

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria
The Ministry of Higher Education and Scientific Research

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY OF TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE Dr. B. BENZERDJEB
MEDICINE DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الطب

Thèse de
Doctorat en Sciences Médicales
BIOPHYSIQUE MEDICALE

N° Année 2022-2023

**Evaluation physicochimique de l'exposition au
cadmium chez les insuffisants rénaux chroniques par
spectrophotométrie d'absorption atomique**

Docteur Brikci Nigassa Nawel ép. Hamzaoui
Maitre Assistante en Biophysique Médicale

Soutenue publiquement le : 29/03/2023

Devant le jury :

Président

Pr. Kaouel **MEGUENNI** **Faculté de Médecine Tlemcen**

Membres

Pr. Messaoud SAIDANI Faculté de Médecine Alger
Pr. Zakia MEZIANE Faculté de Médecine Tlemcen
Pr. Mehdi CHAKOURI Faculté de Médecine d'Oran

Directeur de these

Pr. Abderrazak BABA AHMED Faculté de médecine de Sidi Bel-Abbés

Codirecteur de thèse

Pr. Rawda Djamila HAMIDOU Faculté de médecine Tlemcen

Dédicaces

Je dédie cette thèse à ...

A la mémoire de ma très chère défunte mère

Décédée trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.

Quisse Dieu, le tout puissant, l'avoit en sa sainte miséricorde !

A la mémoire de mon très cher défunt père

Parti trop tôt dans un monde meilleur, qui aurait bien voulu voir cet instant,

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Repose en paix Papa, tu me manques beaucoup

A mon très cher mari Abdellatif Tes sacrifices, ton soutien moral, ta patience, ton profond attachement m'ont permis de progresser dans ma carrière. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour

A mes enfants chéris : Ravida, Sohaib et Adil. Qui sont ma source d'inspiration et mon plus grand soutien. Que Dieu vous bénisse et vous protège

A mes frères et sœurs, pour votre soutien. A mes neveux et nièces. Que Dieu vous protège

Remerciements

La thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser dans cette phase délicate de « l'apprenti chercheur ».

Au terme de cette thèse, j'exprime mes sincères remerciements à tous ceux et toutes celles qui, de près ou de loin, m'ont accompagné et soutenu pour mener à bien ce travail de thèse. Je voudrais donc remercier :

A mon Directeur de thèse :

Je remercie très vivement mon Directeur de thèse, Monsieur **le Professeur Abderrazak BABA AHMED, Chef de service de Médecine Nucléaire du CHU SBA** qui, malgré ses nombreuses occupations, a accepté d'en prendre la direction, transformant ainsi les difficultés rencontrées en une expérience enrichissante.

Monsieur **BABA AHMED** a su diriger mes travaux avec beaucoup de disponibilité, et d'intérêt. Il m'a toujours accordé généreusement le temps nécessaire pour partager avec moi ses idées et sa grande expérience. De même, tout au long de cette thèse, il n'a ménagé ni ses commentaires, toujours judicieux et rigoureux, ni ses encouragements. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral. Ces quelques lignes sont peu de choses par rapport à tout ce qu'il m'a apporté.

Je suis grandement reconnaissante **Au Professeur Kaouel MEGUENNI**, Chef de service d'épidémiologie du CHU Tlemcen, chef d'unité d'épidémiologie Clinique, et du Bureau de pédagogie médicale de la faculté de Tlemcen qui me fait l'honneur de présider le jury de ma thèse, je tiens à le remercier pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, qu'il reçoit ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Merci de m'avoir accueilli chaleureusement, ainsi que toute son équipe, au sein de son service d'épidémiologie. En pré-lecteur de cette thèse, son analyse soignée et ses commentaires judicieux m'ont permis de raffiner davantage certains points de l'analyse et de l'interprétation des données.

Qu'ils reçoivent ici toute ma reconnaissance, que cet homme de science soit tout particulièrement remercié.

Je suis aussi redevable à Madame **la Professeure Rawda Hamidou**, cheffe de service de néphrologie, par la qualité de sa formation et ses précieux conseils Je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Je vous prie d'accepter ma reconnaissance et mon profond respect. Vos encouragements, votre soutien inconditionnel m'ont beaucoup touchée.

A Madame la Professeure Zakia Meziane

Votre présence au sein de ce jury m'honore tout particulièrement. Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail. Vos encouragements, votre soutien inconditionnel m'ont beaucoup touchée. Je vous remercie vivement pour votre collaboration, votre disponibilité, vos conseils. Veuillez trouver ici l'expression de ma grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur Mesaoudi Saidani Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de jury de thèse, nous en sommes très sensibles. Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude. ...

A Monsieur le Professeur Mehdi Chakouri Vous me faites un grand honneur en acceptant d'évaluer ce travail. Veuillez croire en ma profonde gratitude.

A Madame la Professeure Latifa HENAOUI et madame la Professeure Nafissa Chabni Du service d'épidémiologie du CHU Tlemcen, pour leurs judicieux conseils et leur part très active dans l'analyse statistique, et aussi pour m'avoir initiée au logiciel End-note, ainsi que tous les médecins d'épidémiologie du service SEMEP du CHU Tlemcen pour leur aide et leur gentillesse.

Mes remerciements vont aussi au **Professeur Fethi Borsali**, enseignant à la faculté de médecine Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen, qui a beaucoup contribué aux analyses statistiques, qu'il reçoit ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur Choukchou directeur du laboratoire " catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) " qui m'a chaleureusement accueilli dans son laboratoire qu'il reçoit ici toute ma reconnaissance.

A Madame la Professeur Sanaa Korso enseignante de chimie à la Faculté de la nature et sciences de la vie et sciences de la Terre et de l'Univers, Université Aboubekr Belkaid, de m'avoir aidé à réaliser ce travail.

A Madame Fatima Mokri ingénieur du laboratoire « catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) " qui m'a aidé pour réaliser ce travail.

Je tiens à remercier particulièrement **l'équipe trois du laboratoire de recherche Toxicomed** pour leur aide et leur dévouement. je tiens à remercier aussi son Responsable la Professeure Samira Sekkal.

A tous nos enseignants, pour leur persévérance et leurs disponibilités constantes a avoir œuvrer pour notre formation.

A tous ceux qui nous ont aidés dans la réalisation de ce travail, en particulier :

Au **Dr Miloud Abid Dalila**, pharmacienne maitre assistante en toxicologie pour son aide dans la réalisation pratique du dosage des métaux lourds

A ma très chère amie, sœur et, **collègue Bouchra Benallal** maitre assistante en Biophysique médicale chef d'unité de Biochimie au laboratoire centrale du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de ce travail, pour les moments agréables qu'on passe ensemble au service de Biochimie.

A ma chère amie Leila Rahmoune maitre assistante en biophysique, à tous mes collègues de Biophysique,

A tous mes collègues du service de Biochimie.

A. Benaouda, N. Boukli, M. Baouche, Berrichi, à tous les assistants,

A l'ex coordinateur paramédical du service Monsieur ali Benbrahim et à l'ex cadre de santé Fadia Ghaffour, au coordinateur Merrioua, aux cadres de santé, Fouzia Azzouni et Rokia. Au personnel paramédical, Biologistes et aux secrétaires médicales du service de Biochimie du CHU Tlemcen.

A nos laborantines Lemya, Soumia, Nawel, Mansouria, Amel, Chahinez, Ibtissem, Wissem, Khouloud pour leur aide précieuse dans notre laboratoire d'analyses médicales.

Une pensée pour terminer ces remerciements pour vous Maman et Papa qui n'ont pas vu l'aboutissement de mon travail mais je sais qu'ils en auraient été très fiers de leur fille.

Acronymes et abréviations

AAS	Atomic Absorption Spectrometry
ADN	Acide Désoxy Nucléique
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARN	Acide Ribo Nucléique
ATPase	Adénosine triphosphatase
ATSDR	Agency for Toxic Substances And Disease Registry
CASR	Récepteur sensible au calcium
CDCA	anhydrase carbonique dépendante du cadmium
CdMT	Cadmium lié à la métallothionéine
Cds	cadmium sanguin
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CMA	Concentration maximale acceptable
CRP	Protéines C réactive,
DFGe	débit de filtration glomérulaire estimé
DHTP	dose hebdomadaire tolérable provisoire
ETM	éléments en trace métallique
IRC	Insuffisance rénale chronique
FG	filtration glomérulaire
GPx	glutathion peroxydase
IRA	Insuffisance rénale aiguë
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMT1	Transporteur-1 d'ions de métaux divalents
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EMA	Agence Médicale Européenne
GGT	Gamma Glutamyl Transférase
HAS	Haute Autorité de sante
HCL	Hollow Cathode Lamps
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
KF	coefficient de filtration
LDH	Lactate déshydrogénase
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
MICI	Maladie inflammatoire chronique intestinale
ML	Métaux lourds
MT	Métallothionéines
NHMRC	National Health and Medical Research Council
OMS	Organisation mondiale de la santé
DTT	Dithiothréitol

EPO	Erythropoïétine
FBP	Protéine porteuse du folate
ML	Métaux lourds
PTH	Parathormone
PUF	Pression d'Ultrafiltration
ppb	Part per billion (partie par milliard)
ppm.	Part par mille
ppt	Part per Thousand
PUF	Pression nette de l'ultrafiltration
RBP	Retinol-Binding Protein
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
SOD	Superoxyde dismutase
TRVPS	Récepteur potentiel transitoire vanilloïde de type 5
U.S.EPA	U.S. Environmental Protection Agency
USGS	United States Geological Survey
VDCC	Canal calcique voltage-dépendants
VLB	Valeurs biologiques limites
VBR	Valeurs biologiques de référence

Liste des tables et figures

Tableau 1. Tableau périodique des éléments considérés comme « métaux lourds »	
Tableau 2. Principales sources de cadmium	
Tableau 3. Propriétés physicochimiques du cadmium	
Tableau 4. Normes Algériennes et internat. de rejet de cadmium; eau, l'air et le sol	
Tableau 5. Chronologie des valeurs de référence de cadmium ingéré (ECFA [FAO/OMS]).....	
Tableau 6. Valeurs sanitaires de référence du cadmium alimentaire (ECFA [FAO/OMS])	
Tableau 7. Valeurs limites biologiques recommandées pour les professionnels exposés au Cd.....	
Tableau 8. Facteurs d'exposition au cadmium et développement de maladie rénale chronique	
Tableau 9. Les valeurs de zinc dans le milieu biologique	
Tableau 10. Les différents auto-analyseurs et les paramètres correspondants	
Tableau 11. Paramètres du dosage de Cd	
Tableau 12. Données pour tracer la courbe d'étalonnage du cadmium.....	
Tableau 13. Paramètres de dilution	
Tableau 14. Les valeurs de référence des paramètres biologiques	
Tableau 15. Répartition des cas d'IRC selon le sexe CHU Tlemcen ; 2019- 2021.....	
Tableau 16. Fréquence selon le stade de l'IRC.....	
Tableau 17. Répartition de l'insuffisance rénale, en fonction du stade et du Sexe	
Tableau 18. Récapitulatif des caractéristiques générales de la population.....	
Tableau 19. Origine des patients selon les communes	
Tableau 20. Valeurs moyennes et intervalles de confiance des paramètres mesurés	
Tableau 21. Valeurs moyennes et intervalles de confiance d'autres paramètres.....	
Tableau 22 Valeurs moyennes du cadmium selon les tranches d'âge.....	
Tableau 23. Moyenne de cadmium selon le lieu de résidence des dialysés.	
Tableau 24. Moyenne du cadmium en fonction du débit de filtration glomérulaire	
Tableau 25. Répartition des stades des IRC selon la sévérité du taux de cadmium	
Tableau 26. Récapitulatif les corrélations	
Tableau 27. Introduction des variables au pas 1 : Sexe, fumeur, stade, Age.....	
Tableau 28. La moyenne d'âge des populations selon différentes études	
Tableau 29. L'âge moyen des populations en fonction du genre	
Tableau 30. Fréquence selon le stade de l'IRC dans différentes études.....	
Tableau 31. Moyenne des différents paramètres biochimiques dans différentes études	
Tableau 32. Moyenne de l'Hb, le fer, ETM selon différentes études.....	
Tableau 33. Taux de Cd sanguin en fonction du DFGe et moyenne d'âge - différentes études.....	
Tableau 34. Taux du cadmium sanguin chez les hémodialysés selon différentes études	
Tableau 35. Taux de Cd sanguin en fonction du DFG	
Tableau 36. Taux du CdS en fonction du stade évolutif de l'IRC.....	
Figure 1. représentation du système terrestre ⁽²⁵⁾	5
Figure 2. Les voies d'exposition, l'impact des métaux toxiques sur la santé humaine ⁽³⁵⁾	8
Figure 3. Voie de transfert des métaux lourds des sources à l'homme. Quelques plantes aquatiques communes utilisées pour l'alimentation humaine ⁽⁷²⁾	14
Figure 4. Rejet de métaux lourds, exposition dominante et voies d'absorption possibles chez l'homme ⁽⁷²⁾	14
Figure 5. Absorption, transport et excrétion urinaire du cadmium ⁽⁸⁴⁾	18
Figure 6. Transporteurs du cadmium.....	19
Figure 7. La principale cible de l'intoxication au cadmium.....	26

Figure 8. Le cadmium agit sur les mitochondries en réveillant les défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques.	28
Figure 9. Structure d'une métallothionéine	31
Figure 10. Physiologie du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) ⁽²²⁶⁾	49
Figure 11. Vitamine D et le métabolisme phosphocalcique ⁽²²⁷⁾	50
Figure 12. Les processus de la filtration glomérulaire, de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire ⁽²²⁶⁾	51
Figure 13. Les sites de la filtration, de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire ⁽²²⁶⁾	52
Figure 14. Les instruments de base pour la spectrométrie d'absorption atomique. ⁽²⁵⁰⁾	59
Figure 15. Principe de spectrométrie d'absorption atomique	63
Figure 16. Centrifugeuse HuMax 14K® du service de Biochimie CHU.T	69
Figure 17. Automate SIEMENS Dimension ExI Max ® du laboratoire de Biochimie CHU.T	69
Figure 18. Automate SIEMENS IMMULITE R 2000 XPI® du laboratoire central - CHU.T	70
Figure 19. Automate SIEMENS ADVIA 1800 ® du laboratoire central service de Biochimie CHU.T	70
Figure 20. Automate SIEMENS ADVIA 2120 i ® du laboratoire central service d'hémobiologie CHU.T	70
Figure 21. A.A.S. Perkin Elmer PinAAcle 900 séries du laboratoire de recherche Toxicomed de la faculté de médecine Tlemcen	70
Figure 22. A.A.S. Perkin Elmer Analyst 300 du laboratoire N°8 " catalyse et synthèse en chimie organique [LCSCO] " de la faculté des sciences de Tlemcen	71
Figure 23. Micropipette + embout	71
Figure 24. Pipette graduée 5 ml avec poire.	71
Figure 25. Chauffe ballon	72
Figure 26. La hotte du laboratoire de biophysique au niveau de la faculté de médecine Tlemcen.	72
Figure 27. Principe de dosages de parathormone de troisième génération par immunométrie à deux sites.	74
Figure 28. Principe de spectrométrie d'absorption atomique	77
Figure 29. Résidu sec après Evaporation et ajout de 5 ml d'acide nitrique à 0,25%	78
Figure 30. Minéralisation	78
Figure 31. Répartition de la population d'étude en pourcentage et par tranches d'âges.....	82
Figure 32. Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âge et du sexe	82
Figure 33. Fréquence en pourcentage des stades de sévérité de l'IRC	83
Figure 34. Répartition en pourcentage des stades de l'insuffisance rénale.....	84
Figure 35. Répartition de la population de l'étude selon le lieu de résidence	85
Figure 36. Pourcentage de fumeurs par stade de l'IRC	86
Figure 37. Répartition de la population selon l'étiologie	86
Figure 38. Répartition de la population selon la consommation de l'eau de boisson	86
Figure 39. Moyenne du cadmium par classe d'âge.....	88
Figure 40. Taux moyen du cadmium selon les tranches d'âge	89
Figure 41. Moyenne du cadmium en fonction du lieu de résidence	89
Figure 42. Moyenne du cadmium selon le lieu de résidence des dialysés	90
Figure 43. Taux du Zn en fonction du taux de Cd	91
Figure 44. Taux du fer en fonction du taux de Cd	91
Figure 45. Taux du Cadmium sanguin en fonction de la consommation d'eau de boisson	92
Figure 46. Moyenne Cadmium en ppm selon le statut tabagique	92
Figure 47. Taux du cadmium en fonction du stade de l'IRC chez les fumeurs	92
Figure 48. Corrélation entre VitB12 et Cd	93
Figure 49. Moyenne de la VitB12 par stade de l'IRC	93
Figure 50. Taux du cadmium dans l'eau de boisson.....	94
Figure 51. Moyenne de cadmium en fonction du stade de l'IRC	94
Figure 52. Moyenne du cadmium chez les IRC.....	96
Figure 53. Corrélation entre le fer sérique et la VitB12	96

Table des matières

Dédicaces	i
Remerciements	ii
Acronymes et abréviations	v
Liste des tables et figures.....	vii
Table des matières	ix

I. INTRODUCTION 1

REVUE DE BIBLIOGRAPHIE 3

1. METAUX LOURDS ENVIRONNEMENT ET SANTE..... 3

1.1. Définitions et généralités	3
1.2. Classification des métaux lourds	3
1.2.1. Les métaux lourds essentiels	4
1.2.2. Les métaux lourds toxiques	4
1.3. Impact sur l'environnement	5
1.3.1. La Pollution terrestre.....	6
1.3.2. La pollution de l'eau	6
1.3.3. La pollution de l'air.....	6
1.3.4. Les métaux lourds dans les aliments et l'eau.....	6
1.4. Effets sur la santé humaine	7
1.5. L'impact des métaux toxiques sur les voies enzymatiques humaines	9

