Favier, 2006).

III.3.2.1. Le radical superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet -}$)

Est la forme réduite de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron, c'est le premier radical formé lors du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire (Harman, 2000), est responsable de 80% de la production d'anion superoxyde dans les cellules non phagocytaires. En effet, ce dernier est également produit par le système enzymatique des NAD(P) H Oxydases (ou NOX) (Mongens, 2013).



L'anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet -}$ joue un rôle très important dans la génération de d'autre radicaux libres tels que Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le radical hydroxyle OH^\bullet , et l'oxygène singulet O_2^\bullet (Stief, 2003). Elle capable de réagir avec l'oxyde nitrique pour former le peroxynitrite (ONOO^-) qui est capable de donner par la suite des composes très toxiques comme le radical hydroxyle et le dioxyde nitrique (Halliwell, 1997).

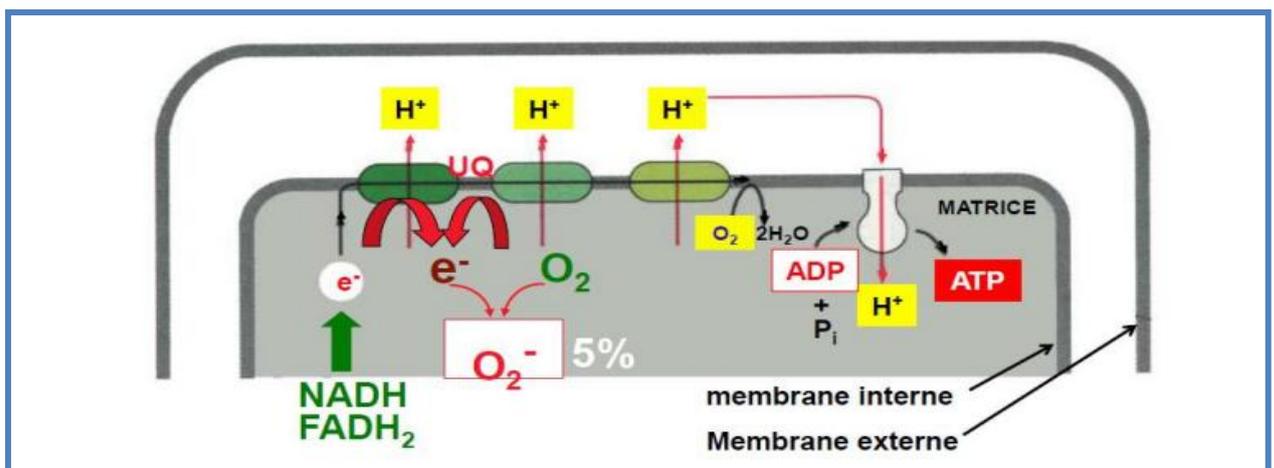
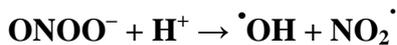


Figure 13. Production d'anion superoxyde dans la chaîne respiratoire mitochondriale (Alberts et al., 2009).

III.3.2.2. Le radical hydroxyle, OH[•]

Est une espèce extrêmement réactive et plus dangereux dans l'organisme, il est formé de la réaction de l'anion superoxyde avec l'hydrogène peroxyde (Hamadi, 2010).



Il peut être génère par réduction de H₂O₂ catalysée par des métaux de transition capable de fournir facilement des électrons comme le fer II ou le cuivre I. Ainsi la fission homolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène donne deux radicaux hydroxyles. Cette fission peut être causée par la chaleur ou par des radiations ionisantes.

Ce type de réaction a pris le nom de réaction de Fenton cette réaction est présentée ci-dessous (Rousselet, 2007) :

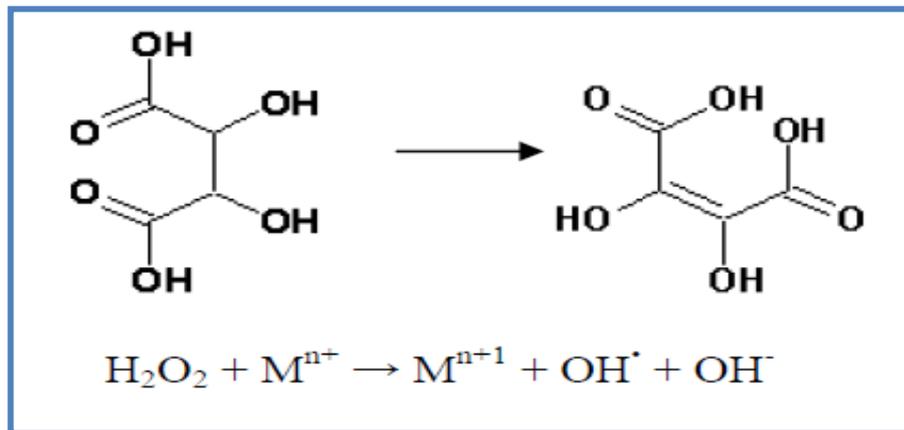


Figure 14. Réaction de Fenton (Rousselet, 2007)



Les constantes de vitesse de réaction du radical hydroxyle avec les substrats organiques (Protéines, ADN, lipides...) sont très élevées (Mongens, 2013).

Il arrache un atome d'hydrogène aux molécules organiques, en se fixant sur une double liaison carbonée. Sa durée de vie dans les compartiments cellulaires est très brève, ce qui le rend difficilement détectable (Rousselet, 2007).

Tableau 9. Différents radical libres oxygénés (Wiernsperger, 2003).

Le radical	La réaction
L'anion superoxyde	$\text{O}_2 + e^- \Rightarrow \text{O}_2^{\cdot -}$ $\text{ONOO}^- + \text{H}^+ \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{NO}_2^{\cdot}$
Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2	$2\text{O}_2^{\cdot -} + 2\text{H}^+ \Rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
Le radical hydroxyle OH^{\cdot}	$\text{O}_2^{\cdot -} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} + \text{O}_2$

III.3.3. Les ROS : signaux moléculaires

L'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène fonctionnent comme des messagers intracellulaires. Chez les mammifères, le peroxyde d'hydrogène induit la phosphorylation des protéines kinases C déclenchant ainsi la phosphorylation de diverses protéines comme celles impliquées dans la cascade de signalisation des MAP kinases. Les ROS modulent donc les signaux transmis et les réponses de cibles comme les facteurs de transcription.

Tout d'abord, le peroxyde d'hydrogène agit sur le facteur de transcription NF- κ B. Une des fonctions biologiques du peroxyde d'hydrogène est d'activer la translocation nucléaire de NF- κ B qui permettra ultérieurement la transcription de gènes impliqués dans la défense contre le stress oxydant comme ceux des SOD, glutathion transférase ou NOS (nitric oxyde synthéase) ainsi que d'autres impliqués dans les mécanismes d'inflammation, d'adhésion cellulaire ou encore de réponses aux pathogènes. Dans des conditions normales, la sous-unité p65 qui possède une activité transcriptionnelle est associée à une sous-unité inhibitrice I κ B qui empêche la translocation de NF- κ B vers le noyau. Sous l'action de stimuli tels que le peroxyde d'hydrogène, I κ B est phosphorylé et se détache du complexe. La translocation nucléaire de NF- κ B s'effectue alors et le facteur de transcription peut se lier aux séquences d'ADN qu'il reconnaît (Rousselet, 2007).

III.3.4. Effet du cadmium sur la production de ROS

Le cadmium n'est pas un métal redox et donc ne catalyse aucune réaction de type Fenton: il ne peut pas générer directement d'espèces réactives de l'oxygène.

Tout d'abord, des expositions courtes au cadmium semblent inhiber les enzymes intervenant dans le maintien de l'équilibre redox comme la SOD, la CAT ou la GSH peroxydase, au contraire des expositions prolongées où les activités enzymatiques sont alors accrues, probablement à cause d'une adaptation suite à l'induction des gènes codant pour ces enzymes.

L'apparition des ROS en présence de cadmium, ainsi que de nombreux autres effets, s'expliquent facilement par une forte diminution de thiols libres, pour lesquels le cadmium possède une forte affinité. Cet effet concerne particulièrement le glutathion qui joue un rôle antioxydant dans l'inactivation directe des ROS ou via la GSH peroxydase.

Les thiorédoxines cytosoliques et mitochondriales sont oxydées après exposition au cadmium, ce qui peut être dû soit à une interférence directe du cadmium avec les thiols libres des thiorédoxines, soit à l'effet des ROS. Le cadmium donc majoritairement avec les systèmes antioxydants, cause d'une augmentation de ROS dans la cellule et de cytotoxicité.

Cette augmentation de ROS ne porte pas uniquement préjudice aux matériels cellulaires mais influe également sur l'expression des gènes car les ROS peuvent agir comme molécules de signalisation (Rousselet, 2007).

III.4. Mécanismes de protection cellulaire contre la toxicité du cadmium

Pour contrer toxiques, la cellule a développé certains mécanismes de défense face au stress provoqué par les métaux lourds tel le Cd. La stratégie principale est simple: la séquestration des ions libres les empêche de perturber la cour normale des fonctions cellulaires. Les cellules répondent à une contamination métallique par l'induction de la transcription de gènes qui codent des protéines de « défense » ou de « réparation ». Ces protéines peuvent séquestrer les métaux afin de neutraliser leurs effets toxiques, lutter contre la formation d'espèces réactives de l'oxygène, réparer (dans le cas où elles ne sont pas inhibées par le cadmium). D'une façon générale, les protéines à groupement thiol jouent un rôle clef dans la défense cellulaire contre la toxicité du cadmium (Maud, 2005).

Contre la toxicité du Cd, trois principales stratégies sont bien documentées :

- La présence et l'induction de l'expression des métallothionéines (MTs).
- L'induction de l'expression du groupe des protéines HSP70 est reconnue comme un mécanisme de défense cellulaire contre différents contaminants.
- Le glutathion intervient en formant des conjugués avec le Cd par le biais de son groupement thiol (Lévesque, 2007).

III.4.1. Mécanismes anti-oxydants

Les cellules possèdent des mécanismes de défense endogènes enzymatiques et non enzymatiques qui, de manière générale, suffisent à renverser le stress oxydant, résultant du métabolisme aérobie, appelés antioxydants (Wassmann et al., 2004).

Un antioxydant défini comme toute substance qui est capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autre substrat oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation des ces substrats (Comhair et Erzurum, 2002).

Les antioxydants efficaces sont ceux qui empêchent la formation d'espèces oxygénées activées : ce sont notamment les enzymes détruisant H_2O_2 avant son utilisation dans des réactions de Fenton, ou encore de précurseurs d'espèces chlorées (Gate et al., 1999).

III.4.1.1. Antioxydants enzymatiques

Ces systèmes sont composés d'enzymes telles que le superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la peroxydase, capables d'éliminer les radicaux libres et d'autres espèces réactives (Gueye, 2007), sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS (Garait, 2006).

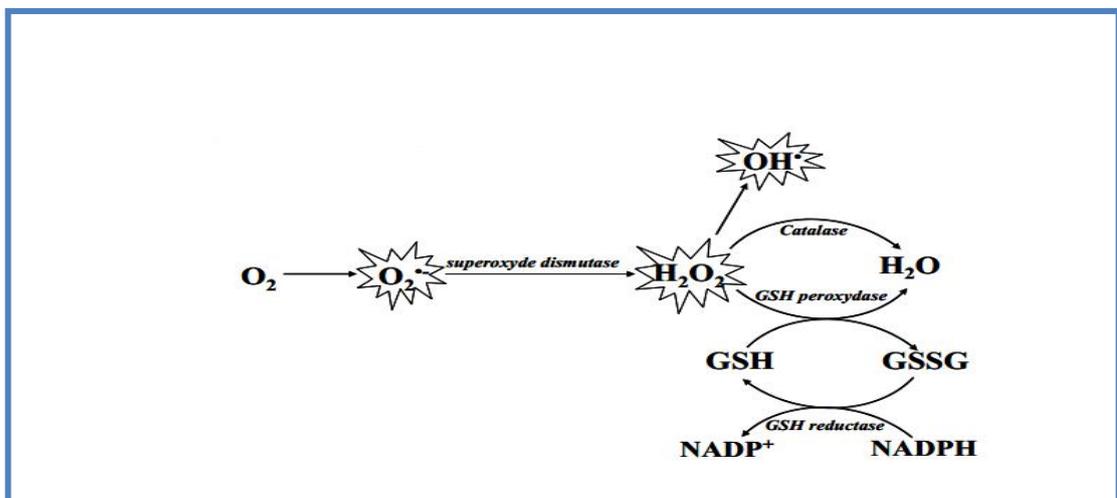
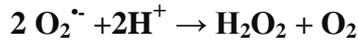


Figure 15. Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques (Garait, 2006)

- **Les Superoxydes dismutases (SOD)**

Superoxyde dismutase est l'enzyme antioxydante la plus importante dans la défense contre le stress oxydatif (Anderson et al, 1997); est une métalloenzyme qui dismute l'anion superoxyde en oxygène moléculaire et peroxyde d'hydrogène.