2. Le Cadmium 11

2.1. Généralités définitions	11
2.2. Production du cadmium dans le monde.....	12
2.3. Monographie du cadmium	14
2.3.1. Identité	14
2.3.2. Propriétés physicochimiques	15
2.3.2.1. Propriétés physiques	15
2.3.2.2. Propriétés chimiques	16
2.3.3. Rôle biologique du cadmium.....	17
2.4. Exposition au cadmium	17
2.4.1. Toxicocinétique	17
2.4.2. Cadmium sanguin et son transport vers les tissus.....	18
2.4.3. Excrétion du cadmium -Demi-vie biologique	20
2.4.4. Normes du cadmium	20

2.4.5. Les valeurs toxicologiques de référence pour la population générale.....	21
2.5. Utilisation du cadmium	23
2.6. Les maladies induites par le cadmium	24
2.6.1. Les effets sur les mitochondries.....	25
2.6.2. Rôle du stress oxydatif dans la toxicité du cadmium	27
2.6.3. Les effets épigénétiques de l'exposition au cadmium.....	28
2.6.4. Carcinogénèse du cadmium.....	30
2.6.5. Cadmium et métallothionéines	31
2.6.6. L'atteinte rénale	32
2.6.7. L'atteinte hépatique.....	33
2.6.8. Les effets sur les testicules	34
2.6.9. L'atteinte pulmonaire	34
2.6.10. L'atteinte osseuse.....	34
2.6.11. Autres effets.....	34
3. Monographie des éléments métalliques essentiels [Zinc, cuivre, fer].....	35
3.1. Zinc	35
3.1.1 Propriétés physicochimiques	35
3.1.2. Usage et exposition	35
3.1.2.1. Population professionnelle	35
3.1.2.2. Populations extraprofessionnelles	36
3.1.3. Toxicocinétique	36
3.1.3.1. Absorption	36
3.1.3.2. Distribution	36
3.1.3.3. Métabolisme.....	37
3.1.3.4. Élimination	37
3.1.4. Rôle physiologique du Zinc.....	37
3.1.5. Déficit en zinc.....	37
3.1.6. Effets toxiques du Zinc	38
3.1.6.1. Toxicité aiguë.....	38
3.1.6.2. Toxicité chronique.....	38
3.1.6.3. Traitement.....	39
3.2. Cuivre	39
3.2.1. Propriétés physicochimiques	39
3.2.2. Usage et exposition	39
3.2.2.1. Population professionnelle.....	39
3.2.2.2. Population non professionnellement exposée	39
3.2.3. Toxicocinétique	40
3.2.3.1. Absorption	40
3.2.3.2. Métabolisme.....	40
3.2.3.3. Élimination	40

3.2.4. Rôle physiologique du cuivre	40
3.2.4.1. Déficit en cuivre	41
3.2.4.2. Toxicité	41
3.2.4.3. Traitement	42
3.3. Fer	42
3.3.1. Propriétés physicochimiques du fer	42
3.3.2. Usage et exposition	42
3.3.3. Toxicocinétique	43
3.3.3.1. Absorption	43
3.3.3.2. Distribution	43
3.3.3.3. Métabolisme	43
3.3.3.4. <i>Elimination</i>	43
3.3.4. Rôle physiologique	43
3.3.4.1. <i>Dans la cellule</i>	44
3.3.4.2. <i>Dans le cerveau</i>	44
3.3.5. Déficit en fer	44
3.3.6. Toxicité de fer	45
3.3.6.1. Toxicité aiguë	45
3.3.6.2. Toxicité chronique	45
3.3.6.3. <i>Cancérogénicité</i>	45
3.3.6.4. <i>Traitement</i>	46
4. Analyse des éléments traces métalliques.....	46
4.1. Méthodes de dosage	46
4.2. Normes	46
5. Cadmium et Insuffisance rénale chronique.....	47
5.1. Introduction	47
5.2. Rôle du rein	48
5.2.1. Fonction endocrine.....	48
5.2.1.1. Système rénine- angiotensine- aldostérone.....	48
5.2.1.2. Erythropoïétine (EPO)	49
5.2.1.3. Vitamine D active et l'homéostasie phosphocalcique	49
5.2.1.4. Kinines, kallicroïnes, prostaglandines :	50
5.2.2. La fonction exocrine du rein	51
5.2.2.1. Formation de l'urine :	51
5.2.2.2. Maintien de l'équilibre acido-basique	52
5.2.2.3. Maintien de l'équilibre hydroélectrolytique	52
5.2.2.4. Débit de filtration glomérulaire (DFG).....	53
5.3. Impact du cadmium sur le rein.....	53
5.3.1. Généralités	53
5.3.2. Définition de l'IRC	54

5.3.3. Les troubles biologiques au cours de l'IRC.....	54
5.3.3.1. Déchets azotés.....	54
5.3.3.2. Elimination d'eau.....	55
5.3.3.3. Elimination des électrolytes.....	55
5.3.3.4. Troubles de l'équilibre acidobasique.....	55
5.3.3.5. Troubles endocriniens.....	55
5.3.4. Complications de l'IRC.....	56
5.3.5. Néphrotoxicité induite par le cadmium.....	57
5.3.5.1. Toxicodynamique de la toxicité rénale du Cd.....	57
5.3.5.2. Cadmium et progression de l'IRC.....	57
6. Principes de dosage par spectrométrie d'absorption atomique.....	57
6.1. Les instruments de base :.....	58
6.2. Source lumineuse.....	58
6.2.1. Lampe à cathode creuse.....	58
6.2.2. La lampe EDL (<i>Electrodeless Discharge Lamp</i>).....	59
6.2.3. Chambre d'absorption.....	59
6.2.4. Monochromateur.....	59
6.3. Prétraitement de l'échantillon et minéralisation.....	59
6.3.1. Décontamination du matériel.....	59
6.3.2. Minéralisation.....	60
6.3.2.1. Matériels :.....	60
6.3.2.2. Réactifs.....	60
6.3.3. Minéralisation des échantillons :.....	60
6.3.4. Etalonnage.....	60
6.4. Dosage des éléments métalliques par AAS :.....	60
II. MATERIEL ET METHODES.....	61
I. Problématique.....	61
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	64
2.1. Objectif principal :.....	64
2.2. Objectifs Secondaire.....	64
3. Type d'étude.....	64
3.2. Population d'étude.....	65
3.3. Considérations éthiques.....	65
3.4. Taille de l'échantillon.....	65
3.5. Critères d'inclusion.....	65
3.6. Critères de non inclusion :.....	65
3.7. Lieu de l'étude.....	65

3.8. Recueil des données	66
3.9. Etude pratique	66
3.10. Analyse statistiques des données recueillies :	66
4. Méthodes	67
4.1. Appareillages utilisés	68
4.2. Matériels et réactifs	70
4.3. Réactifs et produits chimiques	71
4.4. Méthodes et principe de dosage	71
4.4.1. La phase pré-analytique et recueil des échantillons	71
4.4.2. Dosage des paramètres biochimiques	71
4.4.2.1. Dosage de la créatinine sérique	71
4.4.2.2. Dosage de l'urée.....	72
4.4.2.3. Dosage de la calcémie	72
4.4.2.4. Dosage de phosphatémie	72
4.4.2.5. Dosage de la parathormone (PTH)	73
4.4.2.6. Dosage de la vitamine B 12	73
4.4.2.7. Dosage de l'acide folique	74
4.4.2.8. Dosage du fer sérique	74
4.4.3. Dosage des éléments en trace métallique (ETM : Cd, Zn, Cu).....	75
4.4.3.1. Principe de la spectrométrie d'absorption atomique (AAS)	75
4.4.3.2. Décontamination du matériel	76
4.4.3.3. Prétraitement de l'échantillon et minéralisation.....	76
4.4.4. Réglage des paramètres de l'appareil pour le cadmium	77
4.4.5. Etalonnage	78
4.4.5. Phase post-analytique.....	78
III. RESULTATS	79
1.1. Données démographiques	79
1.1.1. Nombre de cas	79
1.1.2. Sexe.....	79
1.1.3. Age	80
1.1.3. Age et sexe	80
1.1.5. Fréquence selon le stade de l'IRC.....	81
1.1.6. Stade de l'IRC et Sexe	82
1.1.7. Lieu de résidence	83
1.1.8. Répartition de la population selon le tabagisme par rapport au stade de l'IRC	84
1.1.9. Répartition de la population selon l'étiologie.....	84
1.1.10. Répartition de la population selon la consommation de l'eau de boisson	84
1.2. Bilans biologiques	85
1.2.1. Taux de l'urée dans le sang	85
1.2.2. Valeurs moyennes mesurées des paramètres para cliniques.....	85

1.2.3. Moyenne du cadmium en fonction des tranches d'âge	86
1.2.4. Taux du cadmium en fonction du lieu de résidence	87
1.2.5. Taux du Zn en fonction du Cd	89
1.2.6. Cadmium et hémoglobine	89
1.2.7. Cadmium et fer sérique	89
1.2.8. Cadmium en fonction de la consommation de l'eau de boisson	90
1.2.9. Cadmium et vit B12	91
1.2.10. Taux du cadmium dans l'eau de boisson.....	91
1.2.11. Répartition des stades des IRC selon la sévérité du taux de cadmium.....	92
1.3. Régression logistique	96

IV. DISCUSSION..... 98

5.1. De la méthode	98
5.2. Des résultats.....	98
5.2.1. Données démographiques.....	98
5.2.1.1. Selon l'âge	98
5.2.1.2. Selon le sexe	99
5.2.1.3. Selon l'âge et sexe.....	99
5.2.2. Selon le débit de filtration glomérulaire [DFGe]	99
5.2.3. Fréquence selon le stade de l'IRC.....	99
5.2.4. Selon l'étiologie de l'IRC.....	100
5.2.5. Selon le bilan biologique.....	100
a. Urée sanguine	100
b. Selon le taux du fer sérique et de l'hémoglobine	101
c. Selon le taux de phosphate sanguin.....	102
d. Selon le taux de la vitamine B12 et de folates[B9]	102
e. Selon le taux de la vitamine D	102
5.2.5. Selon le taux du cadmium sanguin	102
5.2.6. Taux du Cd sanguin et facteurs associés	104
a. Selon l'âge	104
b. Selon le genre	104
c. Selon le débit de filtration glomérulaire	104
d. Selon les stades d'IRC.....	105
e. Selon le tabagisme	106
5.2.7. Selon le taux de Cd dans l'eau de boisson.....	107
5.2.8. Selon les éléments traces métalliques [Zn et Cu]	108
5.2.9. Selon Les principaux facteurs de risque liés au taux élevé du cadmium sanguin....	108

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I. INTRODUCTION

L'exposition humaine aux métaux lourds toxiques est un grave problème de santé publique ⁽¹⁾. Le cadmium est un métal lourd toxique pour l'homme dont l'alimentation et le tabagisme sont les principales sources d'exposition ^{(2),(3),(4)}.

La contamination et la bioaccumulation de métaux lourds toxiques dans notre géo-environnement constituent un problème croissant de santé publique. La bio surveillance humaine est une étape essentielle dans l'évaluation du risque pour la population d'une exposition chronique aux contaminants environnementaux. Dans une ère largement industrialisée, l'utilisation croissante des métaux lourds et de leurs composés a suscité de nombreuses inquiétudes ⁽⁵⁾.

Les niveaux élevés de polluants de métaux lourds rejetés dans l'environnement par de nombreuses sources sont connus pour être persistants. Parmi ces métaux lourds, le cadmium (Cd) l'arsenic (As), le plomb (Pb) et le mercure (Hg) sont considérés comme ayant les plus grands impacts sur la santé et figurent dans la liste des 10 produits chimiques les plus préoccupants pour la santé publique de l'Organisation mondiale de la santé ⁽⁵⁾.

Les sources environnementales possibles de cadmium comprennent les aliments ou l'eau contaminée, la peinture, les émissions des mines ou des fonderies, les engrais phosphatés, l'élimination des déchets métalliques et les procédés de fabrication concernés. Autres facteurs de risque associés à un stockage corporel élevé de cadmium dans la population générale ont également été identifiés dans différentes études, tels que l'âge avancé, le tabagisme, les préférences alimentaires selon les origines, le sexe féminin et les carences en fer ⁽⁶⁾.

Avec une longue demi-vie allant jusqu'à 30 ans, le cadmium s'accumule dans les reins, le foie et les os, et son impact sur la santé peut être durable et, peut avoir des conséquences négatives sur la santé, notamment un risque accru de cancer, de dysfonctionnement rénal, de lésions du squelette, de maladies pulmonaires et cardio-vasculaires. et peut-être nocif pour les cellules endothéliales ⁽⁷⁾.

Au fur et à mesure que la fonction rénale décline, l'absorption et l'excrétion relatives des métaux toxiques peuvent changer au cours des différents stades de la maladie ⁽⁸⁾.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème de santé publique mondial associé à des taux élevés de morbidité et de mortalité dus à l'insuffisance rénale terminale et aux maladies cardiovasculaires. Il n'existe pas de médicaments sûrs et efficaces pour inverser ou stabiliser la fonction rénale chez les patients atteints d'IRC, et il est donc important d'identifier les facteurs de risque modifiables associés à l'aggravation de la fonction rénale.

Les polluants environnementaux, notamment les métaux, les polluants atmosphériques, les phtalates et la mélamine, peuvent potentiellement augmenter le risque d'IRC ou accélérer sa progression. Parmi les organes cibles du Cd, le rein [où se distribue la moitié de la charge de l'organisme] il est probablement le plus sensible aux toxiques, qui affectent principalement la fonction tubulaire ⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾.

Ainsi, le Cd est considéré comme un polluant prioritaire dans une perspective de surveillance par la plupart des pays et des organisations internationales ⁽¹¹⁾. En raison de sa toxicité, l'intérêt pour la bio surveillance des traces et ultraces de Cd dans les échantillons biologiques et environnementaux a augmenté ces dernières décennies. Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » ⁽¹²⁾. L'ANSE recommande les valeurs biologiques suivantes : Pour le cadmium sanguin :

- Une VLB pragmatique basée sur la toxicité tubulaire de 4 µg/l ;
- Une VBR de 0,7 µg/l pour les non-fumeurs et de 3 µg/l pour les fumeurs ;

REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE

1. METAUX LOURDS ENVIRONNEMENT ET SANTE

1.1. Définitions et généralités

Au cours des cent dernières années, l'industrialisation s'est développée à un rythme rapide. Elle a ainsi augmenté la demande d'exploitation des ressources naturelles de la Terre à un, ce qui a exacerbé le problème mondial de la pollution de l'environnement ⁽¹³⁾.

Le terme « métal lourd » est souvent utilisé pour couvrir une gamme variée d'éléments, qui constituent une classe importante de polluants ⁽¹⁴⁾.

Les éléments traces métalliques [ETM] sont des substances chimiques retrouvées naturellement dans l'environnement en concentrations négligeables [inférieures à 100 particules par million ou 100 µg/g] ⁽¹⁵⁾.

La pollution par les métaux lourds est apparue en raison de l'activité anthropique qui est la principale cause de pollution, principalement due à l'extraction du métal, à la fusion, aux fonderies et à d'autres industries à base de métaux, à la lixiviation des métaux provenant de différentes sources telles que, les décharges de déchets, excrétion, fumier de bétail et de poulet, ruissellement, automobiles et travaux routiers. L'utilisation de métaux lourds dans le domaine agricole a été la source secondaire de pollution par les métaux lourds, comme l'utilisation de pesticides, d'insecticides, d'engrais, etc. Les causes naturelles peuvent également augmenter la pollution par les métaux lourds, telles que l'activité volcanique, la corrosion des métaux, l'évaporation des métaux du sol et de l'eau et la remise en suspension des sédiments, l'érosion des sols, l'altération géologique⁽¹⁶⁾.

1.2. Classification des métaux lourds

La classification des métaux lourds est souvent discutée car certains métaux toxiques ne sont pas particulièrement "lourds" [exemple : le zinc] et certains éléments ne sont pas des métaux mais des métalloïdes [exemple : l'arsenic]. Pour ces différentes raisons, la plupart des scientifiques préfère à l'appellation métaux lourds, celle de : "Eléments en Traces Métalliques" [ETM] ou par extension "éléments traces"⁽¹⁷⁾.

Tableau 1. Tableau périodique des éléments chimiques le plus souvent considérés comme « métaux lourds » dans les articles scientifiques en science de l'environnement ⁽¹⁸⁾.

Le tableau périodique est coloré selon les groupes suivants :

- Sym** : Nom, Masse atomique, n°
- État physique** : Solide (orange), Liquide (jaune), Gazeux (bleu), Inconnu (gris).
- Groupes** : Métaux alcalins (rouge), Métaux alcalino-terreux (orange), Métaux de transition (rose), Métaux pauvres (vert), Lanthanides (violet), Actinides (bleu foncé), Métalloïdes (jaune), Non-métaux (vert clair), Halogènes (bleu clair), Gaz rares (bleu foncé).

Certains métaux lourds sont essentiels à l'état de traces, améliorant le fonctionnement des enzymes et d'autres molécules intracellulaires. D'autres, sont explicitement toxiques à de faibles concentrations, augmentant le risque de toxicité pour les organes.

Les métaux non essentiels ont des mécanismes de toxicité similaires à ceux des métaux essentiels. Il s'agit notamment du changement modifiable des états d'oxydation, de l'interaction avec les fragments sulfhydryles des protéines et de la modification indirecte des acides nucléiques ⁽¹⁹⁾.

1.2.1. Les métaux lourds essentiels

A l'état de traces, ces éléments sont indispensables pour de nombreux processus cellulaires et se trouvent en proportions très faibles dans les tissus biologiques.

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] ⁽²⁰⁾.

1.2.2. Les métaux lourds toxiques

Ces éléments ont un caractère polluant, ils ont des effets toxiques pour les organismes vivants même à de faibles concentrations, ils n'ont aucun effet biologique connu pour la cellule c'est le cas de cadmium ⁽²¹⁾.

1.3. Impact sur l'environnement

La pollution liée aux ML constitue un grand défi pour l'homme et l'environnement les activités humaines telles que les industries minières sont les principales sources de métaux lourds dangereux ⁽²²⁻²⁴⁾.

L'environnement est composé de la terre, de l'atmosphère et de l'eau. Le système terrestre est défini par les quatre sphères : la biosphère [êtres vivants], l'atmosphère [air], la lithosphère [terre] et l'hydrosphère [eau] qui travaillent toutes en harmonie comme le montre la figure 1

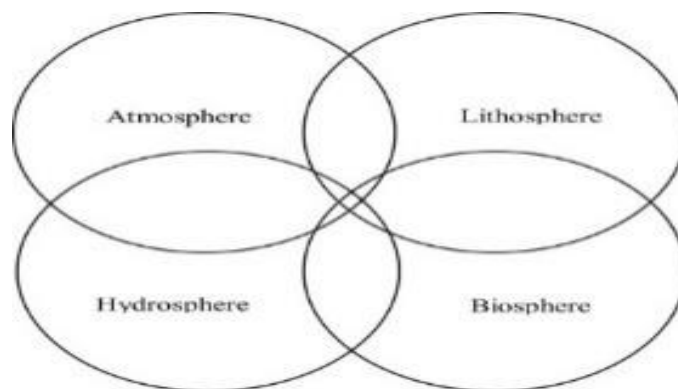


Figure 1. représentation du système terrestre⁽²⁵⁾

L'activité anthropique représente la plus importante cause de la pénétration de polluants dans l'écosystème. le mouvement des ML ou de n'importe quel polluant dépend de la température, des mouvements et de la direction des eaux de surface, de la circulation des masses d'air et de la vitesse du vent ⁽²⁵⁾.

Les métaux lourds comprennent le Cadmium (Cd), le Nickel (Ni), le plomb (Pb), le fer (Fe), le zinc (Zn), le cobalt (Co), l'arsenic (As), le chrome (Cr), l'argent (Ag) et le platine (Pt) peuvent être naturellement présents dans le sol.

Un excès de métaux lourds dans les plantes pourrait conduire à l'absorption l'accumulation, les changements biochimiques et physiologiques entraînant la réduction et l'inhibition de la croissance des plantes ^{(26) (27)}.

1.3.1. La Pollution terrestre

La pollution des sols comprend l'irrigation par les eaux usées, les pesticides, le fumier animal, les engrais, la peinture au plomb, les déchets de minerai, les boues d'épuration, les déversements de distillats de pétrole, les résidus de combustion du charbon, les décharges de déchets.

L'écosystème est ruiné par le fait que les ML entrent dans la chaîne alimentaire. En effet, la présence de ces métaux dans le sol entraînent des risques pour toute la biosphère⁽²⁵⁾.

1.3.2. La pollution de l'eau

Est causée par l'urbanisation et l'industrialisation. Les eaux de ruissellement des villages, villes, cités et industries transportent des métaux qui s'accumulent dans les masses d'eau. La toxicité des métaux lourds dépend de plusieurs facteurs tels que, la nature et le rôle biologique du métal, l'organisme exposé et la période de vie de l'organisme lorsqu'il est exposé. Le traitement des eaux usées ne dégrade pas les ML, ils sont éliminés soit dans l'effluent final, soit dans les boues produites. Des réglementations strictes ont été mises en place pour réduire les quantités de polluants rejetés dans les eaux.

Les ML qui persistent peuvent ensuite entrer dans la chaîne alimentaire par la vie marine comme les poissons^{(28) (25)}.

1.3.3. La pollution de l'air

L'urbanisation et l'industrialisation représentent les principales causes de la pollution de l'air. Les polluants pénètrent dans l'atmosphère sous forme de gouttelettes, de particules ou sous forme gazeuse, à l'état gazeux les particules peuvent être transportées à longues distances grâce aux masses d'air⁽²⁵⁾.

1.3.4. Les métaux lourds dans les aliments et l'eau

Les ML peuvent pénétrer dans l'environnement et l'agriculture de nombreuses manières. La contamination des aliments par les métaux lourds provient de l'altération de la roche-mère, de la pollution atmosphérique directe, ainsi que de l'irrigation des sols avec des eaux polluées et de la pollution des eaux souterraines⁽²⁹⁾. Ainsi, Les légumes à feuilles, les oléagineux, les cultures, les abats et les noix contiennent des niveaux élevés de cadmium⁽³⁰⁾.

En Chine, le cadmium est principalement ingéré via la consommation de riz. En outre, le démantèlement des déchets électroniques chinois expose les personnes se trouvant à

proximité à des concentrations plus élevées de cadmium, et les personnes qui consomment du riz cultivé dans la région affichent une augmentation de 60 % du quotient de risque ⁽³¹⁾.

La consommation quotidienne d'aliments contaminés est la source la plus courante d'absorber les ML. Des études ont prouvé que la pollution des principaux ingrédients alimentaires est la principale cause des effets indésirables. Orisakwe et al. ont démontré que les résidents du sud-est du Nigéria qui consommaient des légumes et du riz contaminés par un taux élevé de, métaux lourds, dépassaient les limites acceptables pour Pb, Ni et Cd ⁽³²⁾.

Une étude réalisée par Zeinali et al. sur l'apport alimentaire de Cd, Cr, Pb, Cu et Ni a également montré que la teneur en nickel dans la viande était acceptable, et le risque le plus élevé a été estimé pour le Pb et le Cd ⁽³³⁾.

Nuapia et al. ont examiné plus de 100 échantillons de viande, de légumes et de poisson provenant de marchés ouverts africains et ont montré, à l'aide des méthodes ICP-OES et ICP-MS, que la teneur en Cd, Cr, Hg, Pb, Zn et As dépassait les normes de l'OMS et avait un impact négatif sur la santé des habitants ⁽³⁴⁾. Mounicou et al. ont déterminé qu'environ 10% du plomb et 10-50% du cadmium de la quantité trouvée dans la poudre de cacao était biodisponible, et que la concentration de ces métaux lourds dépendait de l'origine géographique.

La meilleure façon de limiter la pollution par les métaux lourds est de diminuer leur apport dans l'environnement et de contrôler leur concentration depuis la culture jusqu'à la consommation. La sensibilisation accrue et l'expansion des connaissances concernant l'impact des métaux lourds sur la santé et les moyens possibles de réduire et d'éliminer ces polluants devraient être au centre des recherches futures ⁽³⁵⁾.

1.4. Effets sur la santé humaine

Les ML peuvent pénétrer dans l'organisme humain par ingestion d'aliments contaminés, inhalation de l'atmosphère, consommation de l'eau contaminée ⁽²⁵⁾.

L'inhalation des ML par l'être humain peut entraîner des lésions rénales, des maladies pulmonaires, des lésions des voies respiratoires, dermatite rhinite, et conjonctivite ^{(36) (37) (22)}.

Les ML ne peuvent pas être décomposés et ne sont pas biodégradables possédant des propriétés toxicologiques, ils peuvent se lier de manière covalente avec des groupes organiques. Il est apparu que les ions métalliques interagissent avec l'ADN et les protéines nucléaires, causant des dommages à l'ADN entraînant une modulation du cycle cellulaire, l'apoptose ou la carcinogenèse ⁽³⁸⁾.

Leur toxicité provoque la formation des radicaux libres qui altèrent l'homéostasie des sulfhydriles et peroxydent les lipides. La formation de radicaux libres a principalement été étudiée pour le fer, le cuivre, le nickel, le chrome et le cadmium. Les trois derniers métaux sont reconnus pour leurs propriétés cancérigènes⁽³⁹⁾. La figure 2 présente les voies possibles d'exposition et l'impact des métaux lourds sur la santé humaine⁽³⁵⁾.

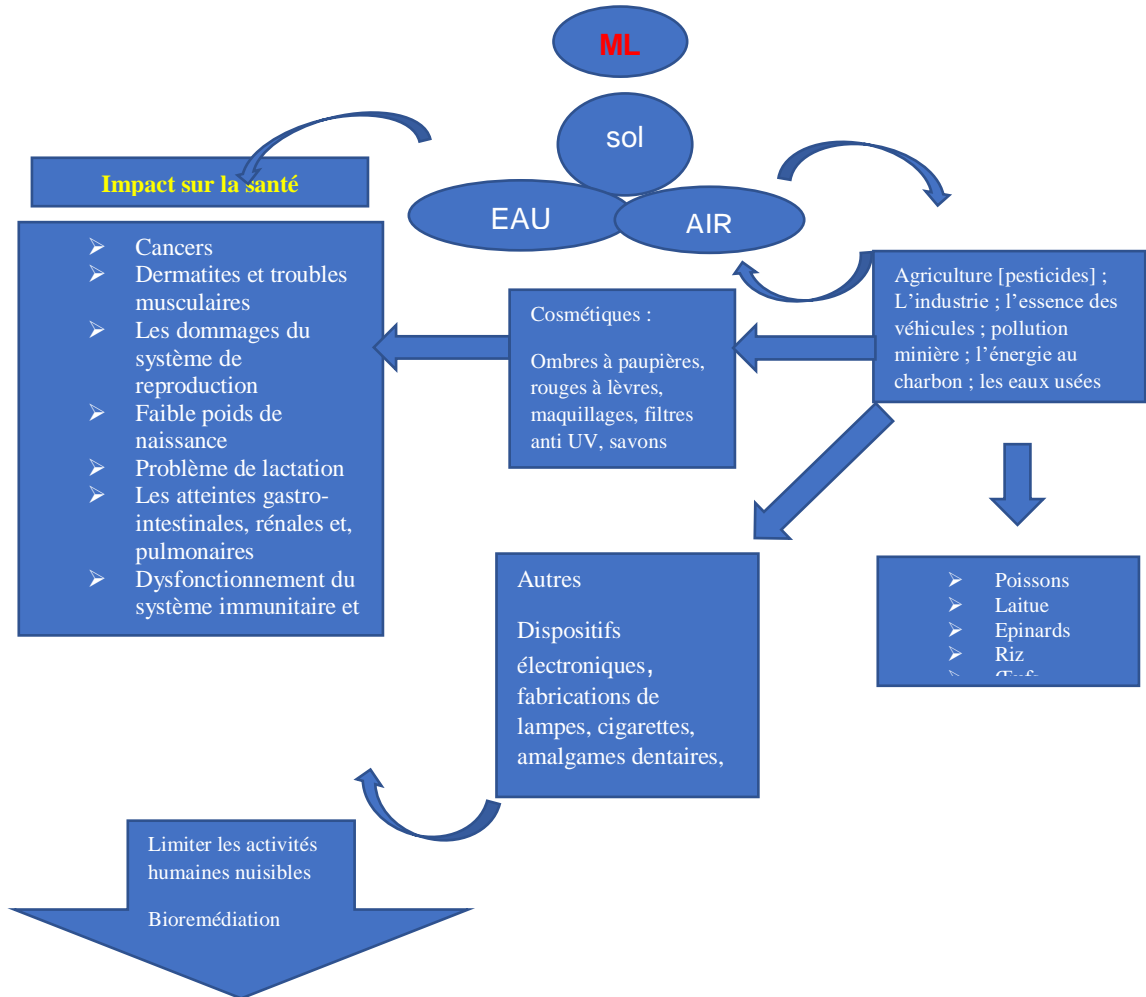


Figure 2. Les voies d'exposition, l'impact des métaux toxiques sur la santé humaine⁽³⁵⁾.

(*les moyens de limiter les risques liés au contact avec ces éléments [grande flèche à gauche])

Les ML peuvent causer des problèmes de santé grave chez l'homme en affectant le système nerveux, les reins, le foie et les fonctions respiratoires^(35, 40). De plus les ETM peuvent entraîner un retard de croissance, des troubles fonctionnels ou psychosomatiques comme le syndrome de fatigue chronique, et des pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer⁽⁴⁰⁾.

Ces effets néfastes sont provoqués par une exposition directe aux métaux toxiques dans l'environnement ou indirectement par l'activité anthropique ⁽³⁵⁾.

Il convient de mentionner que l'exposition simultanée à un mélange de xénobiotiques [ML, pesticides et autres toxines] peut avoir un effet cumulatif ^(41, 42).

Les niveaux admissibles de différents ions de métaux lourds fixés par l'Organisation mondiale de la santé [OMS] et l'Agence médicale européenne [EMA] vont de ppt à ppm. Au 1er juin 2020, l'AS, le Cd, le Pb et le Hg font partie des 10 produits chimiques les plus préoccupants pour la santé publique, comme l'indique le site Web de l'OMS ⁽³⁵⁾.

Malgré leur toxicité, ces éléments sont toujours utilisés dans diverses applications technologiques, médicales et agricoles constituant une menace énorme pour la santé humaine.

1.5. L'impact des métaux toxiques sur les voies enzymatiques humaines

La compétition entre les ions métalliques pour les sites de liaison aux protéines peut causer des problèmes dans le transport de certaines molécules et la catalyse de réactions chimiques dans les organismes humains. La composition de l'environnement immédiat du site de fixation du métal est liée à la sélectivité du métal.

La compréhension des interactions protéine-protéine médiées par les métaux est essentielle pour comprendre les détails moléculaires de l'impact des métaux lourds sur la santé humaine.

Les ions métalliques sont impliqués dans une gamme extrêmement large de protéines, plus de la moitié des protéines étant des métalloprotéines comprenant tous les types de réactions enzymatiques et étant impliquées dans les chaînes de transport d'électrons ^(43, 44).

Les métallothionéines, découvertes en 1957, riches en cystéines (Cys), sont des protéines de liaison au cadmium, et aux autres métaux lourds ⁽⁴⁵⁾.

En raison de la similitude bio physicochimique du cadmium et du plomb, avec le calcium, le magnésium et d'autres minéraux divalents, ils ont la capacité d'imiter les métaux essentiels et/ou de les remplacer sur leurs sites spécifiques. Ces ions se lient au magnésium, au zinc et au calcium. sites spécifiques de la calmoduline ⁽⁴⁶⁾. protéine kinase C, la troponine C, et les protéines synaptiques ^(35, 47).

Toutefois, le Cd (II) et le Pb (II) ne peuvent pas assurer certaines fonctions vitales, ce qui les rend fatals pour les cellules de mammifères. Ils appartiennent à ce que l'on appelle les "métaux mous" et forment les complexes les plus stables avec le N-S mixte de l'atome donneur. Les complexes de Cd (II) seraient plus stables que ceux de Mg (II) et Ca (II) pour les complexes impliquant une chélation O-O de l'atome donneur [oxalate] ⁽³⁵⁾.

Les ions cadmium et calcium divalents ont des propriétés physico-chimiques similaires dans les solutions aqueuses. Ces ions sont tous deux capables d'exercer des forces électrostatiques importantes sur les macromolécules biologiques en raison des rapports charge/rayon similaires (Ca (II) = 2,02 e/Å, Cd (II) = 2,06 e/Å) ⁽³⁵⁾.

Bijoor et ses coauteurs ont révélé que même de faibles niveaux de plomb dans le sang peuvent provoquer des altérations des neurotransmetteurs, tels que la norépinéphrine (NE) et son métabolite ⁽⁴⁸⁾.

Les ions du plomb ont des effets perturbateurs sur les complexes mitochondriaux respiratoires, ils ont également été proposés comme cause de la toxicité hépatique induite par le Pb (II). Le mécanisme de cette toxicité fait appel au stress oxydatif, qui entraîne des dysfonctionnements mitochondriaux et même la mort cellulaire par l'ouverture de la PTP et la libération de cytochrome ⁽⁴⁹⁾.

Les formes chimiques du mercure comprennent les composés métalliques [Hg⁰], mercuriques (Hg (II)) et organiques. Le mercure métallique est légèrement absorbé par l'intestin. Cependant, ses vapeurs sont facilement absorbées par les poumons et peut passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) et le placenta ^(50, 51).

Dans certains pays, le HgCl₂ est encore ajouté aux crèmes éclaircissantes en tant qu'ingrédient actif. Il inhibe l'activité de la tyrosinase [une enzyme contrôlant la production de mélanine] de manière irréversible en remplaçant le cofacteur de cuivre ⁽⁵²⁾.

Les composés organiques du mercure [comprenant le diméthylmercure, l'éthylmercure, et le phénylmercure] sont plus toxiques que les formes inorganiques ⁽⁵³⁾. Le méthylmercure a une forte affinité pour les fragments sulfhydryle (thiol, -SH). La liaison du méthylmercure à la Cys peut médier les multiples effets toxiques de ce métal, notamment des effets inhibiteurs sur les enzymes. Dans le site plasma sanguin, l'albumine est la principale protéine liant l'Hg.

En plus de l'albumine, le mercure se lie à de multiples enzymes contenant du Cys [dont la manganèse-superoxyde dismutase (Mn-SOD), arginase I, et sorbitol déshydrogénase] impliqués dans de multiples processus ⁽⁵⁴⁾.

Selon l'OMS, l'éthylmercure [utilisé comme un agent de conservation] est décomposé rapidement par l'organisme et ne s'accumule pas, cependant, certains rapports montrent que l'éthylmercure peut également traverser la BHE ⁽⁵⁵⁾.