La SOD existe sous trois iso formes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD) (Frank et al., 2004).

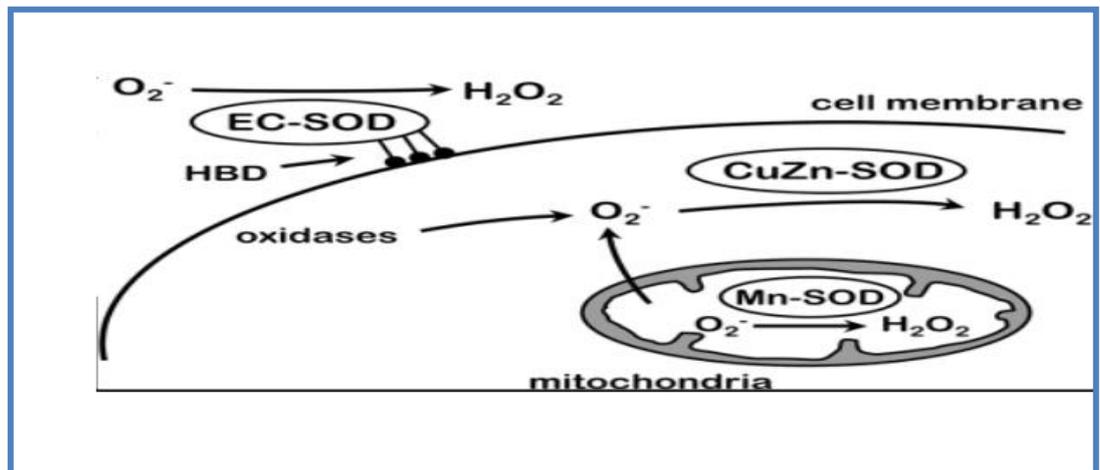
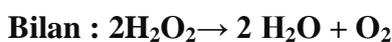
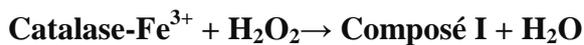


Figure 16. Les trois types de la SOD (Frank et al., 2004)

- **Catalase**

La catalase est une enzyme tétramérique formée de quatre sous-unités identiques comportant chacun un groupe hème. Cette enzyme catalyse la transformation du H_2O_2 en oxygène, dans son site actif et utilisant le NADPH comme cofacteur. Elle possède un rôle important dans le développement d'une réponse adaptative face au stress oxydant (Favier, 2006).



- **Glutathion peroxydase**

C'est une enzyme formée de quatre sous-unités identiques comportant chacune un atome de sélénium dans son site actif, fortement fixé à la chaîne peptidique car il est incorporé sous forme de sélénocystéine, impliquée dans la détoxification du H_2O_2 , mais aussi d'autres hydroperoxydes. Outre les globules rouges, de nombreux types cellulaires l'abritent et notamment les monocytes qui sont de gros producteurs d' H_2O_2 , ce dernier étant essentiel pour l'activité de cette enzyme. Elle possède un rôle très important dans les mitochondries dont le niveau de peroxyde d'hydrogène peut être très élevé (Rousselet, 2007).

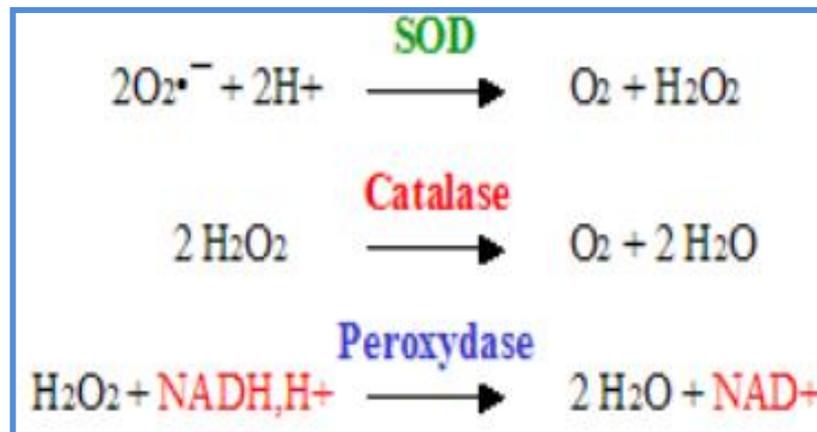


Figure 17. Les principales réactions de détoxification (Rondeau, 2009)

III.4.1.2. Antioxydants non enzymatiques

Ce groupe de systèmes anti-oxydants renferme de nombreuses substances endogènes et exogènes : de tous ces composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit, la bilirubine (Favier, 2003). Les hormones sexuelles femelles, grâce à la présence d'un hydroxyle phénolique au niveau de leur structure chimique, peuvent inhiber la peroxydation lipidique des LDL in vitro, à des concentrations micro molaires (Keaney et al., 1994).

Ces composés antioxydants non-enzymatiques ont la capacité de capter et de stabiliser l'électron non apparié des radicaux libres et ainsi les transformer en ions stables, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation tels que les vitamines E (tocophérol) et C (acide L-ascorbique), les caroténoïdes, les flavonoïdes et les polyphénols (Favier, 2006).

- **Glutathion**

Le glutathion est un tri peptide formé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine (γ-Glu-Cys-Gly) qui n'agit pas seulement comme un éboueur d'espèces réactives de l'oxygène (ROS

scavengem), mais possède aussi des fonctions dans la régulation du statut redox intracellulaire (Curtin et al., 2002).

Le système GSH est probablement le mécanisme de défense cellulaire contre le stress oxydatif le plus important qui existe dans la cellule (Lévesque, 2007). Sont également synthétisés par la cellule pour contrer ce type de stress selon des mécanismes similaires (Martineau, 2008).

- **HSP70**

Le groupe protéinique de haut poids moléculaire HSP70 («Heat-shock proteins»; 70 kDa) appartient à la famille des protéines de stress qui sont induites suite à différents états pathophysiologiques tels qu'un choc thermique, un stress oxydatif, une intoxication, une exposition aux métaux lourds et un traumatisme tissulaire. L'expression de toutes les classes de HSP inductibles se fait sous le contrôle transcriptionnel du «Heat-shock factor 1» (HSF1). HSF1 est un facteur de transcription exprimé de façon constitutive sous forme de monomère dans le cytoplasme des cellules humaines. Cependant, la liaison de HSF 1 à l'ADN est insuffisante pour induire la transcription, la transcription complète requière l'hyperphosphorylation de HSF1 (Holmberg et al., 2001).

- **Métallothionéines**

La MT comporte de nombreux groupements sulfhydryles dû à son riche contenu en cystéine, permettant la liaison de plusieurs atomes de Cd, diminuant ainsi le stress provoqué par la présence d'ions libres (Martineau, 2008), qui occupent diverses fonctions dont le maintien de l'homéostasie de métaux essentiels et la protection contre la toxicité de nombreux métaux. La régulation de la synthèse des MTs se fait au niveau transcriptionnel (Amiard et Cosson, 1997).

- **Vitamine C**

C'est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires. La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement l' $O_2^{\bullet -}$ et l' OH^{\bullet} . Elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (Evans, 2000). La vitamine C est contenue dans les fruits et les légumes.

La vitamine piégeuse devient à son tour un radical qui sera détruit ou régénéré par un autre système.

- **Vitamine E**

Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (α , β , δ , γ), elle existe sous huit formes, dont la plus active, l' α -tocophérol (a-tocophérol), inhibe la peroxydation lipidique, Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides

gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. Seuls α et δ tocophérols possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (Vertuani et al., 2004).

- **Poly phénols**

Des composés comme les alcaloïdes, les poly phénols et les phytates, apportés également par l'alimentation, jouent un rôle similaire de piègeurs de radicaux libres (Bors et al., 1990).

Les polyphénols regroupent des molécules naturelles possédant des structures phénoliques variables notamment retrouvées dans les fruits, les légumes, les céréales, les fleurs, le thé et le vin. Ces molécules peuvent être divisées en différents groupes selon leur structure moléculaire. Parmi ces groupes de polyphénols, on distingue les flavonoïdes qui regroupent plus de 4 000 composés (D'archivio et al., 2007), et la quercétine et le curcumin sont des exemples de flavonoïdes très connus. Les polyphénols sont des molécules très intéressantes puisqu'elles ont la capacité de prévenir les dommages induits par les ROS (Virgili et Marino, 2008). En effet, en plus de neutraliser les radicaux libres en captant leur électron non apparié, ces molécules pourraient augmenter l'activité d'enzymes antioxydantes (Carange, 2010).

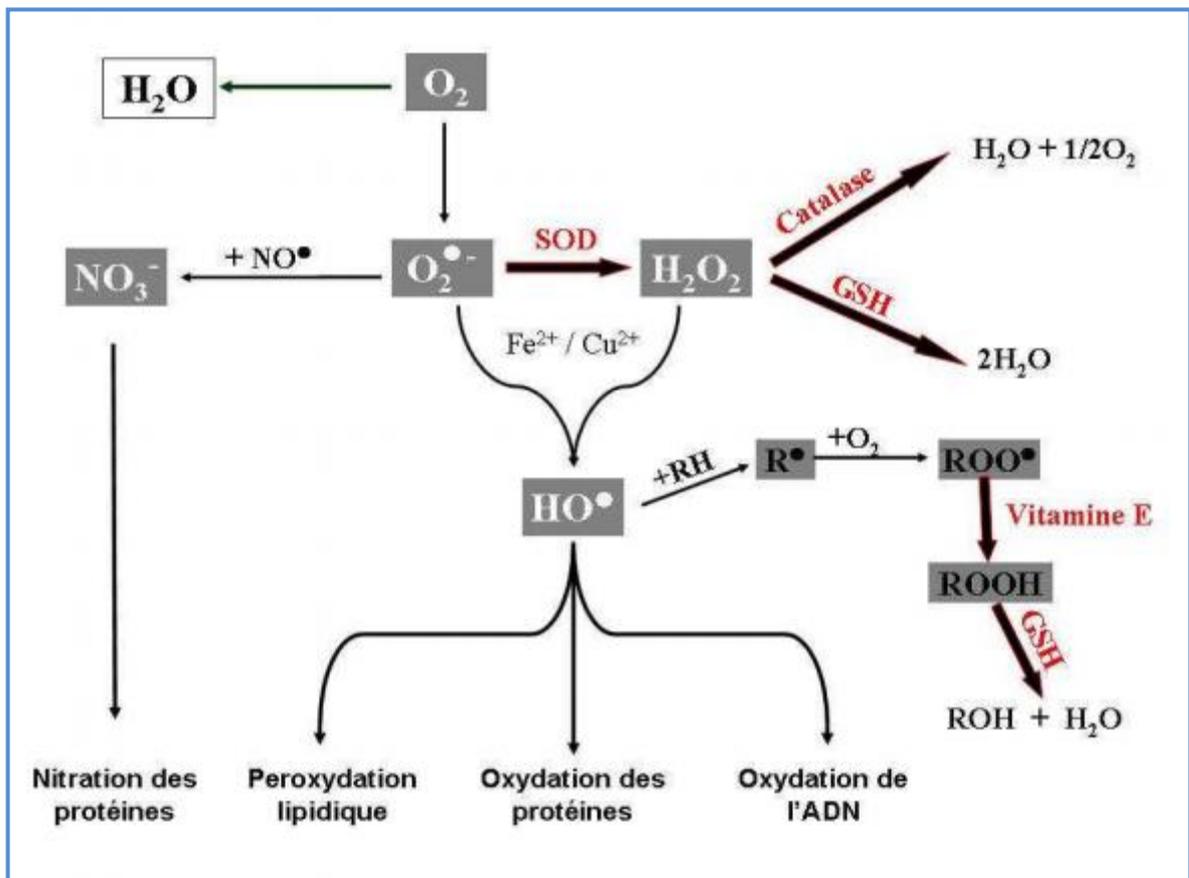


Figure 18. Les principaux radicaux libres et les mécanismes de détoxification (Halliwell, et Gutteridge, 1992)

III.5. Effets du cadmium sur la régulation des gènes

III.5.1. Induction des métallothionéines (MT)

Elles sont caractérisées par la présence de motifs Cys – X – Cys, Cys – X – X – Cys, où X est un acide aminé autre que la cystéine, et de cystéines vicinales. La chaîne polypeptidique forme deux domaines globulaires appelés α et β . Le domaine α lie 4 atomes de métal alors que β en lie 3 (Fig. 19). En présence de cadmium, il se produit une redistribution des atomes de zinc préférentiellement sur la chaîne β .

Les séquences capables de réguler l'activité transcriptionnelle des gènes de métallothionéines sous l'effet d'ions métalliques sont appelées MRE (Metal Responsive Element) dont la séquence consensus de huit nucléotides est CTCTGCRCNCGGCC, où R représente A ou G, et N représente l'un des quatre nucléotides (Rousselet, 2007).