L'action nocive de l'arsenic dépend de sa biodisponibilité, de sa forme chimique [métalloïde, inorganique ou organique] et du métabolisme de l'organisme humain. L'exposition chronique à des concentrations élevées d'arsenic a été associée à la prévalence de plusieurs cancers et à un risque accru d'un certain nombre d'effets non cancéreux. La liaison de l'arsenic à une protéine spécifique peut changer la conformation et la fonction de cette protéine ⁽⁵⁶⁾.

Il existe également des métaux lourds qui sont nécessaires en petites quantités pour le bon fonctionnement des enzymes humaines [par exemple, Cu, Mn, Zn en tant qu'oligo-éléments].

2. Le Cadmium

2.1. Généralités définitions

Le cadmium [Cd] est un élément naturel présent dans tous les sols à partir de sources géogéniques et anthropiques. C'est un métal toxique relativement rare [0,2 mg/Kg dans la croûte terrestre, et $1,1 \times 10^{-4}$ mg/l dans les eaux souterraines], qui est principalement produit comme sous-produit de l'extraction, de la fusion et du raffinage des concentrés de minerai sulfuré de zinc. Son nom a pour origine cadmia en latin et kadmeia en grec .il fut découvert à partir de la calamine en 1817 par le chimiste Allemand Friedrich Stromeyer à Thèbes en Grèce, ville fondée par Kadmos. ^{(57), (58)}.

En 1971, la première édition de la monographie Cadmium in the Environnement a été publiée par CRC Press. Une deuxième édition révisée et mise à jour est parue en 1974. Ces ouvrages se concentraient sur les informations essentielles pour la compréhension de l'action toxique potentielle du cadmium et la relation entre l'exposition et les effets sur les êtres humains et les animaux ^(13, 59, 60).

Dans les pays développés, les apports en Cd des populations sont inférieurs aux niveaux préoccupants déterminés par l'OMS. Cependant, dans certains pays en développement, les apports en Cd augmentent, de sorte que la gestion du transfert de Cd à travers la chaîne alimentaire reste importante pour minimiser l'exposition humaine La principale voie de risque pour l'homme est l'exposition par l'apport alimentaire et par inhalation par le tabagisme, l'organe cible affecté étant le rein ⁽⁵⁸⁾.

2.2. Production du cadmium dans le monde

Selon l'USGS la production mondiale de cadmium en 2018 était de 26 000 t, cinq pays [Chine, Japon, Belgique..] réalisent les trois quarts de la production mondiale de cadmium , la Chine en est le premier producteur mondial ⁽⁶¹⁾.

L'Algérie a connu un développement dans l'activité industrielle, produisant des déchets toxiques, évalués à 344 000 t/an dont 90 % dans les wilayas de Tlemcen et Annaba. Une bonne partie de ces déchets se retrouvent dans la nature avec tous les risques de pollution des sols et des ressources hydriques qu'ils pourraient provoquer. Le complexe électrolyse de zinc de Ghazaouet produit 40,000 tonnes/an de zinc, 90,000 t/an d'acide sulfurique [H₂SO₄] et 150 t/an de cadmium. Il est à l'origine des rejets importants de métaux lourds dans l'environnement ^(62, 63). le port de Ghazaouet est donc exposé à ces produits , la bioaccumulation de ces métaux a entraîné la détérioration des écosystèmes aquatiques ⁽⁶⁴⁾.

Des analyses faites, dans la région de Ghazaouet, par l'organisation mondiale « Greenpeace » le 09-09-1991 ont montré que le plomb, le cadmium, le mercure, le zinc et le cuivre se trouvent à des concentrations plus ou moins élevées engendrant une pollution du sol et une pollution marine importante ⁽⁶²⁾.

Le cadmium n'est pas biodégradable en raison de sa nature divalente chimiquement stable. Ainsi, il persiste longtemps dans l'environnement avec une contamination répétée de la chaîne alimentaire ⁽⁶⁵⁾.

Cas historiques d'intoxication par le cadmium dans la préfecture de Toyoma, au Japon , la consommation de riz contaminé par le Cd provenant des rejets des mines de zinc a provoqué une épidémie de maladie itai-itai ⁽⁶⁶⁾ , qui a touché principalement les femmes ^(67, 68). Les caractéristiques de la maladie itai-itai sont des lésions rénales graves, une ostéoporose généralisée, une anémie, une ostéomalacie et des fractures osseuses multiples⁽⁶⁷⁾.

Les principales sources de cadmium sont résumées dans le tableau [2] suivant :

Tableau 2. Principales sources de cadmium ⁽⁶⁹⁾ .

Sources		Transmission
Emissions industrielles	Placage de métal ; Ni/Cd batteries Fonderies Stabilisateurs pour plastiques	Air
Alimentaires	Pomme de terre Riz blé Lait Viandes [les abats] Plantes médicinales Coquillages crustacés Champignons	Ingestion
Tabac	Fumée du tabac	Absorption

Le tabagisme était initialement lié à une maladie rénale lorsqu'il a été démontré que les gros fumeurs avaient une protéinurie plus fréquemment que les fumeurs légers. Cette constatation a été consolidée par les données de l'essai d'intervention sur les facteurs de risque multiples [1982], qui indiquait que le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque pouvant mener à la MRC (maladie rénale chronique) ⁽⁶⁹⁾.

Le tabagisme est également le facteur de risque cardiovasculaire le plus important, en plus d'être un facteur de risque indépendant pour la progression de la maladie rénale.

En plus, l'oxyde de cadmium [CdO], qui est une forme hautement biodisponible du Cd, est présent dans la fumée de cigarette et l'air pollué, ce qui contribue à des concentrations élevées de Cd dans le sang, l'urine et les tissus des fumeurs, par rapport aux non-fumeurs d'âge et de sexe similaires ⁽⁷⁰⁾.

La quantité de Cd absorbée par les racines des plantes de *Nicotiana* [tabac] dépend de l'espèce et de la disponibilité du Cd dans le sol ⁽⁷¹⁾.

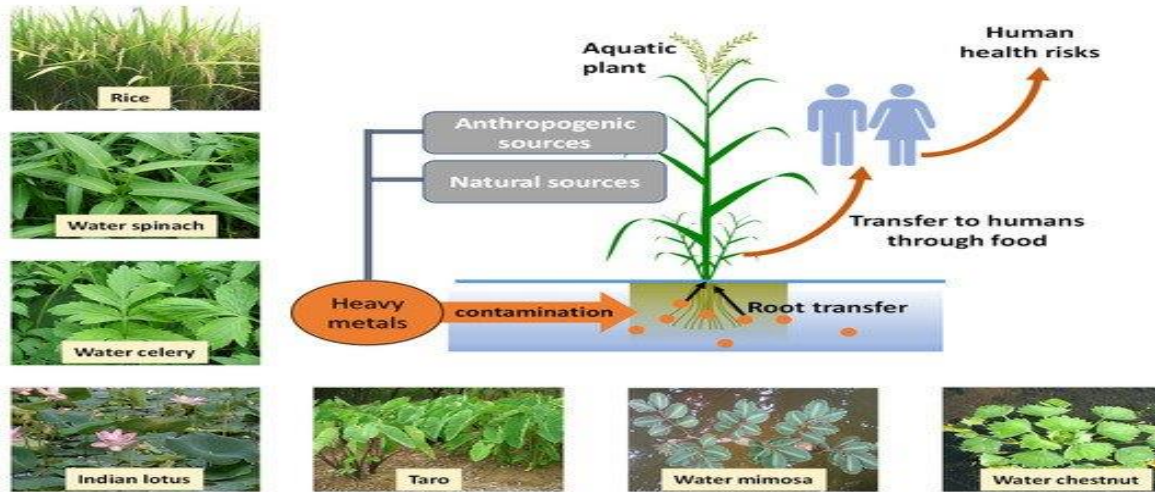


Figure 3. Voie de transfert des métaux lourds des sources à l’homme. Quelques plantes aquatiques communes utilisées pour l’alimentation humaine ⁽⁷²⁾.

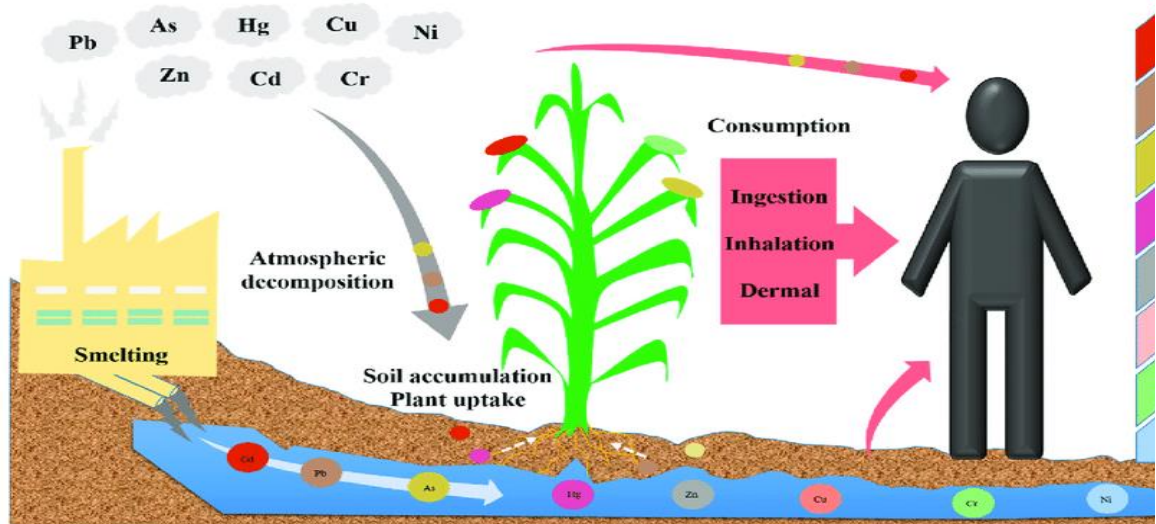


Figure 4. Rejet de métaux lourds, exposition dominante et voies d’absorption possibles chez l’homme ⁽⁷²⁾.

2.3. Monographie du cadmium

2.3.1. Identité

Pendant des décennies la production annuelle moyenne de cadmium à travers le monde est passée de 20 tonnes dans les années 1920 à environ 12 000 tonnes entre 1960 et 1969, 17 000 tonnes entre 1970 et 1984.1970-1984 ; depuis 1987, elle fluctue autour de 20 000 tonnes⁽⁷³⁾.

Le cadmium est un élément relativement rare on ne le trouve pas à l’état pur dans la nature. On le trouve principalement en association avec les minerais sulfurés de zinc, de plomb et de cuivre.

La substance est identifiée comme une substance répondant aux critères de l'article 57, point a], du Règlement (CE 1907/2006 (REACH) en raison de sa classification comme substance cancérigène de catégorie 1B3, ce qui correspond à la classification comme cancérigène de catégorie 24. Il est également identifié comme une substance de niveau de préoccupation équivalent conformément à l'article 57 (f), en raison des effets néfastes sur les tissus rénaux et osseux après une exposition prolongée (classification STOT RE1) ⁽⁷⁴⁾.

2.3.2. Propriétés physicochimiques

Le cadmium est un élément qui se trouve en milieu aquatique sous diverses formes physiques [dissoute, colloïdale, particulaire] et chimiques [minérale ou organique].

Les propriétés physico-chimiques du cadmium sont synthétisées dans le tableau suivant ⁽⁷⁵⁾.

Tableau 3. Propriétés physicochimiques du cadmium ⁽⁷⁵⁾.

Propriétés	Valeurs
Numéro atomique	48
Masse atomique	112.4 g /mol ⁻¹
Masse volumique	8.7 g.cm ⁻³ à 20°C
Température de fusion	321°C
Pression de vapeur	7.5x10 ⁻³ mm Hg à 257
Solubilité dans l'eau	Non soluble à 20°C

2.3.2.1. Propriétés physiques

Le cadmium est un ETM appartenant au groupe IIB des métaux de transition dans le tableau périodique des éléments avec un numéro atomique 48 et une masse atomique d'environ 112,41 g/mol, c'est un métal dit « lourd » de masse volumique d'environ 8,7 g.cm⁻³.

Le cadmium est un métal très malléable et très ductile, dans l'air il se sublime et se transforme rapidement en oxyde malgré une tension de vapeur faible. Il est insoluble dans l'eau et les solvants organiques, il se dissout lentement dans les acides chlorhydrique et sulfurique dilués et rapidement dans l'acide nitrique dilué à chaud.

Le Cd est rencontré sous forme métallique (Cd) ou de sels (oxyde de Cd (CdO), chlorure de Cd (CdCl₂), sulfure de Cd (CdS) et sulfate de Cd (CdSO₄). Les sels de Cd (tableau VII) ont une très grande stabilité thermique et chimique ⁽⁷⁶⁾.

L'oxyde, qui existe sous deux formes aux propriétés très voisines [poudre amorphe incolore ou cristaux rouges ou bruns], est presque insoluble dans l'eau, la soude et la potasse, mais soluble dans les acides et dans l'ammoniaque (formation d'un sel complexe). Il est également soluble dans l'éthanol et l'acétone.

Le chlorure et le nitrate sont très solubles dans l'éthanol. Le chlorure, le nitrate et le sulfate, qui se présentent sous forme de cristaux incolores à blancs, sont très solubles dans l'eau, les acides dilués et l'ammoniaque.

Le sulfure existe sous deux formes cristallines, dont la coloration [de jaune citron à orange rouge-brun] dépend des conditions de préparation et de la dimension des particules. C'est l'un des sulfures les plus insolubles dans l'eau. Il est décomposé par les acides concentrés avec libération de sulfure d'hydrogène, mais insoluble dans l'ammoniaque⁽⁷⁷⁾.

2.3.2.2. Propriétés chimiques

Le cadmium (Cd) appartient au groupe XII du tableau périodique des éléments chimiques, Ce métal mou, blanc argenté, est chimiquement similaire au zinc et au mercure dans ses propriétés physiques et chimiques. Le poids atomique du cadmium résulte d'un mélange de huit isotopes stables.

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 ; Lors de l'ébullition du cadmium, il se dégage des vapeurs jaunes toxiques. Sa masse spécifique (densité) est de 8650 kg/m³.

Il s'agit d'un métal de post-transition qui possède deux électrons dans l'orbitale s et une orbitale d complète. Le cadmium préfère l'état d'oxydation +2 dans la plupart de ses composés. Le Cd n'est pas inflammable, il brûle à l'air, formant de l'oxyde de cadmium. L'acide chlorhydrique, sulfurique et nitrique dissolvent le cadmium en formant du chlorure de cadmium, du sulfate de cadmium et de l'oxyde de cadmium et du nitrate de cadmium⁽⁷⁸⁾.

2.3.3. Rôle biologique du cadmium

Le Cd est un métal lourd qui n'a pas de fonction physiologique, même si le cadmium n'a pas de fonction biologique connue dans les organismes supérieurs, une anhydrase carbonique dépendante du Cd (CDCA1) a été trouvée dans la microalgue unicellulaire diatomée marine *Thalassiosira weissflogii*. Ces diatomées vivent dans un environnement dans des conditions ambiantes de limitation du zinc, et le cadmium remplace le zinc dans le site actif de l'enzyme en tant qu'ion métallique catalytique ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

2.4. Exposition au cadmium

En cas d'exposition respiratoire, 40 à 60% du cadmium inhalé atteint la circulation systémique. Avec l'exposition orale, l'absorption du cadmium par le tractus gastro-intestinal est considérablement plus faible [seulement 5 à 10%]. Cependant, avec une exposition à long terme, même ce faible niveau d'absorption du tractus gastro-intestinal peut entraîner une accumulation systémique de cadmium et des toxicités ultérieures. L'absorption gastro-intestinale du cadmium peut être considérablement plus élevée chez les personnes ayant de faibles réserves corporelles de fer, ce qui est un facteur qui pourrait contribuer aux variations individuelles de la sensibilité à l'exposition au cadmium.

Une fois absorbé dans la circulation sanguine, le cadmium est initialement transporté vers le foie où il est absorbé par les hépatocytes et induit la synthèse de la métallothionéine (MT), lié au cadmium, tamponne ses effets toxiques dans la cellule ⁽⁸¹⁾. Les MT sont des protéines de faibles poids moléculaire (6500 Da), riches en cystéine et capables de se lier aux ions physiologiques Zn^{2+} et aux ions toxiques Cd^{2+} par le groupe thiol et qui sont présentés dans les tissus Humains et animaux ^(82, 83).

2.4.1. Toxicocinétique

Le cadmium [Cd] est un contaminant de la chaîne alimentaire qui présente des taux élevés de transfert du sol aux plantes. Ce phénomène rend l'absorption de Cd par voie alimentaire inévitable. Bien que l'absorption à long terme de Cd ait un impact sur de nombreux systèmes organiques, le rein a longtemps été considéré comme une cible critique de sa toxicité ⁽⁸⁴⁾.

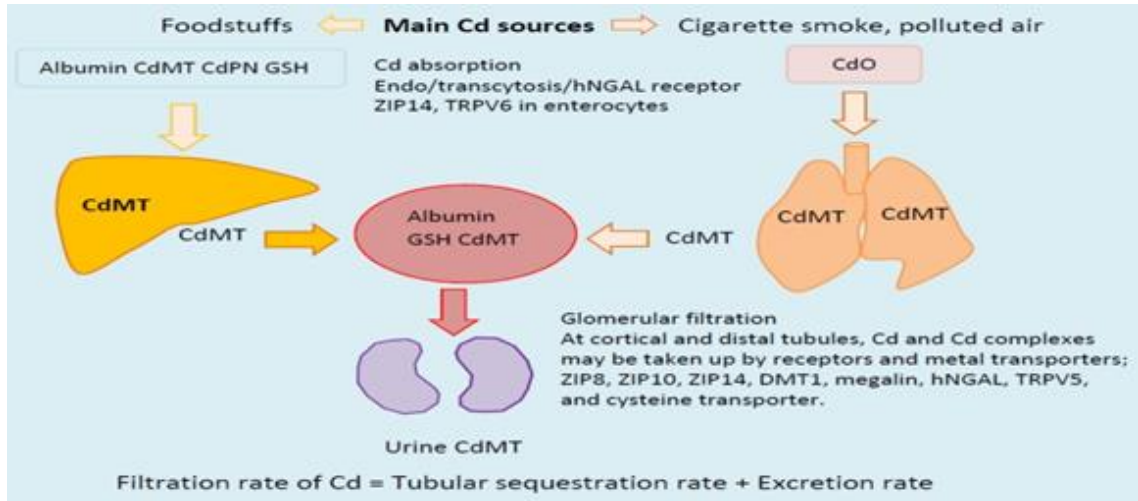


Figure 5. Absorption, transport et excrétion urinaire du cadmium ⁽⁸⁴⁾.