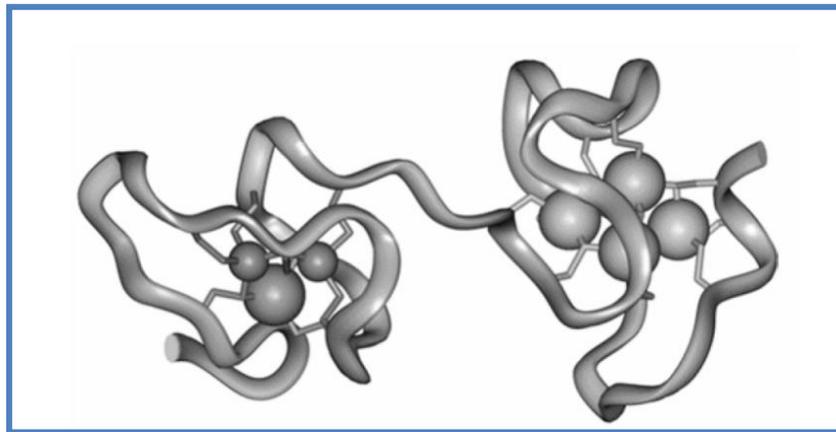


Figure 19. Structure tridimensionnelle de métallothionéine chez le rat. Les sphères représentent les ions métalliques fixés par les résidus cystéines (adaptée d'après ((Rousselet, 2007)).

Outre les multiples motifs de type MRE sur lesquels se lie MTF-1, il existe une autre région répondant à la stimulation par des hormones stéroïdes appelée GRE (Glucocorticoid Responsive Element) qui permet une augmentation du taux de transcription des gènes de métallothionéines en cas de stimulation hormonale. Il existe également une région répondant aux radicaux libres et autres agents oxydants appelés ARE (Antioxidant Responsive Element) sur laquelle se fixe la protéine leucine zipper (structure hélice-boucle-hélice) USF (Upstream Stimulatory Factor) en réponse, entre autres, au cadmium et au peroxyde d'hydrogène (Rousselet, 2007).

III.5.2. Metal-responsive element-binding transcription factor-1(MTF-1)

C'est une protéine possédant six doigts de zinc Cys₂-His₂, qui se fixe sur les motifs MRE de l'ADN de la MT, de ZnT-1 ou de la chaîne lourde de la γ -glutamylcystéine synthétase. MTF-

1 est régulé positivement par le zinc uniquement, bien que le cadmium induise l'expression des gènes de la MT. La liaison de hMTF-1 au motif MREa est spécifique d'une séquence consensus TGCRNC. MTF-1 humaine possède également un variant appelé ZRF (Zinc Regulatory Factor) décrit dans les cellules HeLa mais ne différant de hMTF-1 que d'un acide aminé dans le second motif à doigt de zinc (Koizumi et al., 1999). hMTF-1 et ZRF activés par le zinc se fixent sur quatre des sept motifs MRE présents sur le gène de la MT-IIA humaine. MTF-1 est produit de façon constitutive dans le cytoplasme et est activé par fixation du zinc.

Cette activation se traduit par une translocation de la protéine au noyau puis par sa fixation à l'ADN. Le mécanisme d'induction de la fixation de MTF-1 sur l'ADN par le cadmium s'effectue par une redistribution du zinc dans la cellule car le cadmium possède une meilleure affinité pour les MT que le zinc (Fig. 20).

Au contraire, la présence de thionéines, la forme apo-protéique de la MT, inhibe l'activation de MTF-1. Une augmentation de la phosphorylation de MTF-1 est observée suite à l'exposition au cadmium et au zinc, suivie de la délocalisation de MTF-1 au noyau et de son accumulation (Saydam et al., 2002).

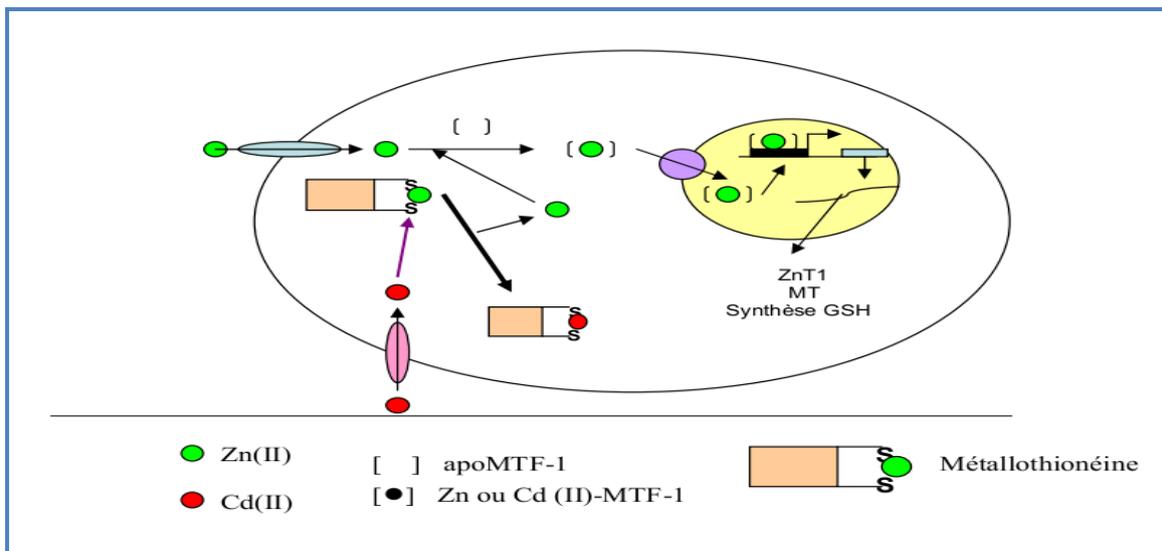


Figure 20. Modèle illustrant l'activation de MTF-1 (Rousselet, 2007).

- MTF-1 est activée suite à la liaison du zinc, subit une translocation au noyau et se fixe sur les motifs MRE de l'ADN des gènes de la MT, ZnT-1 et la γ -glutamylsynthétase. Sur ce modèle, l'activation de MTF-1 par le cadmium s'effectue via un mécanisme indirect dans lequel le cadmium déplace le zinc des MT. Le zinc ainsi libéré peut venir activer MTF-1 (Rousselet, 2007).

III.5.3. Induction de la synthèse du glutathion

La métallothionéine n'est pas la seule molécule importante dans la prise en charge cellulaire du cadmium, le GSH joue également un rôle prééminent. La synthèse de ce tripeptide de séquence γ -glutamate-cystéine-glycine, est régulée par l'activité de la γ -glutamylcystéine-synthétase.

Le glutathion tout comme la glutathion réductase participe donc au maintien du statut redox de la cellule et sert de substrat à de nombreuses enzymes impliquées dans la défense cellulaire. La glutathion-S-transférase intervient dans la conjugaison du GSH aux xénobiotiques afin d'augmenter leur caractère hydrophile avant élimination. Le rôle de GSH est multiple et il peut aussi se lier aux MT. De faibles concentrations de cadmium non cytotoxiques augmentent la concentration en GSH dans divers types cellulaires.

En effet, la synthèse du glutathion induite par la présence de faibles doses de cadmium permet à la cellule de mettre en place des mécanismes de défense alors qu'aux fortes concentrations de toxique, les systèmes anti-oxydants sont submergés et la synthèse du GSH diminue.

Il a été montré que le cadmium à faibles concentrations, pouvait induire la transcription des gènes de la γ -glutamylcystéine synthétase et des glutathion-S-transférases (GST- α et GST- π) qui contiennent des motifs MRE (Rousselet, 2007).

III.5.4. Induction de l'hème oxygénase-1

L'hème oxygénase est une enzyme de 32 kDa permettant la dégradation des hèmes en biliverdine qui est convertie en bilirubine par la biliverdine réductase. Il existe deux isoformes bien caractérisées : HO-1, la forme inductible, et HO-2, la forme constitutive. Une troisième, distincte de HO-1 mais partageant 90% d'identité de séquence avec HO-2, a aussi été décrite.

Chez l'Homme, le gène de HO-1 a été identifié sur le chromosome 22 avec un motif de séquence TGCTAGATTT nommé Cadmium Responsive Element (CdRE) dans la région promotrice répondant fortement au cadmium dans les cellules HeLa (Takeda et al., 1994).

Ceci a également été montré dans les cellules épithéliales rénales humaines. Ce motif du gène de l'HO-1 n'est pas sensible au zinc et les protéines nucléaires reconnaissant ce motif ne se fixent pas sur les séquences MRE (Rousselet, 2007).

III.5.5. Suppression de l'activité de Sp1 (Specificity protein 1)

Sp1 est un facteur de transcription à doigts de zinc ubiquitaire qui intervient dans la prolifération, le cycle cellulaire et l'apoptose. Le cadmium provoque la suppression de l'activité de Sp1 dans des cellules épithéliales alvéolaires de rats et ce proportionnellement à la dose et la

durée de l'exposition. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette inhibition : par modification redox (la présence d'antioxydant diminue l'inhibition), par phosphorylation par le cadmium ou par protéolyse (Rousselet, 2007).

III.6. Effets du cadmium sur la signalisation cellulaire

Il existe une littérature très abondante concernant les effets du cadmium sur les voies de signalisation impliquant les MAPKs (Mitogen-activated protein kinases).

La stimulation par le cadmium à divers niveaux de ces voies de signalisation semble impliquée dans les processus de cancérogénèse.

Les MAPKs comprennent une succession de sérine/thréonine kinases activées par phosphorylation en réponse à des voies de signalisation induites par des agents mitogènes ou des conditions de stress. Dans les systèmes mammifères, trois catégories majeures de la famille des MAPK sont principalement distinguées : Extracellular signal-regulated protein kinase (ERK), c-Jun NH2-terminal kinase (JNK), aussi appelé stress-activated protein kinase (SAPK), et p38 (Fig. 21).

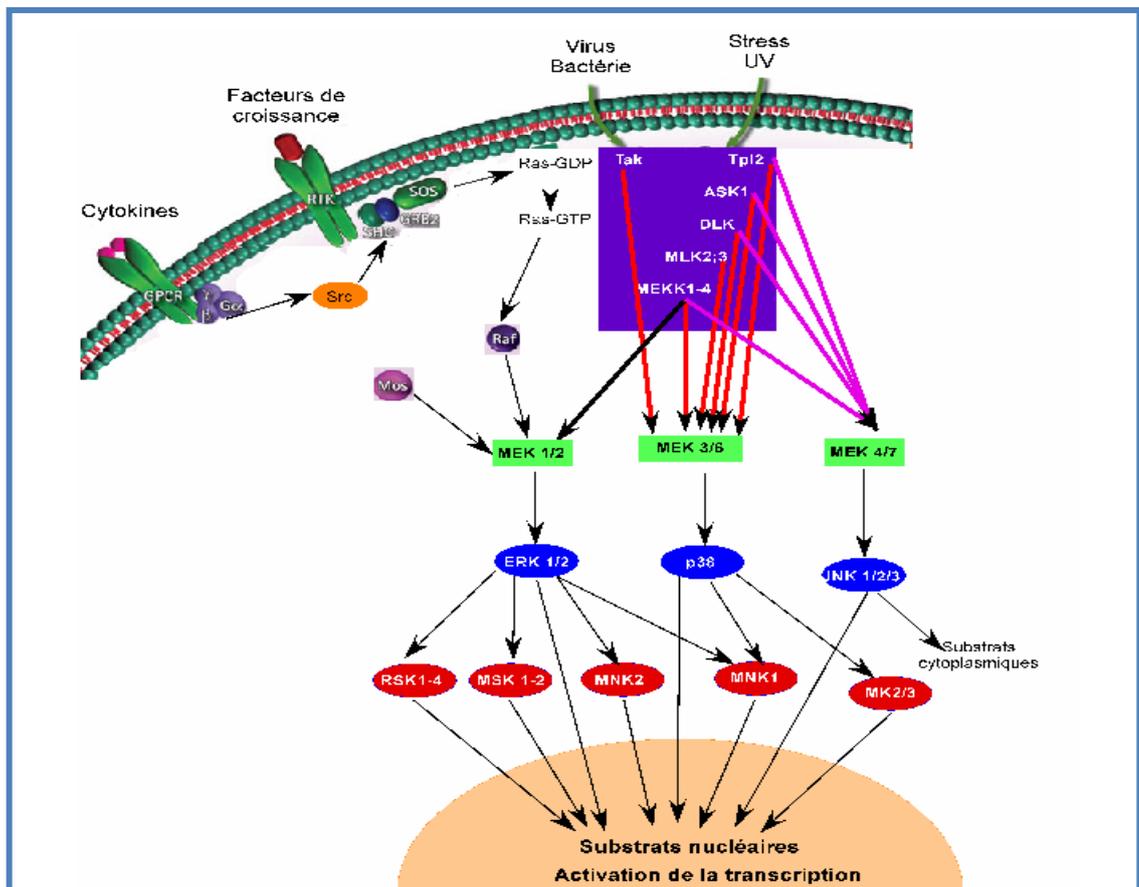


Figure 21. Les voies de signalisation des MAP kinases. Les différents modules MAP kinases chez les mammifères régulent la croissance cellulaire, la différenciation, la réponse au stress et le développement. D'après (Roux et Blenis, 2004).

III.6.1 Activation de la voie de signalisation ERK

La voie de signalisation ERK est déclenchée par une grande variété d'hormones, de facteurs de croissance, de différenciation ainsi que par la désorganisation des microtubules.

Une voie bien définie est initiée par la stimulation des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) à activité tyrosine kinase, RTKs par le ligand approprié, ce qui provoque une augmentation de l'activité catalytique du récepteur et son autophosphorylation sur les résidus tyrosines cette phosphorylation induit la formation de multi-complexes protéiques. Le plus fréquemment, l'étape suivante est l'activation de la protéine monomérique G, Ras.

Lorsque GEF est engagée dans le complexe, elle induit, chez Ras, l'échange du GDP en GTP, ce qui lui permet d'interagir directement avec plusieurs effecteurs, y compris les isoformes de Raf. MEK1 et MEK2 font partie de la rare famille de protéines kinases capables de phosphoryler aussi bien les résidus sérines et thréonines que tyrosines. Les deux MEKs phosphorylent ERK1/2 sur les résidus tyrosine et thréonine qui se situent dans le segment d'activation du domaine catalytique (appelé encore boucle d'activation). Cette phosphorylation est suffisante pour activer ERK1/2 *in vitro*, comme *in vivo* (Rousselet, 2007).

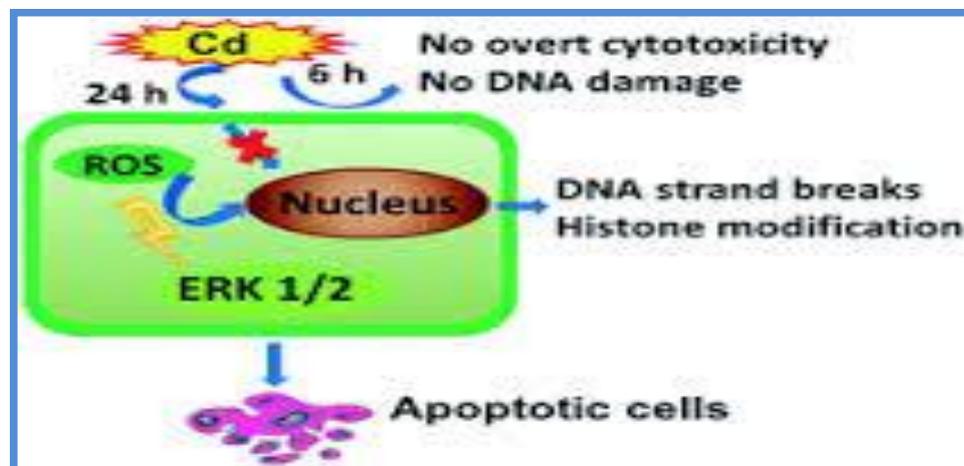


Figure 22. Activation de la voie de signalisation ERK
(Wang et al., 2015)

III.6.2. Activation de la voie de signalisation JNK/SAPK

Il existe trois formes de JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase), toutes ubiquitaires bien que JNK3 soit préférentiellement exprimée dans le cerveau.

Les JNK/SAPKs sont activées par phosphorylation sur deux sites, tyrosine et thréonine séparés par un résidu proline pour donner un motif TPY à l'intérieur de la boucle d'activation. Les

JNK/SAPKs sont activés par les cytokines, certains ligands pour les GPCRs, le stress comme les radiations ultraviolettes, le choc thermique, les agents mutagènes, les ROS et dans une certaine mesure les facteurs de croissance (Roux et Blenis, 2004).

Les JNKs sont impliquées dans l'apoptose et dans la survie cellulaire selon le contexte (Ip et Davis, 1998), dans la production de cytokines telles IFN α/β et IL-6 et dans la production de NO (Rousselet, 2007).

III.6.3. Activation de la voie de signalisation p38

Les MAP kinases p38 α et p38 β sont ubiquitaires. p38 δ (SAPK4) est fortement détecté dans les poumons, les reins, les organes endocrines et le petit intestin. Toutes ces kinases possèdent la séquence TGY dans leur boucle d'activation. La voie p38 est activée par une quantité de stimuli comme la réponse inflammatoire (LPS, TNF α), le stress oxydant, les facteurs de croissance, les cytokines, les chocs thermiques ainsi que bien d'autres stress.

Les kinases p38 phosphorylées par les kinases MEK3 et 6 sur leurs résidus thréonine et tyrosine activent ensuite une variété de cibles cytoplasmiques comme PLA2 ou des facteurs de transcription comme STAT1. P38 active également plusieurs kinases incluant MNK1 (MAP Kinase Interaction Protein Kinase) qui est impliquée dans l'initiation de la traduction, MK-2/3 qui vont activer à leur tour CREB (cAMP response element-binding protein) et ATF1, ainsi que MSK. Tout ceci entraîne la production de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF α , IL-6), et de molécules d'adhésion, le p38 est impliquée également dans la prolifération et la différenciation cellulaire, de même que dans l'apoptose (Rousselet, 2007).

Tableau 10. Les kinases effectrices activées par ERK et p38 ainsi que les principaux effets qui en résultent. D'après (Roux et Blenis, 2004).

MAPK	MK	Substrat MK réponse biologique
ERK 1-2	RSK1-4	Régulation transcriptionnelle: TIF-1A Prolifération cellulaire : CREB, c-fos, c jun Survie cellulaire : Bad, I κ B α
ERK / p38	MSK1-2	Réponse nucléaire : histone H3 Régulation transcription : CREB, ATF1, STAT3
	MNK 1-2	Traduction ARNm : eIF-4 ^E
P38	MK 2-3	Traduction/ stabilité ARNm Régulation transcriptionnelle : CREB Réorganisation actine : Hsp 27

III.7. Effet du cadmium

Le cadmium est un élément toxique. Selon les doses d'exposition, les modes de contamination et les organismes considérés, ses effets peuvent être plus ou moins importants. Il agit donc en mimant les métaux physiologiques afin de traverser les membranes cellulaires. Parmi les protéines proposées se trouve le transporteur de métaux divalent de type I (DMT1) (Divalent Metal Transporter 1) qui possède 4 isoformes (Hubert et Hentze, 2002).

III.7.1. Effet sur l'environnement

Le cadmium est fortement absorbé par les matières organiques dans les sols. Quand le cadmium est présent dans les sols cela peut être extrêmement dangereux, car la consommation par l'intermédiaire de la nourriture va augmenter. Les sols acidifiés amplifient la consommation de cadmium par les plantes. C'est un danger potentiel pour les animaux qui dépendent des plantes pour survivre. Les vers de terre et autres organismes essentiels du sol sont extrêmement sensibles à l'empoisonnement au cadmium ils peuvent mourir avec de très faibles concentrations et ceci a des conséquences pour la structure du sol. Quand les concentrations en cadmium dans le sol sont importantes, elles peuvent influencer les processus des micro-organismes du sol et menacer tout l'écosystème du sol.

Les animaux mangeant ou buvant du cadmium peuvent parfois avoir une pression artérielle élevée, une maladie du foie et des problèmes aux nerfs ou au cerveau (Arris, 2008).

III.7.2. Effet sur les plantes

Le cadmium constitue le quatrième métal le plus toxique pour les plantes vasculaires. Cependant, la sensibilité au cadmium varie suivant les espèces et même les cultivars d'une même espèce un nombre restreint de plantes tolèrent et / ou accumulent de fortes teneurs du Cd, mais toutes les plantes manifestent des symptômes de toxicité qui apparaissent également chez les plantes tolérants pour de plus fortes concentration en métal (Lindberg et Greger, 2002).

➤ Phytotoxicité du cadmium

Chez les plantes, le cadmium n'a aucune fonction biologique connue (Pokorny et al., 2004), et il est toxique à faibles concentrations (De la Rosa et al., 2004). Les symptômes que présente une plante cultivée en présence de cadmium sont l'inhibition de la croissance, la diminution de sa biomasse, la chlorose, la nécrose, la perturbation des flux d'eau, la déficience en phosphore et en azote, l'accélération de la sénescence l'apparition du retard dans le développement des jeunes pousses et des perturbations de la photosynthèse (Clemens, 2006).

III.7.3. Effet sur organismes aquatiques

L'impact du cadmium sur les organismes dépend tout d'abord de la forme chimique sous laquelle il se trouve (Maud, 2005). La toxicité chronique du cadmium chez les poissons s'exprime par une perturbation du métabolisme des glucides, des chlorures plasmatiques et du potassium tissulaire, ainsi que du métabolisme calcique, se traduisant par des lésions vertébrales diminuant la capacité natatoire. Elle s'exprime aussi par des troubles nerveux (moindre résistance au stress), et une atteinte du potentiel reproducteur des poissons (diminution du taux d'éclosion des œufs, stade embryonnaire plus sensible) (Lavoix, 1978).

L'ensemble des données montre plusieurs effets :

- Une importante capacité de bioaccumulation du cadmium.
- Une différence de « comportement ».

III.7.4. Effet sur la santé

Chez l'homme, des cas d'intoxication aiguë provenant d'expositions accidentelles provoquent d'importants dommages pulmonaires et peuvent entraîner la mort (Nordberg et Group, 2003). Cependant, en dehors de ces expositions accidentelles, la principale préoccupation pour la santé correspond aux possibilités d'expositions prolongées de l'ensemble d'une population à de faibles doses de cadmium (Maud, 2005).

Quand on respire du cadmium, cela peut sérieusement endommager les poumons. Cela peut même entraîner la mort.

Le cadmium est d'abord transporté jusqu'au foie par le sang. Là, il se lie aux protéines pour former des complexes qui sont transportés jusqu'aux reins. Le cadmium s'accumule dans les reins, où il endommage les mécanismes de filtration. Cela entraîne l'excrétion de protéines essentielles et de sucre hors de l'organisme et d'autres dommages aux reins. Il faut beaucoup de temps pour que le cadmium qui s'est accumulé dans les reins soit excrété du corps.

- Les autres problèmes que le cadmium peut provoquer sont:
 - Diarrhée, douleurs d'estomac et vomissements importants.
 - Fracture des os.
 - Echec de reproduction et même, probablement, infertilité.
 - Problèmes au système nerveux central.
 - Problèmes au niveau du système immunitaire.
 - Désordre psychologique.
 - Probablement altération de l'ADN ou développement de cancer (Arris, 2008).

III.8. Maladies induites par le cadmium

III.8.1. Pathologies osseuses

Plusieurs études ont montré une forte relation entre l'intoxication par le cadmium et des dommages osseux (Zorrig, 2010), les effets secondaires du cadmium attribuables à la perturbation du bilan du calcium, ainsi que du phosphore, comprennent l'hyper-calciurie, qui se caractérise par une excrétion urinaire du calcium supérieure à 0,1 mmol/kg en 24 heures, une diminution de la densité minérale osseuse, une réduction de la concentration de phosphates dans le sang, la formation de calculs rénaux, ainsi que l'ostéoporose et l'ostéomalacie qui est un défaut de minéralisation de la matrice osseuse organique (Rousselet, 2007). Le cas le plus connu de l'effet toxique du Cd sur la santé osseuse est celui de la maladie itaï-itaï (Icett, 1998).

Après avoir ressenti dans un premier temps des douleurs dans le dos et les jambes, les victimes sont la cible de fractures spontanées du squelette (Baptiste, 2007). Ses symptômes incluent des dommages nécrotiques au niveau des reins et du foie, des lésions ostéoporotiques et ostéomalaciques), ainsi qu'une fragilité accrue aux fractures, particulièrement chez les femmes post-ménopausées. L'étiologie de la maladie Itaï-itaï, mot japonais pour « aïe-aïe », est généralement attribuée aux dysfonctions rénales perturbant l'activation de la vitamine D (Staessen et al., 1999).

Effectivement, les enzymes nécessaires à la conversion de la vitamine D en 25-0HD3 par le foie, puis en 1,25-(OH) z-D3 par les reins, sont fortement inhibés par le Cd (Chalkley et al 1998). Parmi les symptômes cliniques figurent diverses perturbations du métabolisme rénal (polyurie, enzymurie, néphropathie morphologique); la conséquence de ce dérèglement est une diminution marquée de l'absorption intestinale de Ca et, conséquemment, une diminution de la minéralisation osseuse (Katsuta et al., 1994).