Le cd alimentaire est absorbé par les mêmes systèmes de transports que le corps utilise pour le calcium, le fer, le zinc et le manganèse.

L'absorption intestinale du cadmium est assurée principalement par le transporteur de fer ferreux DMT1, ou le transporteur de calcium caT1 ⁽⁸⁴⁾.

Après absorption, le cadmium est transporté vers le foie où il stimule la synthèse de la métallothionéine (MT) à laquelle il se lie étroitement (le Cd lié à la MT est noté CdMT), on distingue quatre formes de MT ; MT-1 et MT-2 sont constituées de 61 acides aminés [AA] et, sont exprimées dans la plupart des tissus. MT-3 à 68 AA riche en zinc se produit dans le tissu cérébral. La MT-4 compte 64 aa, elle est exprimée dans les kératinocytes ⁽⁸²⁾.

Chez l'Homme des études sur l'absorption de Cd du tractus gastro-intestinal dans la circulation systémique ont montré une absorption d'environ 5% pour les hommes et 10% pour les femmes. Les jeunes femmes ayant de faibles réserves en fer peuvent absorber jusqu'à 40% du cadmium alimentaire ⁽⁸⁵⁾.

L'inhalation est la principale voie d'absorption après exposition aux particules du cadmium en suspension dans l'air, les environnements industriels et, une voie importante pour les fumeurs de tabac. Entre 7 et 40% du cadmium inhalé sera absorbé dans le sang ; les pourcentages les plus élevés sont valables pour les composés de cadmium solubles et le cadmium nanoparticulaires, par exemple, dans la fumée de cigarette ⁽⁸⁶⁾.

2.4.2. Cadmium sanguin et son transport vers les tissus

Les effets néfastes du Cd surviennent d'autant plus après une distribution systémique dans divers tissus tels que les reins, le squelette et d'autres organes. Le transfert par le sang est la voie de distribution majeure. Le Cd dans la circulation systémique est concentré dans les

érythrocytes et moins de 10% se trouve dans le plasma, où il est lié à l'albumine, aux acides aminés et au glutathion et étroitement associé à la MT. Après liaison du Cd à la métallothionéine il est transporté vers le rein. La MT passe à travers la membrane glomérulaire du rein dans l'urine primaire. La CdMT est ensuite réabsorbée dans les cellules tubulaires proximales ^(82, 87).

La liaison du cadmium aux MT est un mécanisme de détoxification qui est saturable à des concentrations élevées de cadmium pour lesquelles une toxicité rénale subséquente peut devenir apparente.

De nombreux transporteurs sont responsables du transport des ions cadmium libres dans différents segments PT, le tube contourné distal et des cellules tubulaires connectées, soit du sang aux cellules épithéliales ou des cellules épithéliales à l'urine ⁽⁸⁸⁾.

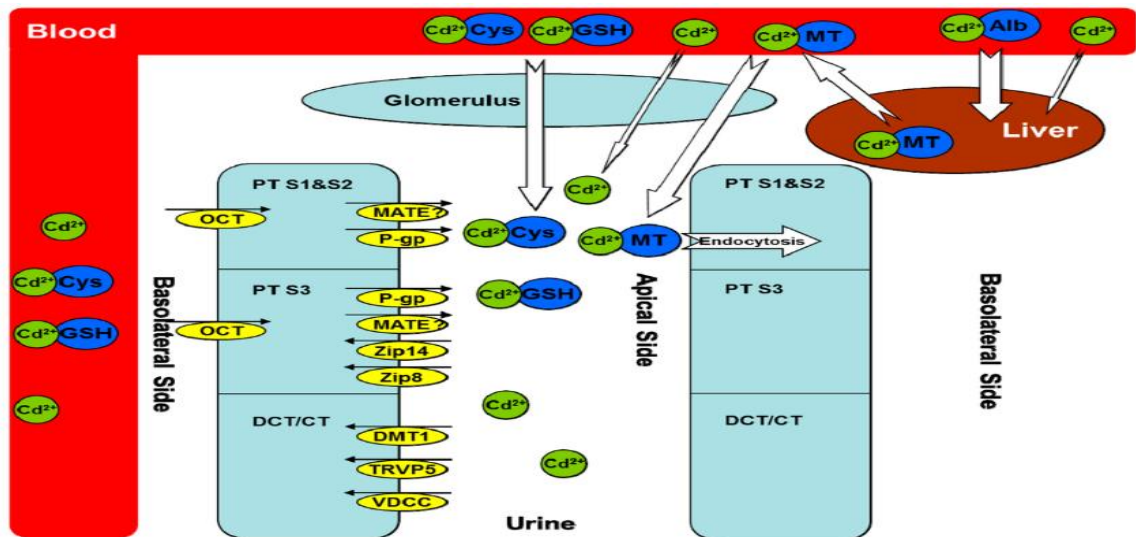


Figure 6. Transporteurs du cadmium

Alb, albumine ; MT, métallothionéine ; GSH, glutathion ; Cys, L-cystéine ; PT, tube proximal ; DCT, tube contourné distal ; CT, tube contourné ; Cd²⁺, ion cadmium ; OCT, transporteur de cations organiques ; MATE, protéines d'extrusion de toxines et de médicaments multiples ; P-gp, P-glycoprotéine ; Zip 8, transporteur 8 régulé par le zinc et le fer ; Zip 14, transporteur 8 régulé par le zinc et le fer ; DMT1, transporteur-1 d'ions de métaux divalents ; TRVP5, récepteur potentiel transitoire vanilloïde de type 5 ; VDCC, canal calcique voltage-dépendants. Les petites flèches noires indiquent la direction des transporteurs de Cd dans le rein ; Les flèches blanches indiquent la direction du transport de Cd entre le sang et le glomérule rénal ou les hépatocytes ⁽⁸⁸⁾.

2.4.3. Excrétion du cadmium -Demi-vie biologique

Le Cd induit la synthèse de MT dans le foie, le rein et d'autres tissus où une large partie liée à la MT reste piégée, ce qui explique la longue demi-vie biologique du Cd dans les tissus. Seulement 0,01 à 0,02 % de la charge corporelle du Cd sont excrétées par jour dans les urines et les fèces. Lorsque le taux du Cd dans le cortex rénal atteint une concentration pouvant entraîner un dysfonctionnement des tubules rénaux, l'excrétion urinaire du Cd augmente considérablement et sa demi-vie dans le rein diminue.

Dans la phase d'accumulation, la demi-vie dans les tissus Humains tels que les muscles, les reins et le foie est de 10 à 30 ans⁽⁸⁹⁾.

La demi-vie du Cd est extrêmement longue dans le corps humain ce qui évoque que la majorité du Cd extrait du filtrat est conservée indéfiniment dans les cellules tubulaires [caractéristique des substances toxiques cumulatives]⁽⁸⁹⁾.

Akerstrom et al. 2013⁽⁹⁰⁾. Ont signalé une demi-vie dans le cortex rénal humain de 23 ans pour une concentration de Cd de 8 mg/kg dans le cortex rénal et de 43 ans pour une concentration de 23 mg/kg dans le cortex rénal⁽⁸²⁾.

Avant que les lésions tubulaires rénales ne soient induites, le Cd urinaire est un bon indicateur de la charge rénale et corporelle en Cd. Quand le niveau toxique de Cd est atteint dans les tubules rénaux, la réabsorption tubulaire sera altérée et l'excrétion urinaire de Cd augmentera de façon spectaculaire⁽⁸²⁾.

2.4.4. Normes du cadmium

Divers organismes ont établi des valeurs pour le cadmium dans l'eau potable. L'U.S. EPA a fixé un niveau maximal de contaminant de 0,005 mg/L, la recommandation australienne pour l'eau potable (NHMRC) est de 0,002 mg/L, l'Organisation mondiale de la santé a une recommandation de 0,003 mg/L, et la directive de l'Union européenne comporte une valeur paramétrique de 0,005 mg/L pour le cadmium dans l'eau potable.

La dose de cadmium dans l'eau potable est de 0,0005 mg par kg par jour, tandis que sa dose dans les aliments est de 0,001 mg par kg et par jour^{(91, 92),(93)}.

Nous reprenons dans le tableau suivant [04] Les normes algériennes et internationales de rejet de cadmium dans l'eau, l'air et le sol.

Tableau 4. Normes Algériennes et internationales de rejet de cadmium; eau, l'air et le sol⁽⁹⁴⁾.

	Normes algériennes	Normes internationales [OMS]
L'eau	Eau potable3µg /l	-
	Eaux superficielles 5µg/l	5µg/l
	Eaux souterraines 5µg/l	-
	Eaux usées0.1mg/l	-
	Rejets industriels0.2 mg/l	-
L'air	0.25mg/nm3	-
Le sol	-	2mg/kg

2.4.5. Les valeurs toxicologiques de référence pour la population générale

Les effets toxiques par le cadmium alimentaire à long terme de la population générale ont été décrit pour la première fois dans les années 1950 au Japon. la maladie dénommée Itai-Itai, très douloureuse se traduisait par des fractures osseuses touchant la population adulte à prédominance féminine. la consommation de riz contaminé par l'eau des rizières polluées par les rejets d'un site d'extraction minière en était l'origine.

A dater de 1972, le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ou comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires) a édifié une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) pour le cadmium de 60 à 70 µg/j pour une personne de 60Kg.

Le JECFA était basée sur les concentrations critiques de cadmium dans le cortex rénal (200 µg/g) et les concentrations normales chez des personnes non professionnellement exposées (30-100 µg/g) et était énoncée comme suit : « afin que les niveaux de cadmium dans le tissu rénal n'excèdent pas 50 µg/g, et sur la base d'un taux d'absorption de 5% et d'une excrétion journalière de la charge corporelle de 0,005% (reflétant la longue demi-vie du cadmium), l'apport total ne devrait pas dépasser 1 µg/kg de poids corporel par jour » à l'âge de cinquante ans. Le tableau suivant résume la chronologie des valeurs de référence de cadmium ingéré ;

Tableau 5. Chronologie des valeurs de référence de cadmium ingéré établies par les instances sanitaires JECFA [FAO/OMS], EFSA et ATSDR ⁽⁹³⁾.

Année	JECFA	EFSA	ATSDR
1972			
1988, 1993, 1995	DHTP		
1999	7 µg.kg pc-1.sem-1		MRL
2000, 2004			0,2 µg.kg pc-1.j-1
2008	DHTP		MRL
	7 µg.kg pc-1.sem-1		0,1 µg.kg pc-1.j-1
2009			
2010	DMTP	DHT	
	25 µg.kg pc-1.mois-1	2,5 µg.kg pc-1.sem-1	
2012	DHTP	DJT	MRL
	5,6 µg.kg pc1.sem-1	0,36 µg.kg pc-1.j-1	0,1 µg.kg pc-1.j-1

Tableau 6. valeurs sanitaires de référence du cadmium alimentaire existantes et établies par **JECFA [FAO/OMS], EFSA, et ATSDR (93).**

	JECFA [2010]	EFSA [2009]	ATSDR [2012]
Effets critiques	Effets rénaux [atteinte tubulaire rénale]		
Etude clé	Analyse poolée de l'EFSA [35 études épidémiologiques]		Jarup et al. 2000
Evaluation de la protéinurie tubulaire et de la cadmiurie	β2-microglobuline, CdU en µg.g-1 de créatinine Exclusivement population ≥ 50 ans		Protéines de faible Poids moléculaire
CdU critique µg/g créatinine	5,24 [4,94-5,57] µg.g-1 Créatinine [point de rupture de pente]	4 [BMDL5] Facteur d'ajustement 3,9 1 µg.g-1 créatinine	0,5µg.g-1 créatinine
Modèle d'évaluation du Cd alimentaire	Amzal et al., 2009 adapté ; [demi-vie Cd]	Amzal et al., 2009	Kjellstrom et Nordberg, 1978
VTR [Voie orale]	Dose mensuelle tolérable Provisoire [DMTP] : 25µg.kg pc-1.mois-1 Dose hebdomadaire tolérable provisoire [DHTP] : 5,6 µg.kg pc-1.sem-1	Dose hebdomadaire tolérable [DHT] : 2,5 µg.kg pc-1.sem-1 Dose journalière tolérable [DJT] : 0,36 µg.kg pc-1.j-1	Minimal Risk Level [MRL] : 0,1 µg.kg pc-1.j-1

Sachant que le Cd s'accumule le long de la vie et atteint une concentration maximale vers l'âge de 50 ans. À cet instant, l'organisme d'un individu moyen, non exposé professionnellement, en contient de 20 à 30 mg, dont 50 à 70% se trouve dans les reins et le foie.

Autres recommandations scientifiques :

Tableau 7. Valeurs limites biologiques recommandées par différents organismes internationaux pour les professionnels exposés au cadmium [INRS,2012 ; Biotox 12/2017] ⁽⁹³⁾.

Organisme	Cd urinaire	Cd sanguin	β2-microglobuline Urinaire	Protéine Transporteuse de rétinol urinaire
USA – ACGIH [BEI]	5 µg. g-1	5 µg. L-1	Non renseigné	Aucune
USA – OSHA	3 µg. g-1	5 µg. L-1	300 µg. g-1 Créatinine	
Québec – IRSST [IBE]	5 µg. g-1	5 µg. L-1	Non renseigné	
Finlande – FIOH [BAL]	4,5 µg. g-1	5,6 µg. L-1	Non renseigné	

Seuil à risque La valeur de référence est inférieure à 0,5 µg/100 ml de sang. La Limite du cadmium à ne pas dépasser pour les eaux minérales naturelles est de 0,003 mg/L [Hammami, 2010] ⁽⁹⁵⁾. Selon l'ABNORM [2009] les doses journalières ou hebdomadaires admissibles pour l'homme dans les produits de pêches [partie comestible] ne doivent pas dépasser 0,05 mg/kg pour le cadmium. Pour Di et al. [1997] la concentration maximale de rejet dans l'atmosphère du cadmium est de 0,2 mg/L. Base de données, Biotox Mise à jour : 10/2020 ; Cadmium et composés minéraux.

2.5. Utilisation du cadmium

Le cadmium est présent naturellement à l'état de traces dans les roches superficielles de l'écorce terrestre, c'est un élément plus rare que le mercure et le zinc. Le Cd se trouve principalement associé au zinc dans les minerais de zinc (blende) (0,01 à 0,03%) sur minerai brut pouvant atteindre 0,1 à 0,5% ; selon les minerais exploités, la production de Cd est entre 1,8 à 5 Kg par tonne de Zinc élaborée. La consommation de Cd par la Chine, la Belgique et le Japon représente les trois quarts du total mondial.

Le Cd est utilisé dans différents domaines tels que, la fabrication des écrans de télévision, les barres de contrôle des réacteurs nucléaires, les colorants. Le Cd est produit par recyclage [accumulateur Ni/Cd, alliage Cu/Cd, poussières d'aciérie, incinération d'ordures ménagères].il est aussi utilisé dans de nombreux matériels électriques (batteries (CdO), cellules solaires ou photoélectriques, redresseurs, contacteurs , semi-conducteurs[oxyde, hydroxyde, sulfate, sulfure, séléniure)) ⁽⁹⁶⁾.

2.6. Les maladies induites par le cadmium

L'empoisonnement au cadmium (Cd) a été signalé dans le monde entier, causant de nombreux décès chaque année. Le cadmium est une substance toxique répandue dans le monde entier qui s'accumule dans les tissus et affecte de nombreux organes, principalement par des dommages oxydatifs. Le stress oxydatif est souvent associé aux maladies cardiovasculaires et, lorsqu'il affecte les vaisseaux, il induit un dysfonctionnement endothélial qui, à son tour, pourrait précipiter l'athérosclérose et l'hypertension⁽⁹⁷⁾.

La forme toxique du Cd est la forme ionisée Cd²⁺, la forme divalente est responsable de la toxicité cellulaire altérant l'activité mitochondriale , provoquant un stress oxydatif et l'apoptose ⁽⁹⁸⁾.le Cd peut aussi entrer en compétition avec le transport du Zn²⁺ et du Ca²⁺ et altère l'absorption et l'homéostasie cellulaire⁽⁹⁹⁾.

L'exposition à de faibles niveaux de Cd peut entraîner des dommages aux reins, au foie, au système squelettique, et au système cardiovasculaire, ainsi qu'une altération de la vue et de l'ouïe. En plus des effets tératogènes et mutagènes importants, le Cd a des effets néfastes sur la reproduction humaine masculine et féminine et affecte la grossesse⁽¹⁰⁰⁾.

Les modifications épigénétiques induites par le cadmium ont été liées à leur capacité à se fixer facilement aux thiols avec une déplétion du donneur de méthyle S-adénosyl méthionine, ce qui entraîne des modifications du méthylome et, par la suite, une altération de l'activité de l'ADN méthyltransférase cela peut provoquer des troubles du développement placentaire et fœtale⁽¹⁰¹⁾.