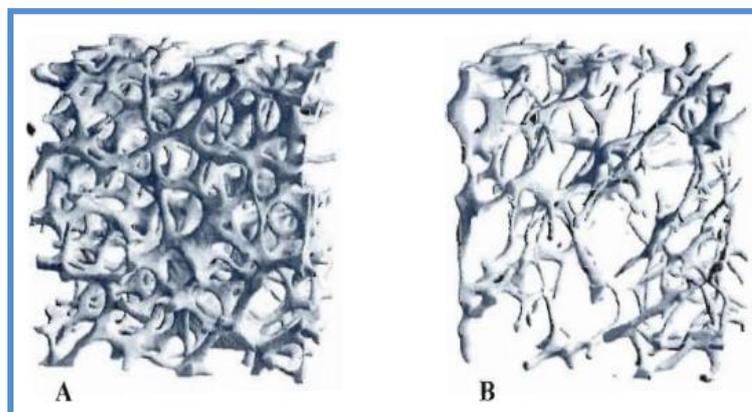


Figure 23. Diminution de la densité osseuse lors de l'ostéoporose. Représentation de la portion trabéculaire d'un os sain (A) et d'un os ostéoporotiques (B) (Martineau, 2008)



Figure 24. Difformités osseuses constatées chez les japonais souffrant de la maladie Itai-Itai (Rousselet, 2007)

III.8.2. Pathologies Pulmonaire

Les poumons constituent la principale voie d'absorption du Cd chez les fumeurs et les travailleurs qui inhalent des poussières et des émanations contenant du Cd (Satarug et Moore, 2004). Il provoque des troubles respiratoires et des œdèmes pulmonaires ainsi qu'une destruction des muqueuses (Zorrig, 2010).

Le contenu en cadmium du tabac est élevé à cause des propriétés des plantes *Nicotiana* qui peuvent accumuler le cadmium en se préservant de ses effets délétères. L'oxyde de cadmium produit au cours de la combustion est fortement biodisponible, environ 10% de l'oxyde de cadmium inhalé se dépose dans les alvéoles pulmonaires et 30 à 40% passe dans la circulation sanguine. Il en résulte des fibroses interstitielles et des emphysèmes (Hart et al., 2001) allant même jusqu'aux adénocarcinomes pulmonaires (Waalkes, 2003). Les mécanismes par lesquels le cadmium engendre ces pathologies ne sont pas entièrement compris mais sa capacité à produire un stress oxydant semble importante dans le mécanisme de cancérogenèse (Rousselet, 2007).

III.8.3. Le système nerveux

Des études épidémiologiques chez l'humain suggèrent qu'il existerait un lien entre un comportement anormal et/ou une diminution de l'intelligence chez les enfants et les adultes exposés au Cd, il faut par contre être prudente sur les conclusions, car les sujets de ces études ont possiblement été en contact avec d'autres métaux toxiques (Klassen, 2001). De plus, la barrière hémato-encéphalique et les cellules épithéliales circumventriculaires possédant des jonctions serrées limitent l'entrée du Cd au niveau du système nerveux central. Il se pourrait toutefois que le Cd comme l'Hg puisse pénétrer la barrière hématoencéphalique par mimétisme moléculaire (Ballatori, 2002).

III.8.4. Cancer

Il existe plusieurs types de mécanismes impliqués dans la cancérogenèse Cd-induite. L'exposition au Cd a été associée aux cancers de poumons, de la prostate, du pancréas, du foie et des reins (Nawrot et al., 2006). Il a été classé comme cancérogène de type I. Les mécanismes de cancérisation sont principalement indirects. Plusieurs études ont montré que le Cd ne peut se lier à l'ADN que dans des expériences *in vitro*. *In vivo*, le Cd a une affinité beaucoup plus grande pour d'autres molécules comme les métallothionéines (Waalkes, 2003). Les ERO générés par le Cd interviennent non seulement dans toutes les phases du développement d'un cancer mais aussi dans l'induction de certains proto-oncogènes. D'autre part, l'exposition aux ERO favorise les dommages des bases de l'ADN dont la guanine oxydée en 8-OHdG (Nzengue, 2008).

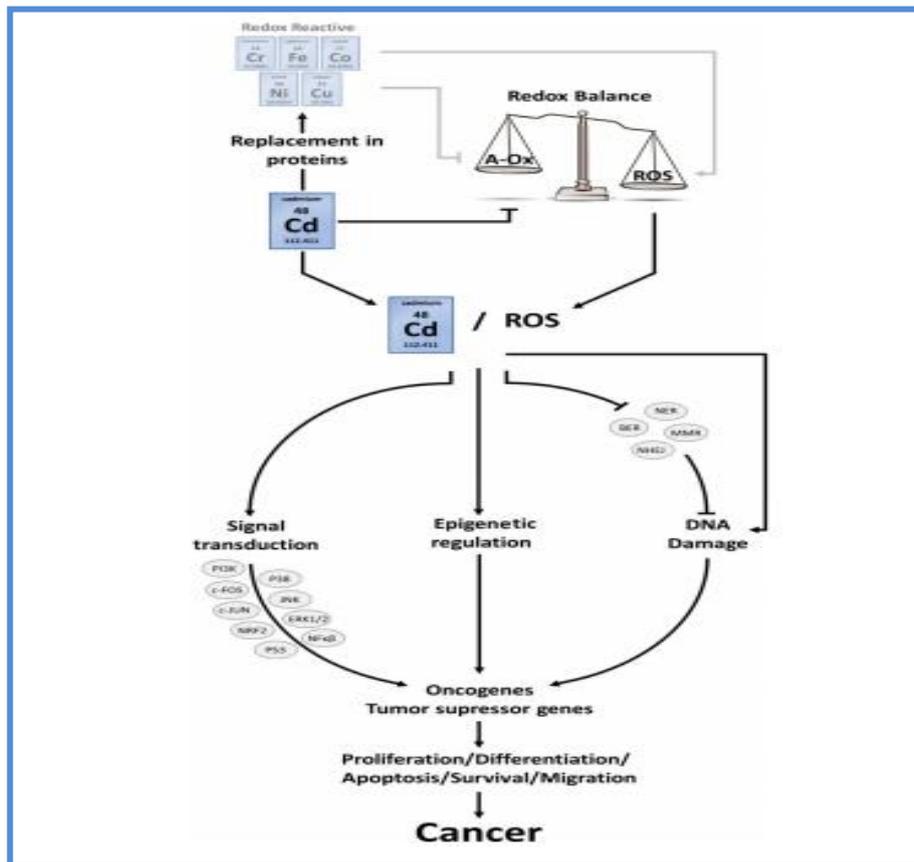


Figure 25. Schéma de la carcinogenèse induite par le Cd (Ambily et al., 2013).

III.8.5. Pathologie de système reproducteur

Le cadmium semble interférer avec la voie stéroïdogénique ovarienne. De faibles concentrations de cadmium stimuleraient la biosynthèse ovarienne de progestérone alors que des concentrations élevées la bloqueraient. L'exposition des femmes enceintes au cadmium est associée à un poids de naissance faible et à une augmentation de l'avortement spontané. Le cadmium pourrait également exercer un puissant effet "oestrogénique" *in vivo* et avoir des effets décelables en provoquant un développement mammaire et utérin à des concentrations comparables à celles mesurées dans l'environnement (Zorrig, 2010).

III.8.6. Lésions rénales (Néphrotoxicité)

Le rein est le principal organe cible (Lafon, 2011). Le cadmium est tout d'abord transporté vers le foie où il est absorbé par les hépatocytes peut se lier aux métallothionéines (Cd-MT) du foie et être transporté aux reins via la circulation systémique où ces complexes Cd-MT sont emmagasinés dans les lysosomes où ils seront catabolisés (Goyer et Clarkson, 2001). Le premier signe de lésions rénales est une augmentation de la protéinurie tubulaire, caractérisée par l'excrétion urinaire de certaines protéines de faible masse moléculaire, dont la β_2 -

microglobuline, l' α 1-microglobuline (Jarup, 2002). Leur excrétion dans l'urine indique donc des lésions des tubules proximaux. L'induction de la protéinurie tubulaire par le cadmium est irréversible et peut évoluer vers des dommages glomérulaires avec une forte diminution de l'efficacité de la filtration glomérulaire se caractérisant par l'excrétion urinaire de protéines de masse moléculaire élevée. Ainsi, le cadmium inhibe la réabsorption de calcium probablement en bloquant un canal calcique situé dans le tubule distal, et cela conduit à une hypocalciurie ainsi qu'à la formation de caillots (Rousselet, 2007). L'arrêt de l'exposition au cadmium n'entraîne généralement pas de diminution de la protéinurie, probablement parce que le niveau de cadmium dans le tissu rénal ne diminue que très lentement après cessation de l'exposition; de fait les troubles rénaux pourraient également continuer après la fin de l'exposition (ATSDR, 2008) (Fig. 26).

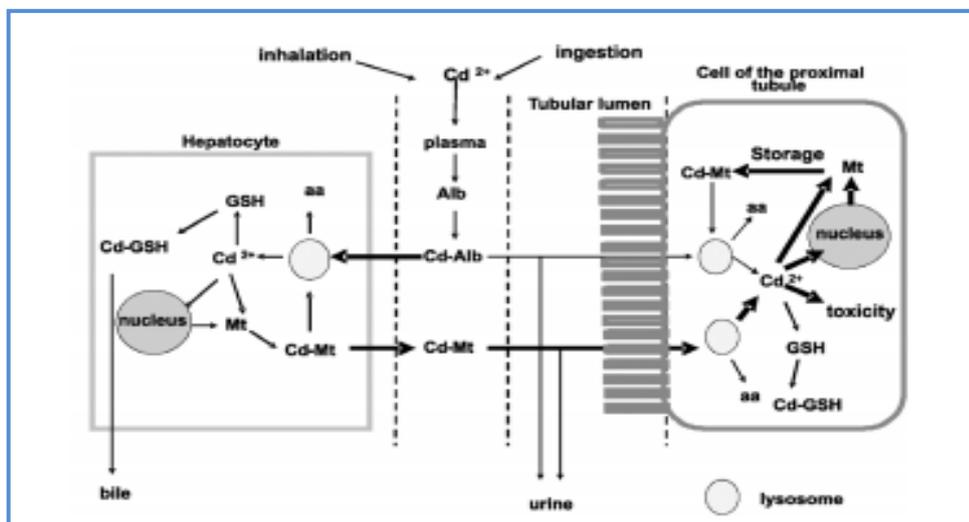


Figure 26. Schéma illustrant le mécanisme responsable de la sélection et l'accumulation de cadmium dans les cellules tubulaires proximales. Alb, l'albumine; Mt, métallothionéine; GSH, le glutathione; aa, acide aminé (Bernard, 2008)

Les résultats de cadmium dans la production de ROS (y compris le peroxyde d'hydrogène dans les cellules mésangiales), qui à son tour active GSK-3 β conduisant à l'autophagie et la mort cellulaire.

La dysfonction mitochondriale et le stress oxydatif jouent un rôle crucial dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives.

En plus, de son effet potentiel sur les mitochondries, le cadmium pourrait agir sur le réticulum endoplasmique pour induire une néphrotoxicité, par élévation de la concentration en calcium cytosolique, qui à son tour active la voie du calcium la voie ERK calcium mitochondrie

de caspase conduisant à la mort cellulaire autophagique et apoptotique, respectivement (Yang et al., 2009).

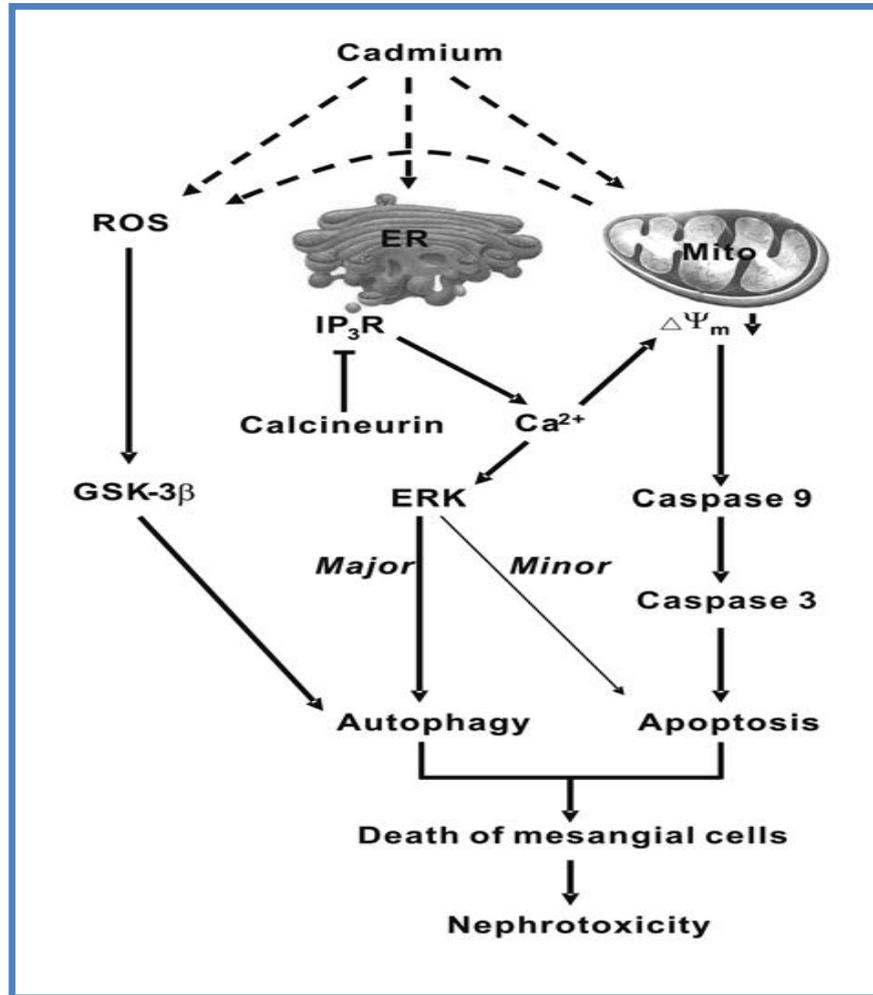


Figure 27. Un modèle proposé pour la néphrotoxicité induite par le cadmium

(Yang et al., 2009).

Le cadmium induit la néphrotoxicité par de multiples voies, y compris la ROS-GSK-3β autophagie, calcium-ERK autophagie et l'apoptose, et dans la voie de autophagie ROS-GSK-3β, cadmium pourrait agir sur les mitochondries pour générer ROS, qui à son tour résultats dans l'activation de GSK-3β conduisant à la mort cellulaire autophagique. Dans le calcium-ERK autophagie et la voie de l'apoptose, le cadmium agit sur le réticulum endoplasmique pour induire une élévation de la concentration en calcium cytosolique, qui à son tour active ERK conduisant principalement à la mort cellulaire autophagique et un niveau secondaire de la mort cellulaire apoptotique. Dans le calcium-mitochondrie-caspase de l'apoptose, le cadmium induit la libération de calcium par le récepteur de l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃R) du réticulum endoplasmique puis, calcium dépolarise le potentiel de membrane des mitochondries, qui à son

tour active les caspases 3 et 9 conduisant à la mort cellulaire apoptotique. ER, réticulum endoplasmique; IP₃R, le récepteur de l'inositol-1, 4,5-triphosphate; Mito, mitochondries; $\Delta\psi_m$, le potentiel de la membrane mitochondriale (Yang et al., 2009).

III.8.6. Autres maladies

Il existe d'autres types de maladies comme les maladies neuro-dégénératives qui sont devenues un enjeu majeur de la recherche biomédicale avec l'augmentation de la durée de vie ; ou les maladies cardio-vasculaires qui occupent la première place dans les causes de mortalité en occident. De très importantes recherches ont été et sont encore menées qui ont conduit à l'élaboration d'un schéma de l'altération du système cardio-vasculaire avec le stress oxydant. Le stress oxydant généré par le cadmium (Cd) pourrait être un facteur important dans plusieurs perturbations neurologiques comme les maladies d'Alzheimer et Parkinson (Watjen et Beyersmann, 2004). Et pour les lésions hépatiques, il y a des études menées sur des travailleurs exposés au Cd par inhalation n'ont démontré aucun effet nocif au niveau du foie (Adams et al., 1969). La résistance du foie à la toxicité du Cd est probablement due à sa capacité à produire la méthallothionéine pouvant lier le Cd et ainsi réduire la concentration d'ions libres Cd²⁺ (Layachi, 2013).

Conclusion

Conclusion

Dans notre mémoire on a présenté les effets nocifs du Cd sur la santé humaine. Le risque lié à l'ingestion de produits alimentaires et produits de la mer (poisson), et le tabagisme contaminés par Cd est un risque réel prendre en considération, car le Cd est un métalloïde présent dans les sols pollués ; il peut rapidement transférer vers les plantes ou il peut être soit accumulé soit être hautement toxique et ensuite, transféré vers l'homme par les légumes. L'intoxication qui peut en résulter provoque principalement une néphropathie et une ostéopathie.

Il faut réduire l'utilisation du cadmium métallique dans diverses industries et essayer de trouver des alternatives à lui.

Les mesures de santé et sécurité en milieu de travail sont :

- ✓ La protection respiratoire des travailleurs tout en travaillant pour stores les yeux, le visage et le bras et des vêtements imperméables.

Il est nécessaire de fournir aux travailleurs les moyens sanitaires adéquats:

- se laver les mains avant et après les repas et avant de quitter le lieu de travail.
- Lieux à changer de vêtements, lavés une journée bien avant de les réutiliser.
- Place de stockage de la nourriture est boisson doivent être loin du lieu de travail.

Il faut prendre des mesures strictes pour interdire de fumer et de boire dans tous les domaines de travail, la poussière du tabac de cadmium contaminé trouvés dans l'air, est une voie d'exposition importante.

En ce qui concerne les services de soins de santé, nous avons besoin de confirmer un examen médical initial.

Les références

LES REFERENCES

- Adams J.M, Jeppesen P.G.N, Sanger F & Barrell B.G, (1969)** : Nature (London) 223, 1009-1014.
- Adriano, (2001)** In : Trace Metals in Terrestrial Environments : Biogeochemistry Bioavailability and Risks of Metals (2^e éd). New York : springer-Verlag Ed., 866p.
- Alberts B, Bray D, Hopkin K et al. (2009)** : Essential Cell Biology. 3rd ed. Garland, 860 p.
- Allaway W.H, (1968)** : Agronomic controls over the environmental cycling of trace element. Adv. Agron. 20. 235-274.
- Ambily Ravindran Nair, Olivier DeGheselle, Karen Smeets, Emmy Van Kerkhove and Ann Cuypers, (2013)** : Cadmium-Induced Pathologies: Where Is the Oxidative Balance Lost (or Not)?, International Journal of Molecular Sciences, ISSN 1422-0067 www.mdpi.com/journal/ijms. 6116-6143p.
- Amiard J.-C, et Cosson R.P, (1997)** : Les métallothionéines. Dans L. Lagadic L., Th. Caquet, J.-C. Amiard & F. Ramade (eds.), Biomarqueurs en écotoxicologie: Aspects fondamentaux. Masson, Paris, 53–66.
- Andersen H.R, Nielsen J.B, Nielsen F, Grandjean P, (1997)** : Anti oxidative enzyme activities in human erythrocytes. Clinical Chemistry, Vol 43: 562-568.
- Anonyme, (2007)** : Britannice Encycloedia. Societed Comercial y Editorial santiago Ltda., Lima, 2800.
- Aranguren M.M.S, (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, thèse doctorat en Sciences de la Terre et Environnement. Université de toulouse. 10-11 et 20-21p.
- Arris sihem épouse chebira, (2008)** : Etude Expérimentale de l'Élimination des Polluants Organiques et Inorganiques par Adsorption sur des Sous Produits de Céréales, doctorat en sciences en genie des procedes. 10-11p.
- ATSDR, (2008)** : Draft Toxicological Profile for Cadmium. In ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, [En ligne].<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>.
- Baize D, (1997)** : Un point sur les teneurs totales en éléments-traces métalliques dans les sols. INRA Éditions, Paris. France. pp. 408.
- Baker A.J.M et Walker P.L, (1989)** : Ecophysiology of metal uptake by tolerant plants. In : heavy metal tolerance in plants – Evolutionary aspects. Shaw, A. (Eds). CRC press, 155-177.
- Ballatori N, (2002)** : Transport of toxic metals by molecular mimicry. Environ Health Perspect, 110 Suppl 5, 689-694.

- Bannon DI, Abounader R, Lees PS, Bressler JP (2003)** : Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells, *Am.J Physiol Cell Physiol* 284: C44-C50
- Baptiste P.J, 2007**, Les plans de surveillance et de contrôle dans l'analyse du risque alimentaire lié aux métaux lourds en France. thèse doctorat en Vétérinaire.
- Barbalace J.K, inc, (2012)** : EnvironmentalChemistry.com: Environmental, Chemistry & Hazardous Materials News, Careers & Resources, [En ligne]. <http://environmentalchemistry.com/yogi/periodic>.
- Beattie J.H, Owen HL, Wallace S.M, Arthur J.R, Kwun I.S, Hawksworth G.M, and Wallace H.M, (2005)** : Metallothionein overexpression and resistance to toxic stress. *Toxicology letters* **157**, 69-78.
- Behrouz Eshghi Malayeri, (1995)** : Décontamination des sols contenant des métaux lourds à l'aide de plantes et de microorganismes, these en Biologie des Organismes. Université Henri Poincaré, Nancy I. 6-8 et 17p.
- Bekaert E, (2004)** : « Gestion des chlorures des métaux lourds stabilisation d'un phosphate d'étain dans un vitrifiat silicate » Thèse de doctorat de l'université de Lille- France.
- Bensaha S, (2010)** : « La décontamination des eaux usées sur un support naturel» Mémoire de magister de l'université de Tlemcen-Algérie.
- Bernard A, (2008)** : Cadmium & its adverse effects on human health, Article, Department of Public Health, Catholic University of Louvain, Belgium. 557-564pp.
- Berridge, M.J, Lipp, P, Bootman, M. D (2000)** : The versatility and universality of calcium signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 1: 11-21.
- Bisson M, Houeix N, (2014)** : Cadmium et ses dérivés, **INERIS** - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques, michele.bisson@ineris.fr.
- Bliefert C, Perraud R, (2004)** : Chimie de l'environnement, Bruxelles, De Boeck, , 477 p.
- Blum WE, (1990)** : Pollution des sols par métaux lourds. Sixième conférence ministérielle européenne sur l'environnement. Bruxelles.
- Borchardt T, (1985)** : Relationships between carbon and cadmium uptake in *Mytilus edulis*. *Mar. Biol.* 85: 233-244.
- Bors W, Heller W, Michel C, Satan M, (1990)** : Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging-efficiencies. *Methods in Enzymol* **186** : 343-355.
- Bressler J.P, Olivi L, Cheong J.H, Kim Y. and Bannona D, (2004)** : Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. *Ann N Y Acad Sci*, 1012, 142-152.

Brignon J.M, L Malherbe, S Soleille (2005) : Les substances dangereuses prioritaires de la directive cadre sur l'eau. Fiches de données technico-économiques, Rapport final, INERIS.

Campbell, P.G.C. (1995) : Interactions between trace metals and aquatic organisms: a critique of the free-ion activity model, Dans, *Metals speciation and bioavailability on aquatic systems*, édité par Tessier A., Turner DR. Niley New York, pp. 45-56.

Canada et al, (1994) : gouvernement du canada, environnement canada et santé canada. liste des substances d'intérêt prioritaire: rapport d'évaluation: le cadmium et ses composés. ministère des Approvisionnement et Services Canada, Ottawa.

Carange J, (2010) : Rôle antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection ?, Mémoire en biophysique et biologie cellulaires présenté à l'université du québec à trois-rivières. 13-22p.

CE, (2007) : - Cadmium metal Part II : Human Health : Risk Assessment - cadmium. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

Chaignon V, (2001) : Biodisponibilité du cuivre dans la rhizosphère de différentes plantes cultivées. Cas de sols viticoles contaminés par des fongicides. Thèse : Ecole doctorale, Sciences de l'Environnement : Système Terre, Université d'Aix-Marseille.

Chalkley SR, Richmond J, Barltrop D (1998) : Measurement of vitamin D3 metabolites in smelter workers exposed to lead and cadmium, *Occup. Environ. Med.* 55: 446-452.

Chappuis, (1991) : Les oligoéléments en médecine et biologie. Lavoisier Tee & Doc Palis.

Chiffolleau J.F, Gonzalez J.L, Miramand P, Thouvenin B, (1999) : Le cadmium: Comportement d'un contaminant métallique en estuaire. Programme scientifique Seine- Aval 10 : 31 p.

Ciesielska-S A, Anna, Maria S, and Teresa K, (2000) : "The inhibitory effect of zinc on cadmium-induced cell cultures." *Toxicology* 145: 159-171.

Clemens S, (2006) : Toxic metal accumulation, responses to exposure and mechanisms of tolerance in plants. *Biochimie* 88: 1707-1719.

Coïc Y, et Coppenet M, (1989) : Les oligo-éléments en agriculture et élevage - INRA, Paris.

Comhair SAA, Erzurum SC, (2002) : Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 283: 246 - 255.

Cossa D, Lassus P, (1989) : Le cadmium en milieu marin. *Biogéochimie et écotoxicologie*, Editions Ifremer, Plouzané, France. 16: 111.