La charge corporelle en Cd est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. L'absorption intestinale de Cd augmente en cas de diminutions des réserves en fer⁽¹⁰²⁾.

Le cadmium est aussi considéré comme un perturbateur endocrinien en effet il peut interagir avec différentes voies de signalisation hormonale, comme les voies de signalisation des œstrogènes et des MAPK [Les Mitogen-activated protein kinases]. Des études épidémiologiques ont montré que l'exposition au Cd peut provoquer le développement de maladies musculosquelettiques, telles que , l'ostéoporose, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et l'ostéoarthrite^(103, 104).

Par ailleurs, des bioéléments comme le manganèse, le sélénium, le zinc, le magnésium, le calcium et le fer diminuent l'absorption du cadmium par les tractus gastro-intestinaux provoquant son accumulation dans l'organisme.

Certains de ces éléments sont présents dans les sites actifs d'enzymes antioxydantes (Cu-Zn-SOD, Cu-Zn superoxyde dismutase ; Mn-SOD, Mn superoxyde dismutase ; Fe-CAT, Fe catalase ; Se-GPx, Se glutathion peroxydase) protégeant la détérioration du potentiel antioxydant et du stress oxydatif induit par le Cd⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ (60, 106, 108).

2.6.1. Les effets sur les mitochondries

La chaîne respiratoire mitochondriale joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie énergétique par le biais de la phosphorylation oxydative (OXPHOS), générant de l'énergie nécessaire à la vie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). En plus, les mitochondries sont impliquées dans la synthèse des acides aminés, des lipides et des phospholipides, l'homéostasie ionique, la motilité et l'apoptose [mort programmée]. Le dysfonctionnement des mitochondries est lié au vieillissement et à de nombreuses maladies dont le cancer⁽¹⁰⁹⁾.

Les mitochondries sont composées de quatre sous-compartiments : les membranes externes et interne, l'espace inter membranaire et la matrice. La morphologie mitochondriale est également modulée par les modifications post-traductionnelles, telles que la phosphorylation, l'ubiquitination, et la sumoylations⁽¹¹⁰⁾.

Le chromosome mitochondrial comporte 37 gènes dont 13 codent pour les protéines de la chaîne respiratoire et 24 pour l'ARNr et l'ARNt, qui sont nécessaires pour la synthèse des protéines des mitochondries. Vu les activités limitées de réparation de l'ADN et de la production élevées de ROS, l'ADNm des mammifères est plus vulnérable aux dommages oxydatifs et est soumis à un taux de mutation plus élevé que l'ADN nucléaire⁽¹¹¹⁾.

Les groupes thiol [-SH] des cystéines présentes dans les protéines représentent les cibles privilégiées du cadmium. Le site inactivation sulfhydriles des enzymes peut produire plusieurs déficits fonctionnels dans les noyaux, le réticulum endoplasmique et les mitochondries. L'effet toxique du lié au cadmium est essentiellement dû au blocage de la chaîne de transfert d'électrons mitochondriale par altération du flux d'électrons au travers du complexe III [complexe du cytochrome bc1 ou ubiquinone : cytochrome oxydoréductase]. Le cadmium induit une augmentation de la perméabilité ionique de la membrane mitochondriale interne en produisant l'ouverture d'un port de transition de perméabilité mitochondriale⁽¹¹²⁾.

Le Cd peut altérer l'activité de nombreuses protéines mitochondriales en inhibant les enzymes de la chaîne respiratoire^(113, 114). Le Cd peut augmenter la perméabilité de la membrane mitochondriale entraînant la libération de cytochrome C et l'activation de la voie des caspases (Fig.7)

Par ailleurs, le Cd inhibe l'ATPase, la lactate déshydrogénase [LDH], la superoxyde dismutase [SOD] et le glutathion peroxydase [GPx], ce qui augmente les niveaux de ROS et de peroxydation lipidique⁽¹¹⁵⁾.

Le Cd semble être impliqué dans les réactions de Fenton. il peut produire des ROS en déplaçant indirectement un métal de Fenton endogène [Fe²⁺ par exemple], des protéines, augmentant la quantité de métaux rédox libres. Le Cd peut aussi altérer le statut redox cellulaire en réagissant avec les antioxydants exogènes et endogènes, tels que le glutathion, le GSH⁽¹¹⁶⁾.

L'accumulation de ROS affecte le potentiel de la membrane mitochondriale et déclenche une série d'évènement, dont l'apoptose⁽¹¹⁷⁾.

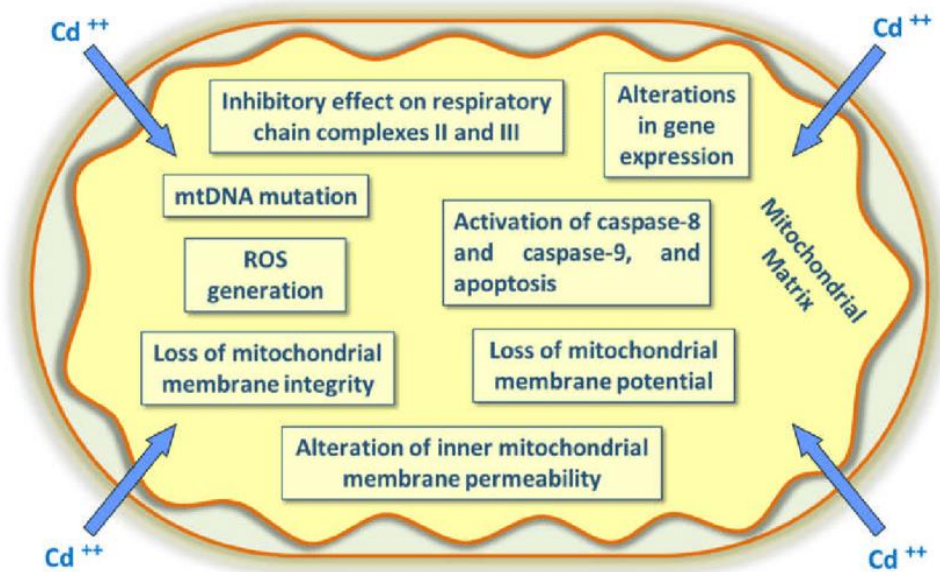


Figure 7. La principale cible de l'intoxication au cadmium.

Le cadmium agit sur les mitochondries en induisant un stress oxydatif et générant des espèces réactives de l'oxygène [ROS], en activant l'apoptose, en mutant l'ADNmt, en modifiant l'expression des gènes, en inhibant les complexes de la chaîne respiratoire, en réduisant la synthèse d'ATP et en modifiant la perméabilité mitochondriale interne. Une production excessive de ROS entraîne une attaque radicalaire des phospholipides de la membrane mitochondriale ainsi qu'une dépolarisation de leur paroi^(118, 119). Le Cd provoque l'apoptose in vivo dans plusieurs organes, notamment les reins et le foie⁽¹²⁰⁾.

2.6.2. Rôle du stress oxydatif dans la toxicité du cadmium

Le Cd est caractérisé par l'effet cumulatif dans l'organisme chez l'homme et sa concentration dans l'organisme augmente avec l'âge et le régime alimentaire⁽¹²¹⁾.

Parmi les facteurs qui déterminent l'absorption et l'accumulation de ce xénobiotique, il faut tenir compte la durée de l'absorption, la forme chimique du métal et le régime alimentaire, ainsi que l'âge le sexe et l'état de santé^(122, 123).

Ce métal lourd interfère avec des éléments essentiels comme le zinc, le magnésium, le sélénium, le calcium, et le fer, altérant leur homéostasie et perturbant leurs fonctions biologiques^(106, 124, 125). La carence de ces substances actives peut favoriser l'absorption gastro-intestinale et l'accumulation de Cd dans l'organisme^{(106-108) (126)}.

La toxicité du Cd peut être considérée comme multidirectionnelle. Les ions Cd présentent une forte affinité pour les structures biologiques contenant des groupes -SH (cystéine et glutathion réduit GS-SG), entraînant une perturbation de leurs fonctions.

Le cation bivalent du cadmium est incapable de générer des radicaux libres directement ; cependant, après une exposition au cadmium, il y'a une production accrue de ROS, à savoir les radicaux super oxyde, le peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyles.

Le stress oxydatif induit par ce xénobiotique entraîne l'oxydation et la détérioration de macro molécules, telles que les protéines, l'ADN, les lipides et les phospholipides des membranes cellulaires (Fig. 8). De plus, en abaissant le potentiel des membranes mitochondriales, le cadmium perturbe la phosphorylation oxydative et la synthèse d'ATP⁽¹²⁷⁾.

Le Cd affecte également l'expression des gènes et stimule la cancérogenèse en perturbant les voies de signalisation cellulaire [Fig. 8]. Enfin, ce métal toxique affecte négativement la prolifération et la différenciation des cellules, contribuant ainsi à leur apoptose et à leur nécrose^{(124, 128).(129)}.

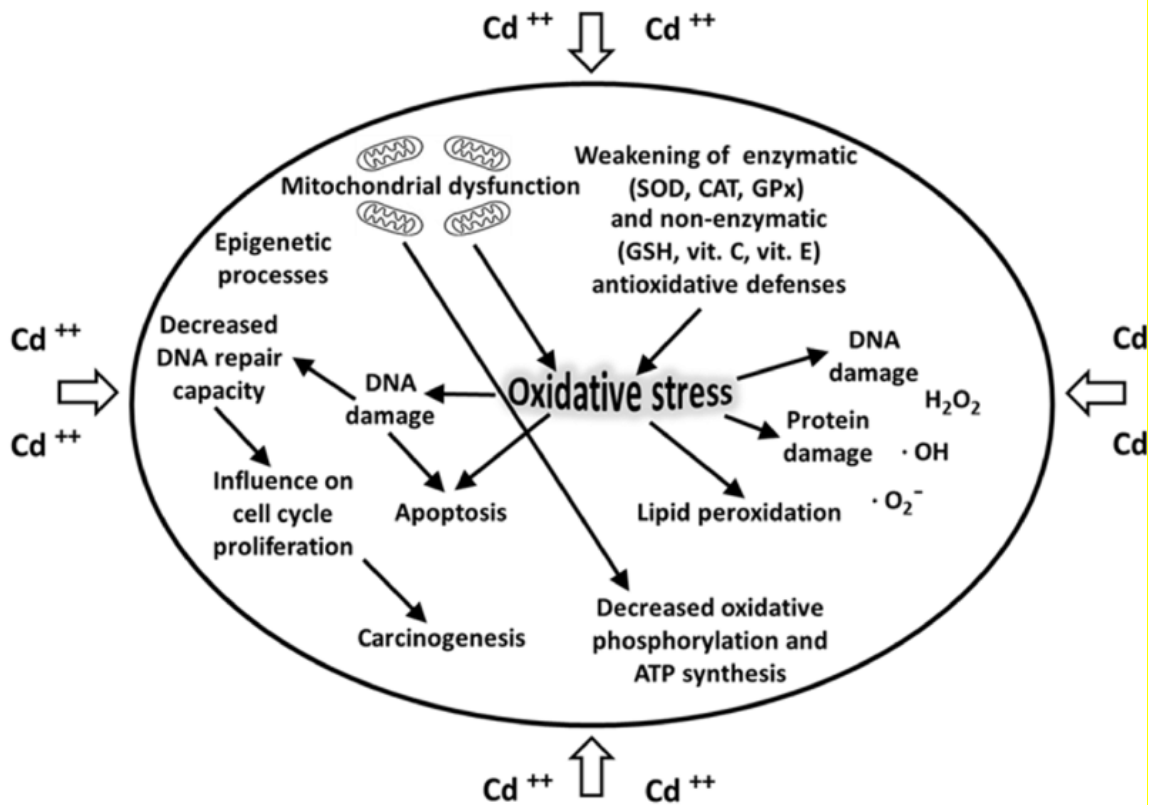


Figure 8. Le cadmium agit sur les mitochondries en réveillant les défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques.

Le cadmium induit un stress oxydatif, entraînant des dommages aux protéines, aux lipides et à l'ADN. Le cadmium diminue l'activité des enzymes de réparation de l'ADN, influençant la prolifération du cycle cellulaire et stimulant la carcinogénèse.

2.6.3. Les effets épigénétiques de l'exposition au cadmium

Le terme épigénétique se rapporte aux changements héréditaires dans l'expression des gènes qui n'impliquent pas de modifications de la séquence nucléotidique de l'ADN. Les principaux mécanismes qui assurent la régulation épigénétique de l'expression des gènes sont la méthylation de l'ADN, la modification post-traductionnelle des histones, les petites molécules non codantes et les molécules d'ARN qui peuvent interférer avec la transcription et/ou la traduction des gènes ; et l'encapsulation de l'ADN autour des nucléosomes. Les enzymes impliquées dans les processus épigénétiques comprennent l'ADN méthyltransférase, l'histone méthyltransférase, l'histone acétyltransférase et l'histone désacétylase. Ces processus peuvent être influencés par divers facteurs environnementaux et leur dysrégulation est impliquée dans de nombreuses maladies ^(130, 131).

Des preuves ont montré que les ML pourraient exercer leur toxicité par le biais de miRNA. Les miRNA ont été impliqués dans diverses situations physiopathologiques et voies de signalisation, conduisant par conséquent à différents types de cancer ⁽¹³²⁾.

La méthylation de l'ADN implique la liaison covalente d'un groupe méthyle à la cytosine pour former la 5-méthylcytosine en présence de l'ADN méthyltransférase et de la SAM [S- adénosyl méthionine] comme donneur de groupe méthyle. La méthylation de l'ADN est impliquée dans la régulation des processus cellulaires, notamment l'empreinte génomique, la stabilité des chromosomes et la transcription des gènes.

Les extrémités N- et C- terminales de H3 et H4 subissent des réactions covalentes post-traductionnelles, telles que la méthylation, l'acétylation, phosphorylation, l'ADP ribosylation, et l'ubiquitination, qui influencent la structure de la chromatine et l'expression des gènes.

Les miRNA [microARN] sont de petites molécules non codantes de 20 à 25 nucléotides, qui participent à la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des protéines en dégradant leur ARNm cible et/ou en inhibant leur action, qui est basé sur le degré de couplage des bases complémentaires. Les miRNA sont transcrits à partir de l'ADN mais non traduits en protéines. La principale fonction des miRNA est de réduire l'expression des gènes en interférant avec les fonctions de l'ARN messager [ARNm]⁽¹³³⁾.

Les changements épigénétiques peuvent être déclenchés par des facteurs environnementaux, tels que le type d'alimentation et l'exposition aux xénobiotiques, en raison de l'état dynamique de l'épigénome⁽¹³⁴⁾. L'exposition au Cd peut modifier les profils d'expression génique et changer les composants épigénétiques en trois volets : méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones, et les miRNA.

Les niveaux de méthylation de l'ADN semblent être associés à la durée d'exposition au Cd. En effet, l'exposition au Cd pendant une courte période (24H – 1 semaine) induit une hypométhylation, alors que des durées plus longues (8-10 semaines) induisent une hyperméthylation⁽¹³⁵⁾. L'exposition in vitro au cadmium de cellules hépatiques de rat TRL1215 pendant une semaine seulement a inhibé l'activité de l'ADN méthyltransférase [jusqu'à 40%], entraînant une hypométhylation de l'ADN, tandis que des expositions plus longues au Cd (10 semaines) des mêmes cellules ont entraîné une hyperméthylation de l'ADN en raison d'une augmentation de l'activité de l'ADN méthyltransférase⁽¹³⁶⁾.

Puisque l'exposition au Cd modifie le profil d'expression des gènes en même temps que les composants épigénétiques, il est envisageable que les changements épigénétiques puissent être associés à des effets cancérigènes⁽⁷⁸⁾.

2.6.4. Carcinogénèse du cadmium

Le Cadmium a été classé par le centre international de recherche sur le cancer [CIRC] comme un cancérigène lorsqu'il est inhalé.

Les principaux mécanismes cancérigènes induits par le Cd comprennent l'induction de processus inflammatoires, le stress oxydatif, les ROS, l'épigénétique, l'atténuation de l'apoptose, les dommages à l'ADN, la diminution de la capacité de réparation de l'ADN, la modification de l'expression des proliférations cellulaires et méthylation aberrante de l'ADN ^{(137) (128, 138) (139, 140)}.

La similitude chimique entre le Cd et le Zn peut être à l'origine des effets toxiques du Cd Le stress oxydatif est fondamental dans la toxicité du Cd ^(141, 142).

Il a été démontré qu'il favorise le développement des tumeurs par mutagenèse et par ses effets sur le cycle cellulaire. Les mécanismes de réparation inappropriés permettent l'accumulation d'ADN endommagé, ce qui favorise le cancer⁽¹⁴³⁾. En plus, la perte d'un mécanisme de réparation de l'ADN permet l'accumulation de cellules avec un ADN endommagé, qui, après la division cellulaire, peuvent produire des mutations cancérigènes. Certains auteurs considèrent que l'exposition au Cd à court terme inhibe l'ADN méthyltransférase 1, provoquant une hypométhylation de l'ADN, alors que l'exposition chronique au Cd entraîne une hyperméthylation par activation de l'ADN méthyltransférase ^(135, 144, 145).

Des études cliniques ont exploré la relation entre la charge de Cd dans le sang et le cancer du sein chez les femmes sans exposition professionnelle à Guangdong [chine]. Les concentrations de Cd ont été déterminées dans le sang total de 186 cas de cancer du sein et de 139 témoins. Les patientes atteintes d'un cancer du sein avaient une concentration médiane de Cd sanguin plus élevées [2,28, avec un intervalle de confiance : 1,57-3,15 µg/l] par rapport aux témoins [1,77, intervalle de confiance 1,34-2,57 µg/l], la valeur supérieure à 3 µg/l était 2,35 fois plus élevée chez les femmes atteintes de cancer du sein que chez les témoins⁽¹⁴⁶⁾.

D'autres études ont été réalisées sur la relation entre la présence de Cd dans le sang et les carcinomes nasopharyngés chez une population du sud-est de la chine ⁽¹⁴⁷⁾. Une étude menée sur 134 cas et 132 témoins sans cancer a montré que la valeur moyenne de Cd dans le sang des patients atteints de cancer (3,84 ; IC_{95%} [2,21-6,10]) était significativement plus élevée que celle des témoins (2,28 ; IC_{95%} [1,79-3,45]). D'après cette étude le Cd pourrait être un

facteur de risque du NPC. De plus, des données épidémiologiques récentes indiquent que l'exposition à ce métal toxique dans l'environnement peut être liée aux cancers de la prostate, de la vessie, du pancréas, et des reins ^{(148) (149-151)}.

2.6.5. Cadmium et métallothionéines

Les métallothionéines (MT) sont des protéines de faible poids moléculaire leur appellation est liée à la présence de divers ions métalliques divalents [Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ag, Cd, Hg, Pb] et à la forte teneur en -SH (cystéine) de la protéine -thionine. La MT a été identifiée pour la première fois au niveau du cortex rénal des équidés comme une protéine de liaison au Cd ⁽⁷⁸⁾. La MT des mammifères est constituée de 61 à 68 résidus d'acides aminés, dont 18 à 23 sont des cystéines. C'est une protéine très riche en thiol. On distingue 4 types appelés MT1, MT2, MT3, MT4. MT1 et MT2 sont exprimées pratiquement dans tous les tissus alors MT3 et MT4 sont spécifiques aux tissus. Les groupes -SH de ces protéines peuvent fixer sept cations divalents comme le Zn^{++} et le Cd^{++} , ou 12 ions métalliques monovalents ⁽¹⁵²⁾.

Elles sont localisées dans le cytoplasme des cellules, notamment dans le foie, les reins et l'intestin. Les MT possèdent une forte thermostabilité, une forte résistance à la coagulation thermique et à la précipitation acide. La demi-vie biologique de la métallothionéine varie en fonction de la nature du métal associé, pour la Cd-thionéine, elle est beaucoup plus longue que pour la Zn-thionéine.

Une particularité des MT des mammifères est la liaison d'ions de transition divalents dans des clusters de deux métaux -SH, un M_3S_9 dans le β -domaine N-terminal, et un groupe M_4S_{11} dans le α -domaine C-terminal ⁽¹⁵³⁾.

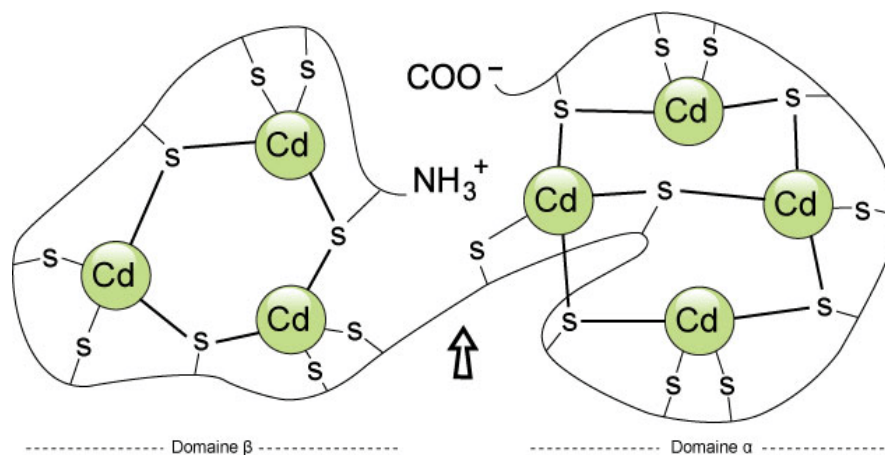


Figure 9. Structure d'une métallothionéine

Sur le plan physique, les MT sont chargées négativement au pH avoisinant 7,5 et 9,5. L'abaissement du pH entraîne une libération des métaux fixés. La liaison SH-métal rend le complexe métal-thionéine selon l'ion métallique associé spécifiquement absorbant à des longueurs d'onde de 230 nm [Zn] et 250 nm (Cd).

Les fonctions physiologiques essentielles des MT sont l'homéostasie des ions métalliques importants comme le Zn et le Cu, la protection contre la cytotoxicité du Cd et d'autres métaux toxiques, et le piégeage des radicaux libres produits lors du stress oxydatif ⁽⁸⁷⁾. Ainsi, les MT peuvent être utilisées comme bio marqueurs d'exposition aux métaux.

Peu importe la voie d'exposition, le Cd est retenu efficacement dans les tissus et reste accumulé le long de la vie. Les reins peuvent contenir jusqu'à 50% de la charge corporelle totale de ce métal. Une fois absorbé, le Cd présent dans le sang est acheminé vers le foie en étant lié à l'albumine, à la transferrine et aux membranes des globules rouges ⁽¹⁵⁴⁾.

2.6.6. L'atteinte rénale

L'organe cible dans l'intoxication chronique au Cd est le rein. En effet des associations entre le taux de Cd urinaire et la mortalité ont été observées chez les résidents des zones polluées par le cadmium au Japon et la Belgique. le taux du Cd sanguin reflète une exposition récente au Cd ; le métal est transporté du foie vers d'autres organes ,y compris le rein ⁽¹⁵⁵⁾.

L'atteinte rénale est caractérisée par une néphropathie tubulaire proximale entraînant une fuite de protéines de faible poids moléculaire (Retinol-Binding Protein RBP, α_1 -microglobuline, β_2 -microglobuline...) non réabsorbées par les cellules tubulaires proximales. On trouve aussi associée, une enzymurie, une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie, et une hyperphosphaturie. La tubulopathie distale survient à un stade plus avancé. Une insuffisance rénale progressive tardive peut s'installer^{(156).(157)}.

Une étude a montré que l'insuffisance rénale terminale est plus répandue dans les zones proches des industries qui rejettent du Cd ⁽¹⁵⁸⁾. Une autre étude a révélé des taux plus élevés de cadmium et de plomb chez les patients souffrants de maladie rénale chronique ⁽¹⁵⁹⁾. Les lésions rénales sont modifiées selon le sexe, l'âge et le tabagisme ⁽¹⁶⁰⁾.

Tableau 8. Facteurs d'exposition au cadmium et le développement de la maladie rénale chronique ⁽⁶⁹⁾.

Source	Itinéraire	Commentaire
Exposition non professionnelle	Alimentaires	Environ 6% de Cd sont absorbés par l'alimentation exemples : riz, mollusques et crustacés
	Santé générale	Ex : statut du fer, diabète
	Tabagisme	30 à 60% du cadmium sont absorbés par inhalation
	Genre	Les femmes ont tendances à accumuler plus du cd que les Hommes
Exposition professionnelle	Age	Potentiel d'exposition au long terme
	Niveau exposé	Particules du cd dans l'air sont facilement absorbées
	Durée d'exposition	Cd peut s'accumuler dans le corps pendant un certain nombre d'années.

2.6.7. L'atteinte hépatique

Après exposition de l'organisme au Cadmium, une accumulation considérable se fait au niveau hépatique, elle entraîne des anomalies qui se traduisent par une augmentation du volume des cellules, de la quantité de glycogène, une nécrose, l'infiltration de cellules et inflammation. Elle cause aussi, une congestion de la veine porte hépatique, l'expansion des sinus hépatiques et une modification de la régulation des plaques hépatiques⁽¹⁶¹⁾.

Le cadmium provoque la dilatation de la veine centrale du lobule, détruit ses parois et augmente la taille des granules de glycogène et des gouttelettes de graisse à l'intérieur de cellules hépatiques⁽¹⁶²⁾. Il engendre l'infiltration de lymphocytes et de cellules neutralisées dans les lobes hépatiques⁽¹⁶³⁾. Le foie exposé au cadmium subit une dégénérescence graisseuse vésiculaire et les hépatocytes se transforment en anneaux⁽¹⁶⁴⁾. À l'intérieur des hépatocytes le cadmium provoque un gonflement du réticulum endoplasmique rugueux et des mitochondries, la chromatine nucléaire se comprime et la production de métallothionéine dans les cellules hépatiques augmente⁽¹⁶⁵⁾.

En 1965 Piscator a montré que le Cd était lié au MT dans le foie d'animaux exposés de façons répétées à de faibles doses de Cd, il a évoqué le rôle protecteur de la MT pour la toxicité des tissus⁽⁸²⁾.

Le Cd affecte aussi la fonction hépatique en perturbant les concentrations sériques des transaminases, de la phosphatase alcaline, des lipides, de bilirubine et, des protéines totales. La quantité de l'albumine, de la globuline et de γ -glutamyl transférase [GGT] diminue et l'expression des gènes qui codent l'inflammation augmente⁽¹⁶⁶⁾.

2.6.8. Les effets sur les testicules

Le cadmium entraîne une hypertrophie des testicules, de l'épididyme et des conduits séminaux ⁽¹⁶⁷⁾. le stress oxydatif augmente provoquant une nécrose des tubules séminaux ⁽¹⁶⁸⁾. en effet, les tubules séminifères se dilatent , les cellules germinales se nécrosent et, la spermatogenèse est freinée ⁽¹⁶⁷⁾. Il existe une relation entre le taux du cadmium dans l'organisme et l'infertilité masculine. Ainsi, le cadmium est très toxique pour le système reproducteur.

2.6.9. L'atteinte pulmonaire

Le tabagisme est la principale source du cadmium qui pénètre dans les poumons, il provoque une destruction et hyperplasie des cellules pulmonaires. Une étude a montré que l'exposition au cadmium mélangé avec de la silice conduit à la destruction des alvéoles et la formation de granules et exfoliation des cellules épithéliales dans les bronches⁽¹⁶⁹⁾.

On note des modifications dans les ratios de cytokines, de certaines interleukines, des enzymes antioxydantes, du facteur de nécrose et des interférons ⁽¹⁷⁰⁾. Le Cd inhibe l'action des cellules phagocytaires en affectant les cytokines sécrétées par celles-ci réduisant ainsi l'immunité pulmonaire⁽¹⁷¹⁾. enfin, la toxicité du Cd peut induire au cancer pulmonaire ⁽¹⁷²⁾.

2.6.10. L'atteinte osseuse

Il est établi depuis longtemps qu'une exposition excessive au Cd peut entraîner la maladie d'itai-itai, survenant après les manifestations rénales et conduit à l'ostéomalacie et/ou l'ostéoporose avec fractures multiples ⁽¹⁷³⁾. Certaines études signalent l'action directe du cadmium sur les ostéoclastes qui provoquent la résorption osseuse, ainsi que sur les ostéoblastes en induisant leur apoptose ⁽¹⁷⁴⁾.

2.6.11. Autres effets

Selon le mode d'exposition au cadmium, 5% du cadmium ingéré est absorbé par le tractus gastro-intestinal sous forme de sel, alors que 90% du cadmium inhalé est absorbé par voie pulmonaire Une forte exposition par inhalation de fumées d'oxyde de cadmium provoque une pneumonie aiguë avec un œdème pulmonaire qui peut être mortel, le cadmium pourrait contribuer aux maladies pulmonaires liées au tabagisme. Le taux de Cd dans le sang même à de faible niveau d'exposition a été impliqué dans l'hypertension artérielle, athérosclérose et à l'altération de la fonction cardiaque, Les personnes vivant dans des zones à fort potentiel d'exposition au cadmium présentent un grand risque de mortalité cardiovasculaire ⁽¹⁷⁵⁾.

3. Monographie des éléments métalliques essentiels (Zinc, cuivre, fer)

Les dommages engendrés par le cadmium proviennent non seulement de l'inactivation de diverses molécules antioxydants mais aussi de l'interférence du métal avec d'autres systèmes impliqués dans la régulation de l'homéostasie de métaux essentiels comme le zinc et le cuivre ⁽¹⁷⁶⁾.

3.1. Le Zinc

Le zinc est un métal de transition, le plus communs de la croûte terrestre ; le corps humain en contient environ 2,5 g de zinc. Il se trouve dans l'air, le sol et l'eau, et il est présent aussi dans tous les aliments comme la viande, le fromage dur, les abats, sont de bonnes sources de zinc. Les céréales, les légumineuses telles que lentilles et graines de soja, les noix, les amandes et les semences contiennent également des quantités notables de zinc. Les légumes, les fruits et les produits à base de farine blanche n'en contiennent par contre très peu de zinc ⁽¹⁷⁷⁾.

3.1.1 Propriétés physicochimiques

Le zinc est un métal blanc bleuté relativement mou qui appartient au groupe IIb du tableau périodique. Le métal réagit facilement avec les composés inorganiques [oxydes, phosphates, sulfates] ainsi qu'avec les composés organiques. Le zinc est le plus soluble dans les solutions faiblement acides, et donc l'ingestion d'aliments acides provenant des conditionnements composés de fer galvanisé peut produire des effets gastro-intestinaux indésirables. Le chlorure de zinc est un sel corrosif hygroscopique irritant au contact des muqueuses humides. Les fumées de ce sel de zinc sont blanches avec une odeur âcre. Le goût métallique dans l'eau distinct se développe à 40 ppm de Zn. L'opacification de l'eau commence lorsque la concentration dans l'eau dépasse 30 ppm Zn. Dans la nature, le zinc n'existe pas à l'état métallique. Il n'est présent qu'à l'état divalent ⁽¹⁷⁸⁾.

3.1.2. Usage et exposition

3.1.2.1. Population professionnelle

La principale utilisation du zinc comme métal est la galvanisation des surfaces métalliques pour éviter la corrosion et la rouille. Ce métal est employé comme matériau de construction, pour la fabrication des jouets et des matériels de cuisine et aussi pour la production des appareils électriques. Certains dérivés organiques (dithiocarbamates) sont des fongicides employés en agriculture ⁽¹⁷⁹⁾.

Les sels de zinc sont utilisés comme un traitement de la maladie de Wilson ⁽¹⁸⁰⁾. Le zinc est aussi indiqué en dermatologie dans la thérapie de l'ulcère cutané, leishmaniose par l'utilisation de sulfate de zinc et dans le traitement de l'acné par l'utilisation du gluconate de zinc ⁽¹⁸¹⁾.

3.1.2.2. Populations extraprofessionnelles

La population générale est exposée au zinc via l'ingestion des aliments contaminée par les composés du zinc, boire de l'eau contaminée ou une boisson qui a été stockée dans des récipients en métal ou qui s'écoule dans des tuyaux recouverts de zinc pour résister à la rouille, ou manger trop de compléments alimentaires contenant du zinc, ou via l'inhalation d'air pollué et aussi par exposition aux produits du tabac ⁽¹⁸²⁾.

3.1.3. Toxicocinétique

3.1.3.1. Absorption

L'absorption respiratoire n'est pas précisément quantifiée, elle dépend probablement de la taille et de la solubilité des particules ⁽¹⁸³⁾. L'absorption digestive du zinc chez une personne ayant un régime alimentaire normal est environ de 20 à 40 % du zinc présent dans l'alimentation. Elle est assurée par le tractus gastro-intestinal se produit principalement dans la deuxième partie du duodénum. La présence d'oligo-éléments [cadmium, cuivre mercure] et de phosphates dans l'alimentation réduit l'absorption du zinc.

Comme d'autres métaux, le zinc induit la production de métallothionéine [une protéine liant les métaux], elle aide à prévenir l'absorption de quantités excessives de zinc. L'absorption cutanée du zinc est limitée ^[5].

3.1.3.2. Distribution

La quantité moyenne de zinc dans le corps d'un adulte est estimée entre 1,4 et 2,3 g. Le zinc sanguin est surtout érythrocytaire [85%], le zinc plasmatique qui représente 2 % du « pool » total se trouve lié en majeure partie à l'albumine, mais aussi à l'alpha 2 macroglobuline, la transferrine, la céruléoplasmine, l'haptoglobine. 2% à 3% du zinc plasmatique est sous forme ionique ou liée à des acides aminés. Le zinc est distribué dans tous les tissus et les principaux réservoirs de zinc sont les muscles et les os. Des concentrations élevées de zinc sont également mesurables au niveau du plexus choroïde, des reins, du foie, des poumons, de la rate et du cerveau, les spermatozoïdes, les ongles et les cheveux ⁽¹⁸⁴⁾. La prostate contient aussi des concentrations relativement élevées de zinc, probablement en rapport avec la présence de la phosphatase acide, qui est zinc-dépendante ⁽¹⁸⁴⁾.

En revanche, les concentrations sériques et urinaires sont faibles. La teneur de la peau en zinc est variable. La liaison du zinc avec la métallothionéine constitue une forme de stockage hépatique ⁽¹⁸⁰⁾.

3.1.3.3. Métabolisme

Le zinc, en tant qu'un élément essentiel, il n'est pas métabolisé, mais il entre dans la structure de nombreux métalloenzymes comme l'anhydrase carbonique, l'ARN polymérase, la superoxyde dismutase, l'alcool déshydrogénase ⁽¹⁸³⁾.

3.1.3.4. Elimination

L'élimination du zinc se fait principalement par l'excrétion fécale [70-80%], le reste est éliminé par les urines et la sueur [15-25%]. L'excrétion fécale est directement proportionnelle à la quantité de administrée, contrairement à l'élimination urinaire L'élimination quotidienne représente en moyenne environ 1 % de la dose absorbée ⁽¹⁸⁵⁾.