- Coullery P, (1997) :** Comportement de métaux lourds en agrosystèmes tempérés à faible taux de pollution. Thèse de Doctorat. Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne.
- Crine M, (1993) :** le traitement des eaux usées industrielles chargées en métaux lourds. Situation actuelle et perspectives de développement. Tribune de l'eau. N° 561 II. Jan./fév.
- Crosnier J, et Delolme C, (1994) :** Influence des micro-organismes sur la mobilité des métaux lourds dans le sol. Soil Biochem.41 :1-7.
- Curtin C.G, N.F Sayre, and B.D Lane, (2002) :** Transformations of the Chihuahuan borderlands: grazing, fragmentation, and biodiversity conservation in desert grasslands. Environmental Science and Policy 5:55–68.
- D'Archivio M, Fiesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, & Masella R, (2007) :** Polyphenols, dietary sources and bioavailability. Ann. Ist. Super Sanità 43(4) 348-361.
- Das P, Samantaray S, Rout R, (1997) :** Studies on cadmium toxicity in plants: a review. Environ Pollut, 98: 29-36.
- De La Rosa G, Peralta-Videa JR, Montes M, Parsons JG, Cano-Aguilera I, Gardea-Torresdey JL (2004) :** Cadmium uptake and translocation in tumbleweed (*Salsola kali*), a potential Cd-hyperaccumulator desert plant species: ICP/OES and XAS studies. Chemosphere **55**: 1159-1168.
- EFSA, (2009) :** Scientific opinion : Cadmium in food Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSA-Q-2007-138). *EFSA J*, 980, 1-139.
- El idrissi L, (2009) :** Cytotoxicité du cadmium, du plomb et du mercure et caractérisation du transport membranaire de cadmium dans les cellules alvéolaires (a549) et bronchiolaires (h441), Université du québec à montréal. 1p.
- El-Khawaga AS.A, (2011) :** Morphological and Metabolic Reponses of *Aspergillus nidulans* and *Fusarium oxysporum* to Heavy Metal Stress. Journal of Applied Sciences Research. 2011.7(11) :1737-1745.
- Evans WJ, (2000) :** Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 72, 647S-652S.
- Eve B, (1993) :** Effets de l'intoxication au chlorure de cadmium chez la truite mouchetée, *salvelinus fontinalis*. Mitchill. Mémoire En B.SC. Biologie. L'université du québec à chicoutimi. 1p.
- Evelyne C, (2006) :** Le cadmium, JDV Besançon.
- Favier A, (2006) :** Stress oxydant et pathologies humaines. Ann. Pharm. Fr.; 64: 390-396.
- Favier A, (2003) :** Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité Chimique 108-115.

Frank M Faraci, Sean P Didion, (2004) : Vascular Protection Superoxide Dismutase Isoforms in the Vessel Wall. *Thrombosis and Vascular Biology*. Vol 24:1367.

Fujishiro K, Stukovsky KD, Roux AD, Landsbergie P, Burchfiel C, (2012) : Occupational gradients in smoking behavior and exposure to workplace environmental tobacco smoke : the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Occup Environ Med* 54(2) :136-145, <http://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318244501e>. Date accessed : May 9, 2013.

Garait B, (2006) : Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin, Thèse de doctorat en biologie cellulaire, Université Joseph Fourier-France-. 8-16p

Garin-M A, Simon O, (2004) : Fiche radionucléide:Cadmium 109 et environnement. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Direction de l'environnement et de l'intervention - Service d'étude du comportement des radionucléides dans les écosystèmes

Gate L, Paul J, Ba G.N, Tew K.D, and Tapiero, H, (1999) : Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed Pharmacother*, 53, 169-180.

Gaujous D, (1993) : La pollution des milieux aquatiques : aide-mémoire. Technique et documentation, Edition Lavoisier, Paris.

Goyer A.G, (1996) : Toxic effects of metals. *Dans Casarett and Doull's toxicology, the basic sciences of poisons*, fifth Edition. *Éditeur:* C.D. Klaassen. McGraw-Hill, Montréal.

Goyer A.G, clarkson T.W, (2001) : Toxics effects of metals. *Dans Casarett and Doull's toxicology, the basic sciences of poisons*, fifth Edition. *Éditeur:* C.D. Klaassen. McGraw-Hill, Montréal.

Gueye P.M, (2007) : Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge. Thèse Doctorat en Sciences Pharmaceutiques, Université Louis Pasteur – Strasbourg I.17-24p.

Gunshin H, Mackenzie B, Berger U.V, Gunshin Y, Romero M.F, Boron W.F, Nussberger S, Gollan J.L, and Hediger M.A, (1997) : Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 388, 482-488.

Habi S, (2009) : Etude de la Métallo-résistance et de l'Halo-tolérance des Entérobactéries Isolées des Eaux de Surface de la Région de Sétif, thèse doctorat d'état en sciences de la nature et de la vie. Université "Ferhat ABBAS" – Sétif. 1p.

Halliwell B, and Gutteridge J.M, (1992) : Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update. *FEBS Lett*, vol.307(1): p. 108-12.

Halliwell B, (1997) : Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutrition Reviews* 55: 44-49.

Halliwell B, Gutteridge JMC, (1999) : Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. New. York, Oxford University Press, 936 pp.

Hamadi N, (2010) : Effet du resveratrol sur les défenses antioxydantes chez les rats rendus diabétiques par l'injection de la streptozotocine, Thèse du diplôme de magistère en biologie cellulaire et moléculaire. Université Mentouri Constantine.10-13p.

Harman G.E, (2000) : Myths and dogmas of biocontrol. Changes in perceptions derived from research on *Trichoderma harzianum* T-22. *Plant Dis.*, 84:377-93.

Hart B.A, Potts R.J, Watkin R.D, (2001) : Cadmium adaptation in the lung—A double-edged sword? *Toxicology*, 160, 65–70.

Henson MC, Chedrese PJ, (2004) : Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction, *Exp.Biol.Med.*{*Maywood.*} 229: 383-392.

Hinkle PM, Kinsella PA, Osterhoudt KC, (1987) : Cadmium uptake and toxicity via voltage-sensitive calcium channels, *J Biol.Chem.* 262: 16333-16337.

Holmberg C.1, Hietakangas V, Mikhailov A, Rantanen J.O, Kallio M, Meinander A, Hellman J, Morrice N, Mackintosh C, Morimoto R.I, Eriksson J.E, et Sistonen 1, (2001) : Phosphorylation of serine 230 promotes inducible transcriptional activity of heat-shock factor 1. *European Molecular Biology Organization Journal*120:3800-381 O.

Hubert N, and Hentze M.W, (2002) : Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 12345–12350.

Huynh T.M.D, (2009) : Impacts des métaux lourds sur l'interaction plante/ ver de terre/ microflore tellurique. Thèse de Doctorat. Université de Paris Est. 145p.

Icett, (1998) : International Center for Environmental Technology Transfer. Japan Government, <http://www.icett.or.jp>.

Ip Y.T, and Davis R.J, (1998) : Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase (JNK) from inflammation to development. *Curr Opin Cell Biol*, 10, 205-219.

Jarup L, (2002) : Cadmium overload and toxicity, *Nephrol.Dial. Transplant.* 17 Suppl 2: 35-39.

Kabata-Pendias A, Pendias H, (2001) : Trace elements in soils and plants. 3rd CRC Press, Boca Raton, London, New-York, Washington D.C.

Kakkar P, Jaffery F.N, (2005) : *Environmental. Toxicology and Pharmacology* 19, 335-349.

Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Iwata H, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F, (1994) : Cadmium-induced osteomalacic and osteopetrotic lesions in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol.*; 126: 58–68.

- Keaney JF Jr, Schwaery GT, Xu A, Nicolosi RJ, Loscalzo J, Foxall TL, Vita JA, (1994) :** 17 β -oestradiol preserves endothelium vasodilator function and limits low density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* **89** (5) : 2251-2259.
- Keen CL, Hanna LA, Lanoue L, Uriu-Adams JY, Rucker RB, Clegg MS, (2003) :** Developmental consequences of trace mineral deficiencies in rodents: acute and long-term effects, *J Nutr.* 133: 1477S-1480S.
- Kim J, Sharma RP, (2004) :** Calcium-mediated activation of c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) and apoptosis in response to cadmium in murine macrophages, *Toxicol.Sci.* 81: 518-527.
- Kjellström T, Friberg L, Rahnster B, (1979) :** Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health Perspect.* 28:199-204.
- Klassen R.D, (2001) :** “Plant-Level Environmental Management Orientation: The Influence of Management Views and Plant Characteristics,” *Production and Operations Management*, 10, 3, 257–275.
- Knypl -W JM, Jablonska J, Myslak Z (1971) :** Binding of cadmium on metallothionein in man: An analysis of a fatal poisoning by cadmium iodide. *Archiv fur Toxikologie* 28(1):46-55.
- Koizumi S, Suzuki K, Ogra Y, Yamada H, and Otsuka F (1999) :** Transcriptional activity and regulatory protein binding of metalresponsive elements of the human metallothionein-IIA gene. *Eur J Biochem* 259: 635-642.
- Koller E, (2004) :** traitement des pollutions industrielles. Paris : Dunod Ed., 424p.
- Lafon D, M Boize, R Chakroun, D Chevalier, F Dor, F El-Ghissassi, M Falcy, S Girault, C Kairo, B La Rocca, R Maximilien, B Meek, J-U Mullot, M Ould-Elkhim, A-C Roudot, S Tissot, L Vian, (2011) :** Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés. ANSES (*del'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*).12-35p.
- Lagadic L, Caquet T, Amiard J.C, & Ramade F, (1997) :** Biomarqueurs en écotoxicologie : aspects fondamentaux. Masson. Paris, pp 417.
- Lane T.W, And F.M.M Morel, (2000) :** A biological function for cadmium in marine diatoms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 4627–4631.
- Lavoix M.P, (1978) :** Contribution à l'étude écotoxicologique du cadmium. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire. Toulouse, 69 p.
- 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.

- Lindberg S. et Greger M, (2002) :** Plant genotypic differences under metal deficient and enriched conditions. In : *Physiology and Biochemistry of Metal Toxicity and Tolerance in Plants*, Prasad M.N.V. et Strzalka K. eds, Kluwer Academic Publishers, Netherlands. pp 357- 393.
- Leslie E.M, R.G, Deeley, et al. (2005) :** "Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense." *Toxicol Appl Pharmacol* 204(3): 216-37.
- Lévesque M, (2007) :** Cytotoxicité et voies d'entrée cellulaire du cadmium dans les ostéoblastes humains, Université du québec à montréal. 7-27p.
- Loué A, (1993) :** Oligo-éléments en agriculture. Ed. Nathan (ed), 45-177.
- Mallinckrodt G-V M, (1991) :** Acute Metal Toxicity in humans Dans : *Metals and their Compounds in the Environment, Occurrence, Analysis and Biological Relevance*, Ed. By Ernian, VCH.
- Marcos L, (2001) :** Etude expérimentale et modélisation du transfert du zinc et du plomb dans les milieux sableux modèles. Thèse de doctorat, université de Nantes., p. 281.
- Martineau C, (2008) :** caractérisation de la cytotoxicité et de l'accumulation du cadmium dans différentes lignées ostéoblastiques humaines et murjnes. Université du québec à montréal. 11-15p.
- Maud Achard-Joris, (2005) :** Etudes biochimiques et génétiques de la réponse adaptative de mollusques face aux contaminations métalliques et au stress oxydant ecole doctorale « sciences du vivant, géosciences et sciences de l'environnement ». L'universite bordeaux I. 1-15 p.
- Maynaud, (2012) :** Adaptation aux métaux lourds de populations de rhizobia impliquées dans la phytostabilisation de déblais miniers : Identification des mécanismes d'adaptation au Zn et au Cd, et structuration des populations de rhizobia adaptées au site miniers, thèse doctorat Université de Montpellier.
- Mckenzie, A B, (1997) :** Isotope evidence of the relative retention and mobility of lead, and radiocesium in swtish ombrophic peats. *The science of the total environment*, vol.203,2, p. 115-127.
- Meghnous O, et Meghraoui M, (2011) :** Identification de souches fongiques isolées de la rhizosphère d'*Hedysarum pallidum* et de *Lygeum spartum* poussant sur des déblais de mine d'antimoine de la région d'Aïn Babouche. Mémoire. Master en Microbiologie, Université .Constantine, 65p.
- Mongens M, (2013) :** origine et conséquences Du stress oxydant, Thèse de doctorat en vétérinaire. École Nationale Vétérinaire D'Alfort. 13-19p.
- Morgan J.J, & Stumm W, (1991) :** *Metals and their compounds in the environment*. E. Merian (Ur.), VCH Publ.Co., Cambridge.
- Morrison G.H, (1979) :** Role of Trace Elements in Biology. *c.R.C Critical Reviews in Analytical Chemistry*. (1979) 8.

- Moussavou CF, (2010) :** Etude des mécanismes d'accumulation du cadmium chez *Arabidopsis thaliana* (écotype Wassilewskija) et chez un mélèze hybride (*Larix x eurolepis*) par des approches moléculaire et développementale. Thèse en Biologie - Science – Santé. Université de Limoges. 1p.
- Nakib, (2010) :** mise au point d'une technique d'extraction des éléments traces métalliques dans les produits de la mer et leurs dosages par spectrophotométrie d'absorption atomique, Magister en médecine vétérinaire. Université Mentouri de Constantine. 29-35p.
- Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, et al., (2006) :** Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 7:119–126.
- Nieboer E, and Richardson D.H.S, (1980) :** The replacement of the non-descript term « heavy metal » by a biologically and chemically significant classification of metal ions, *Environ.Pollut,(serie B)* 3-26.
- Nies D.H, (1990).** « Microbial heavy-metal resistance. » *Appl Microbial biotechnol* /51(6) :730-50.
- Nordberg G, Group C, (2003) :** Cadmium and human health: a perspective based on recent studies in China. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 16, 307-319.
- Nzengue Y, (2008) :** Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc: place des métallothionéines et de p53. Thèse doctorat en biologie.
- Oehha, (2006) :** Public health goals for chemicals in drinking water. Cadmium. 2006.82 p.
- Oulhote Y, (2012) :** Contribution de l'environnement résidentiel à l'exposition au plomb des enfants de 6 mois à 6 ans en France, 2008-2009. Thèse de doctorat en environnement et santé publique 2012. Université Lorraine.
- Perrot-G. A, (1983) :** Les métaux des mécanismes de la vie. Maloine s.a éditeur-Paris.
- Pokorny B, Al Sayegh-Petkovsek S, Ribaric-Lasnik C, Vrtacnik J, Doganoc D.Z, Adamic M, (2004) :** Fungi ingestion as an important factor influencing heavy metal intake in roe deer: evidence from faeces. *Sci. Total Environ.* 324: 223-234
- Pulido M.D, And A.R Parrish, (2003) :** Metal-induced apoptosis: mechanisms. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 533:227–241.
- Ramade F, (1992) :** Précis d'écotoxicologie. Paris.
- Redon P.O, (2009) :** Rôle de champignons mycorrhiziens à arbuscules dans le transfert du cadmium (Cd) du sol à la luzerne (*Medicago truncatula*), thèse doctorat en sciences du sol. Université Henri Poincaré, Nancy I. 18p.
- Remon E, (2006) :** Tolérance et accumulation des métaux lourds par la végétation spontanée des friches métallurgiques : vers de nouvelles méthodes de bio-dépollution, thèse de doctorat en Biologie Végétale. Université Jean Monnet. 39-42p.

- Roels H.A, Lauwerys R.R, Bernard A.M, Buchet J.P, Vos A, and Oversteyns M, (1991) :** Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med*, **48**, 6, 365- 374.
- Rondeau P, (2009) :** Stress oxydant et glycation : relation structure et activit_es biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diab_étique, thèse doctorat en état és-Sciences de l'Université de La Réunion.24-28p.
- Rouabah née Saadaoui Leila, (2002) :** Effets du cadmium sur la biologie et la physiologie des oligochetes thèse doctorat en l'état és-sciences.Université Mantouri Constantin.
- Rousselet. E, (2007) :** Reponse cellulaire vis-a-vis de l'exposition au cadmium chez les animaux, thèse doctorat en biologie. Université joseph fourier-grenoble 1. 19-72p.
- Roux, P.P. and Blenis, J. (2004) :** ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev*, **68**, 320-344.
- Sanders T.G, Ward R.C, Loftis J.C, Steele T.D, Andrain D.D, Yevjevich V (1983) :** Design of network for monitoring water quality. Water Resources Publication, Littleton, Colorado.
- Satarug S, Moore M.R, (2004) :** Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* **112**:1099–1103.
- Saydam N, T.K. Adams, et al., (2002) :** "Regulation of metallothionein transcription by the metal-responsive transcription factor MTF-1: identification of signal transduction cascades that control metal-inducible transcription." *J Biol Chem* **277**(23): 20438-45.
- Schuhmacher M, S Granero, M. Bellés, J. Llobet et J. L Domingo, (1995) :** Levels of metals in soils and vegetation in the vicinity of a municipal solid waste incinerator.
- Shafer T.J, (1998) :** Effects of Cd²⁺, Pb²⁺ and CH₃Hg⁺ on high voltage-activated calcium currents in pheochromocytoma (PC12) cells: potency, reversibility, interactions with extracellular Ca²⁺ and mechanisms of block. *Toxicol Lett*, **99**, 207-221.
- Sherki-G.Y, Melamed E, and Offen D, (2001) :** Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* **40**: 959-975.
- Singh O.V, Labana S, Pandey G, Budhiraja R, Jain R.K, (2003) :** Phytoremediation: an overview of metallicion decontamination from soil. *Applied Microbiology and Biotechnology* **61**, pp 405–412.
- Singh R, Tripathi R.D, Dwivedi S, Singh M, Trivedi P.K, Chakrabarty D, (2010) :** Cadmium-induced biochemical responses of *Vallisneria spiralis*. *Protoplasma*.
- Souza V, Bucio L, and Gutierrez-Ruiz M.C, (1997) :** Cadmium uptake by a human hepatic cell line (WRL-68 cells). *Toxicology*, **120**, 215-220.

- Souza, V., Bucio, L., JAY, D., Chavez, E. et Gutierrez-Ruiz, C.M, (1996) :** Effect of cadmium on calcium transport in a human fetal hepatic cell line (WRL-68 cells). *Toxicology* **112**: 97- 104.
- Sposito G, (1981) :** The Thermodynamics of Soil Solutions. Clarendon Press, Oxford. 223 p.
- Staessen J.A, Roels H.A, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R (1999) :** Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group, *Lancel* 353: 1140-1144.
- Stief T.W, (2003) :** The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Med Hypoth* 60:567–72.
- Stol R.E, White J.F, Miya TS, Bousquet W.F, (1976) :** Effects of cadmium on nucleic acid protein synthesis in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1976 ; 37-74.
- Takeda K, Ishizawa S, Sato M, Yoshida T, and Shibahara S, (1994) :** Identification of a cisacting element that is responsible for cadmium-mediated induction of the human heme oxygenase gene. *J Biol Chem*, 269, 22858-22867.
- Taylor W.R (1988) :** Permeation of barium and cadmium through slowly activating calcium channels in cat sensory neurons. *Journal of Physiology* 407: 433- 452.
- Toda B, (1973) :** Influence of cadmium ions on contractile response of isolated aortas to stimulatory agents. *Am. J. Physiol.*, 225, 350-355.
- Varrault T.G, (2012) :** Les contaminants dans les milieux récepteurs sous forte pression urbaine. Mémoire de Diplom d’Habilitation a diriger des recherches. Université Paris Est Creteil Vel de Marne.
- Veeresh H, (2003) :** Sorption and distribution of adsorbed metals in the soils of india. *Appl GeoChem* .18, p 1723-1731.
- Verge G.G, (2006) :** Evaluation et gestion du risque lie a l’ingestion de produits de la mer contaminés par le cadmium, doctorat en veterinaire. Université Paul Sabatier de Toulouse. 9p.
- Vertuani S, Angusti A, Manfredini S, (2004) :** The antioxidants and pro-oxidants network: an overview. *Curr Pharm Des*.Vol 10: 1677-1694.
- Virgili F, Marino M, (2008) :** Regulation of cellular signals from nutritional molecules: a specific role for phytochemicals, beyond antioxidant activity. *Free Radical Biology & Medicine* 1, 1205-1216.
- Waalkes M.P, (2003) :** Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res* 533:107–120.
- Weisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D (2003) :** Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* 192:95–117.

Wang J, Hao M, Liu C, Liu R, (2015) : Cadmium induced apoptosis in mouse primary hepatocytes: the role of oxidative stress-mediated ERK pathway activation and the involvement of histone H3 phosphorylation, School of Environmental Science and Engineering, Shandong University, China -America CRC for Environment & Health.

Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G, (2004) : Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hyperten.* Vol 44: 381-386.

Wätjen W, Beyersmann D, (2004) : Cadmium-induced apoptosis in C6 glioma cells: influence of oxidative stress. *Biometals*;17:65–78.

Wiernsperger N.F, (2003) : Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes Metab*, Vol. 29, pp. 579–585.

Yang L-Y, Kuan-Hsun Wu, Wen-Ta Chiu, Sheng-Hao Wang & Chwen-Ming Shih, (2009) : The cadmium-induced death of mesangial cells results in nephrotoxicity, *Autophagy*, 5:4, 571-572, DOI: 10.4161/auto.5.4.8311 To link to this article: <http://dx.doi.org/10.4161/auto.5.4.8311>.

Zalups R.K, Ahmad S, (2003) : Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicology and Applied Pharmacology* 186 : 163-188.

Zorrig W, (2010) : Recherche et caractérisation de déterminants contrôlant l'accumulation de cadmium chez la laitue "*Lactuca sativa*", thèse doctorat en Physiologie végétale et biologie moléculaire. Université Tunis El Manar. 15-20 et 24-29p.

Résumé

Résumé

Ce travail a pour but de présenter les effets du Cd sur le corps humain. Les métaux lourds ou les éléments métalliques sont des éléments chimiques issus les plus souvent des minerais, se combinant ainsi aisément avec d'autres éléments pour former des alliages utilisés par l'homme. Le cadmium est un métal extrêmement toxique, qui peut pénétrer dans l'organisme par ingestion, mais également par inhalation, a une activité toxique lorsqu'il n'est pas lié aux métallothionéines par ce que le MT joue un rôle important dans la détoxification par la liaison (Cd-MT), ses cibles principales sont les reins et le foie.

Le Cd s'accumule dans l'organisme et provoque des effets toxiques à court et/ou à long terme, que provoquent des maladies comme la néphropathie et l'ostéopathie.

L'apparition des ROS en présence de cadmium, ainsi que de nombreux autres effets, s'expliquent facilement par une forte diminution de thiols libres, pour lesquels le cadmium possède une forte affinité. Cet effet concerne particulièrement le glutathion qui joue un rôle antioxydant dans l'inactivation directe des ROS, la cellule possède certains mécanismes de défense face au stress provoqué par le Cd, cette stratégie est simple: la séquestration des ions libres les empêche de perturber la cour normale des fonctions cellulaires. Il y a des systèmes de défenses endogènes enzymatiques et non enzymatiques ce qui concerne les systèmes enzymatiques telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la peroxydase, capables d'éliminer les radicaux libres et d'autres espèces réactives, et pour les systèmes non enzymatiques tous ces composés synthétisés par les cellules et les autres par l'apport alimentaire comme les vitamines.

Mots clés : Les métaux lourds, Cadmium, La toxicité, Stress oxydant, Système antioxydant, Néphrotoxicité.

المخلص

ويهدف هذا العمل إلى إبراز الأثار الضارة للكاميوم في جسم الإنسان. تعتبر العناصر المعدنية الثقيلة عناصر كيميائية الأكثر شيوعاً، ويمكنها الإرتباط بسهولة مع العناصر الأخرى لتشكيل السبائك التي يستخدمها الإنسان. الكادميوم هو المعدن شديد السمية ويمكنه الدخول الى الجسم عن طريق الابتلاع أو استنشاق، ولكن يكون لديه النشاط السمي عندما لا يرتبط بالميثالوثيونين لأن هذا الأخير يلعب دوراً هاماً في إزالة السموم من قبل المعقد (الكاميوم-MT)، والأعضاء المستهدفة له هي الكلى والكبد.

الكاميوم يتراكم في الجسم ويتسبب في آثار سامة في على المدى القصير أو الطويل، و يسبب الأمراض مثل الفشل الكلوي وأمراض العظام.

في وجود الكادميوم تتشكل الجذور الحرة بالإضافة الى آثار الأخرى، ويفسر ذلك بسهولة من خلال انخفاض سريع في الثيول الحرة، وعندما يكون للكاميوم صلة قوية. وهذا التأثير يكون بشكل خاص بالنسبة لجلوتاثيون التي يلعب دوراً في تثبيط المباشر للجذور الحرة.

تملك الخلية بعض آليات الدفاع ضد التوتر الناجم عن الكادميوم، حيث ان الاستراتيجيات بسيطة تتمثل في عزل أيونات الحرة يمنعها إضطراب الوظائف الخلوية العادية. هناك أنظمة الدفاع الأنزيمية وغير الأنزيمية حيث الإنزيمية مثل SOD، POx, CAT، قادرة على إزالة الجذور الحرة وغيرها من النظم التفاعلية، اما غير الأنزيمية بعضها تصنع من قبل الخلايا وبعضها من المواد الغذائية مثل الفيتامينات.

الكلمات المفتاحية : المعادن الثقيلة، الكادميوم، السمية، الإجهاد التأكسدي، نظام مضاد للأكسدة، سمية كلوية.

Abstract

This work aims to present the effects of Cd on the human body. Heavy metals or the metal elements are chemical elements from the more often minerals, thus combining readily with other elements to form alloys used by man. Cadmium is an extremely toxic metal, which can enter the body through ingestion, but inhalation, has a toxic activity when not bound to metallothionein by that MT plays an important role in detoxification by liaison (Cd-MT), his main targets are the kidneys and liver.

Cd accumulates in the body and cause toxic effects in the short and / or long term, that cause diseases such as kidney failure and osteopathy.

The appearance of ROS in the presence of cadmium, as well as many other effects, are easily explained by a strong decrease of free thiols, for which cadmium has a strong affinity. This effect is particularly concerned glutathione antioxidant that plays a role in the direct inactivation of ROS, the cell has some defense mechanisms against the stress caused by Cd, the strategy is simple: the sequestration of free ions prevents them from disrupting the normal court of cellular functions. There enzyme endogenous defense systems and nonenzymatic regards the enzymatic systems are compounds of enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase and peroxidase, capable of removing free radicals and other species reactive, and non-enzymatic systeme some these compounds synthesized by the cells and the other by the food intake such as vitamins.

Key word : Heavy metals, Cadmium, toxicity, oxidative stress, antioxidant system, nephrotoxicity.