3.1.4. Rôle physiologique du Zinc

Cet oligoélément est un cofacteur de plus de 200 métalloenzymes impliquées dans des processus métaboliques ; il est indispensable pour la synthèse protéique, ainsi que pour métabolisme des acides gras insaturés et des prostaglandines. Il agit sur la multiplication cellulaire et à la stabilisation des membranes lipidiques ⁽¹⁸⁶⁾. Le zinc est un puissant antioxydant, il est nécessaire au stockage et à la sécrétion et la stabilisation de l'insuline ; la cicatrisation de plaies et aux défenses immunitaires ⁽¹⁸⁷⁾.

3.1.5. Déficit en zinc

Le déficit en zinc primaire reconnue dans l'acrodermatite entéropathie primitive qu'est un trouble de la résorption et du transport du zinc. Les symptômes cliniques de ce déficit comprennent une diarrhée chronique, une alopecie totale, des lésions cutanées, un retard de cicatrisation des plaies, une dysfonction immunitaire, accompagnées d'un retard de croissance et d'un trouble du développement sexuel. Les carences en zinc secondaires résultent d'un apport insuffisant [une malnutrition, une alimentation riche en céréales], d'une malabsorption, d'une excrétion et de pertes accrues via hémodialyse ou à cause un syndrome néphrotique ⁽¹⁸⁷⁾. elles sont responsables des différentes anomalies comme retard de croissance, des déficiences immunitaires graves ⁽¹⁸⁸⁾.

3.1.6. Effets toxiques du Zinc

3.1.6.1. Toxicité aiguë

L'exposition au zinc dans l'industrie, par inhalation des vapeurs de métal qui entraînant des manifestations pulmonaires, et de la fièvre⁽¹⁸⁹⁾, la consommation d'aliments et d'eau de contenants zingués, sont responsables de nausées, de vomissements, des douleurs abdominales, de la fièvre et des vertiges. Des doses uniques de 225 à 450 mg de zinc induisent des vomissements. Mais de discrets troubles gastro-intestinaux se manifestent déjà à des doses journalières de zinc de l'ordre de 50 à 150 mg⁽¹⁸⁶⁾.

Certains cas plus sévères, tel que l'absorption de 28 g de sulfate de zinc, qui provoque une tachycardie et une hyperglycémie, et dont la mort survint à cause d'une hémorragie pancréatique et d'une atteinte rénale. L'ingestion de 12 g de zinc métal en deux jours a été suivie d'un état léthargique avec céphalée, ataxie et troubles de l'équilibre, sur le plan biologique, il y'a une augmentation des lipases sériques, et de l'amylase après 8 jours. L'ingestion de chlorure de zinc peut entraîner des lésions caustiques sérieuses du tube digestif⁽¹⁸³⁾.

L'inhalation de fumées d'oxyde de zinc est responsable d'un syndrome fébrile, qui s'appelle la fièvre des fondeurs. Il s'agit d'un goût métallique dans la bouche, un malaise général s'installe avec une sensation de soif intense, des céphalées, des myalgies et d'arthralgie. Une toux sèche accompagnée de douleurs thoraciques. 10 à 12 heures après l'exposition, une fièvre importante s'élève à 39-40^(183, 190).

3.1.6.2. Toxicité chronique

L'exposition répétée aux dérivés minéraux du zinc induisent des dermatites, des irritations des muqueuses respiratoires et digestives. L'oxyde de zinc a obstrué les canaux excréteurs des glandes sébacées et elle se manifeste par une éruption papulo-pustuleuse⁽¹⁸⁴⁾.

L'un des effets établis de la toxicité chronique du zinc est que des apports oraux de zinc disproportionnellement élevés par rapport au cuivre sont un facteur de conditionnement pour induire une carence en cuivre qui provoque des complications hématologiques [anémie sidéroplastique] et des manifestations neurologiques résultent d'un déficit en cuivre induit par le zinc. Chez l'homme, des multiples effets indésirables incluent une diminution des enzymes dépendantes du cuivre telles que la superoxyde dismutase, la céruloplasmine et le cytochrome c oxydase, ainsi que des modifications des paramètres immunologiques, du cholestérol et de sa distribution des lipoprotéines⁽¹⁹¹⁾.

3.1.6.3. Traitement

Le traitement des intoxications par le zinc est symptomatique avec utilisation de salicylés d'antihistaminique ⁽¹⁹²⁾.

Utilisation d'un traitement chélateur utilisé pour normaliser les concentrations plasmatiques de zinc [calcium disodium éthylène-diamine-tétra-acétate] ^(182, 193).

3.2. Cuivre

3.2.1. Propriétés physicochimiques

Le cuivre est un métal rouge, brunâtre, malléable, ductile possédant une excellente conductivité électrique et thermique ⁽¹⁹⁴⁾. Ce dernier est l'un des rares métaux qui existe à l'état natifs (sous forme de sulfures, d'oxydes, et de carbonates) mais peu abondant. Exposés à l'eau et à l'air, le cuivre se couvre d'une fine couche de carbonate qui lui donne une teinte verdâtre. Le cuivre présente quatre degrés d'oxydation : Cu (0) : état métallique, Cu [2] : le plus abondant, Cu [1] et [3] : fortement oxydant et peu rencontré ⁽¹⁹⁵⁾.

3.2.2. Usage et exposition

3.2.2.1. Population professionnelle

Le cuivre est très largement utilisé dans les industries : industrie électrique (câbles et files) , industrie chimique [agent de conservation de bois (arséniat de cuivre chromaté) , catalyseurs, pesticides) et dans les secteurs de construction, dans les canalisations (conduites de gaz, plomberie) ⁽¹⁹⁵⁾ .

Ce métal entre dans la production d'une grande variété d'alliages ayant multiples applications parmi lesquels le laiton (Cu-Zn), le bronze (Cu-Sn) et dans la préparation des couleurs dites bronze composés de cuivre et de zinc ⁽¹⁹⁴⁾.

3.2.2.2. Population non professionnellement exposée

Pour la population générale, les principaux apports de cuivre sont alimentaires. Ils sont habituellement, de 1 à 2,5 mg/j. les apports par l'eau de boisson sont très variables car ils dépendent de la nature de la nature des canalisations de d'adduction d'eau et de la robinetterie. Les aliments les plus riches en cuivre sont le chocolat, le café, le thé et le foie de veau (ou de porc, d'agneau, etc.) ⁽¹⁹⁶⁾.

3.2.3. Toxicocinétique

3.2.3.1. Absorption

Pour la voie digestive : l'absorption varie de 11 à 80%. Environ 15% du cuivre est absorbé au niveau de l'estomac⁽¹⁹⁷⁾. C'est un processus saturable [quand la dose augmente, la fraction absorbée diminue] ; elle est réduite par l'ingestion de la vitamine C ou de tout autre réducteur qui transforme les ions cuivriques en ions cuivreux⁽¹⁹⁶⁾. L'absorption, qui se fait sous forme de cuivre ionique ou lié à des acides aminés, a lieu principalement au niveau du duodénum et de l'iléum⁽¹⁹⁵⁾.

3.2.3.2. Métabolisme

Le cuivre est un oligoélément essentiel au métabolisme des êtres vivants, l'ion Cu^{2+} forme de nombreux complexes stables avec des ligands minéraux [les chlorures ou l'ammonium], ou avec des ligands organiques.

Au niveau du foie, le cuivre sous forme ionisée, véhiculé par la métallothionéine se localise initialement dans les hépatocytes, puis la Métallothionéine-Cu se stocke dans les lysosomes [petites vésicules riches en enzymes hydrolysantes opérant en milieu légèrement acide] avant le transfert de cation cuivrique [Cu^{2+}] dans la bile⁽¹⁸³⁾.

3.2.3.3. Elimination

Le cuivre est excrété principalement par la bile, la demie de vie de cuivre alimentaire est de 13-33 jours. La perte du cuivre par la sueur est de 50-100 U μ g/ jr, alors que celle par la voie urinaire est de 10-50 μ g/jr, moins de 3% de l'apport quotidien⁽¹⁹⁵⁾.

3.2.4. Rôle physiologique du cuivre

Oligoélément essentiel qui intervient dans un nombre important de protéines, tant comme élément structural que comme catalyseur de nombreux enzymes comme : la superoxyde-dismutase, le cytochrome c-oxydase⁽¹⁹⁵⁾. Le cuivre entre dans la composition de nombreuses métalloenzymes qui catalysent la biosynthèse de l'hème⁽¹⁹⁸⁾.

Ainsi cet oligoélément est utilisé comme cofacteur par des nombreuses enzymes qui sont impliquées dans la formation des tissus conjonctif ou dans la chaîne respiratoire et dans la synthèse des neurotransmetteurs⁽¹⁸³⁾.

3.2.4.1. Déficit en cuivre

Le déficit peut entraîner une neuropathie, une myélopathie, une anomalie de la calcification des os et une anémie hypochrome non sensible à la supplémentation en fer ⁽¹⁹⁹⁾.

Le traitement repose sur l'apport de gluconate de Cu ou d'orotate de Cu et/ ou par l'ingestion des aliments riches en Cu comme les champignons, le chocolat, le cacao ⁽¹⁹⁷⁾.

3.2.4.2. Toxicité

L'ingestion aigue des sels de cuivre provoque une inflammation sévère du tractus gastro-intestinale ⁽¹⁹⁵⁾. Cette ingestion engendre aussi l'anémie et l'ictère ⁽¹⁸³⁾. A forte dose, le cuivre engendre une cytotoxicité [des hépatocytes, des hématies et des cellules musculaires essentiellement]. Cette cytotoxicité entraîne l'apparition d'un syndrome dysentérique par toxicité directe sur les muqueuses digestives avec des nausées, vomissement vert bleuâtre, diarrhées verdâtres, des douleurs abdominales parfois hémorragie digestive avec hématomèse responsable des troubles hydro électrolytique voire hypovolémie et insuffisance rénale ⁽²⁰⁰⁾.

Le contact des sels et des oxydes de cuivre provoquent une irritation de la peau et des muqueuses, une particule de cuivre intraoculaire provoque une coloration verdâtre de l'œil appelée la chalcose ⁽¹⁹⁶⁾.

L'inhalation de fumées de cuivre provoque une irritation des voies respiratoires supérieures, un gout métallique en bouche, une décoloration de la peau et des cheveux avec un syndrome pseudo grippal similaire à la fièvre des fondeurs de laiton [due aux fumées d'oxyde de cuivre de zinc ⁽¹⁹⁴⁾.

L'exposition prolongée du cuivre produit une dermite [ou gale de cuivre] et des troubles trophiques de la muqueuse nasale avec une coloration verdâtre des dents, des téguments et des phanères. Au niveau oculaire, la pénétration des particules de cuivre dans l'œil est responsable de la cataracte.

L'inhalation des fumées de soudure provoque des irritations des muqueuses respiratoires [rhinite, conjonctivite], ainsi que l'exposition aux aérosols de la bouillie bordelaise [sulfate de cuivre] peut entrainer une atteinte hépatique [fibrose, cirrhose]. Dans la fonderie de cuivre, les travailleurs exposés aux fumées et poussières de cuivre présentent une atteinte rénale ^(195, 196).

L'augmentation du taux de cuivre intracellulaire provoque une augmentation du taux du calcium et un dysfonctionnement du métabolisme du fer, qui est très lié à celui du cuivre,

entraînant une anémie persistante. L'exposition chronique engendre une irritation du tube digestive, un processus inflammatoire [augmentation des protéines C réactive, CRP, une action hémolytique et atteinte du système nerveux central et périphérique (rôle important dans l'évolution des maladies neurodégénératives) ⁽²⁰¹⁾.

Aucune relation n'a été démontrée entre l'exposition au cuivre et la survenue du effets tératogènes, cancérogènes et reprotoxiques ⁽¹⁸³⁾.

3.2.4.3. Traitement

Traitement chélateur : administration d'un chélateur de cuivre comme la pénicillamine, voire du dimercaprol ⁽¹⁹⁵⁾. En cas des projections oculaires ou cutanées, un lavage abondant à l'eau aussi précoce que possible est nécessaire ⁽¹⁹⁶⁾. Le traitement de la fièvre de fondeurs est symptomatique : administration des antihistaminiques, salicylés ⁽¹⁹⁴⁾.

3.3. Fer

3.3.1. Propriétés physicochimiques du fer

Le fer est un métal de transition, le plus courant dans la vie quotidienne constituant 4,7 % en masse de la croûte terrestre. On ne le trouve pas sous l'état métallique à la surface terrestre. Par contre, on trouve les minerais principaux : Fe_2O_3 et Fe_3O_4 . Il existe sous forme pure ou d'alliages, le fer pur est un métal mou blanc argenté. En solution, il présente deux valences principales : le fer ferreux (Fe^{2+}) qui présente une faible couleur verte ; et le fer ferrique [Fe^{3+}] qui possède une couleur rouille caractéristique ⁽²⁰²⁾.

3.3.2. Usage et exposition

Le fer est le métal le plus utilisé dans l'industrie métallurgique [fer industriel, fontes, aciers...]. Les sels minéraux et les oxydes entent dans la composition des médicaments, de semi-conducteurs et des bandes magnétiques, ils sont utilisés comme catalyseurs, herbicides et pigment. Les travailleurs sont fortement exposés au fer dans les secteurs de l'affinage, de l'extraction du fer et dans la profession du soudeur ⁽¹⁹⁶⁾.

Les apports sont principalement d'origine alimentaire pour la population générale, les aliments les plus riches en fer sont les abats [foie, rein], la viande rouge [10 à 20 mg /kg] et le poisson ⁽¹⁹⁶⁾. Le chocolat noir , les céréales pour petit déjeuner et certains végétaux comme les épinards , les lentilles et les haricots sont très riches en fer ⁽²⁰³⁾.

3.3.3. Toxicocinétique du fer

3.3.3.1. Absorption

Le fer alimentaire est absorbé par voie digestive au niveau du duodénum et dans la partie supérieure de l'iléon par un mécanisme de transport active et saturable, de l'ion ferreux (Fe^{2+}) qui est oxydé en ion ferrique (Fe^{3+}) et fixé à la ferritine dans la muqueuse digestive ⁽¹⁹⁶⁾. Cette absorption est de l'ordre de 1 à 2 mg/jr ⁽²⁰⁴⁾.

L'absorption du fer dépend des constituants du bol alimentaire, certaines favorisent l'absorption (comme la vitamine C dans les légumes et les fruits) et d'autres limitent son absorption [le thé, le vin, le café, les fibres alimentaires ⁽²⁰⁵⁾].

En cas d'ingestion massive, le fer provoque des lésions des muqueuses qui entraînent une absorption par diffusion passive ⁽¹⁹⁶⁾.

3.3.3.2. Distribution

Le fer trivalent absorbé est libéré par la ferritine dans le plasma ou il est fixé à la transferrine qui le transporte. La plus grande partie du fer (65%) est incorporée au niveau de l'hémoglobine et de la myoglobine, le reste étant réparti dans le système réticulo-endothélial et stocké sous forme de ferritine ou hémosidérine dans le foie, la rate, la MO et le muscle strié ⁽¹⁹⁶⁾.

3.3.3.3. Métabolisme

Le métabolisme du fer fonctionne comme un circuit fermé, le fer est absorbé par l'intestin et les macrophages stockent et recyclent le fer après phagocytose des globules rouges en fin de vie. Le fer dans la circulation est redistribué grâce à sa protéine de transport [la transferrine] aux tissus cibles (la moelle osseuse érythropoïétiques) ⁽²⁰⁶⁾.

3.3.3.4. Élimination

L'excrétion du fer est faible 1 mg/jr. Elle se fait principalement par voie digestive (70%), mais aussi par les phanères, la peau et les menstruations, l'élimination dans les urines est très faible [inférieure à 10%] ⁽¹⁹⁶⁾.

3.3.4. Rôle physiologique

Le fer est un oligoélément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, Il existe sous deux formes, le fer héminique [95% du fer] qui entre dans la structure de la myoglobine et de l'hémoglobine, et le fer non héminique (fer non lié à l'hème] incluant certains enzymes

[dont les enzymes à centre fer-soufre) et les protéines de transport et de stockage du fer (transferrine et ferritine) ⁽²⁰⁴⁾.

3.3.4.1. Dans la cellule

Le fer est un constituant de plusieurs cytochromes, d'enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale, cofacteur enzymatique [peroxydase, catalase], implication dans la synthèse d'ADN et de l'ARN. Cet oligoélément intervient dans la prolifération, la différenciation, la régulation de l'expression des gènes et un cofacteur qui joue un rôle critique dans le transport de l'oxygène et des électrons ⁽²⁰⁴⁾.

3.3.4.2. Dans le cerveau

Un rôle important dans le développement et le fonctionnement du tissu [surtout pour la mémoire et l'apprentissage] et participe dans le développement des dendrites neuronales et la formation de la myéline ⁽²⁰⁴⁾.

Dans le système nerveux central, le fer joue un rôle de cofacteur dans de nombreux processus métaboliques et de la formation des neurotransmetteurs mono aminergiques ⁽²⁰⁷⁾.

3.3.5. Déficit en fer

Les carences martiales dues d'une malabsorption intestinale du fer (maladie cœliaque, maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)). Elles sont dues aussi aux pertes excessives provenant essentiellement des saignements chroniques, [digestifs ou gynécologiques], et beaucoup plus rarement dues à des saignées répétées [prélèvements pour des examens biologiques] ou volontaires.

Le déficit en fer est la cause la plus fréquente d'anémie. La perte de fer est inévitable chez les patients hémodialysés, principalement en raison de la perte de sang résiduel dans les tubulures d'hémodialyse, les dialyseurs et les prélèvements sanguins. En l'absence de syndrome inflammatoire, le diagnostic repose sur une ferritinémie inférieure à 20 g/l ⁽²⁰⁸⁾.

Les carences d'apport peuvent provenir chez les sujets dialysés traités par l'érythropoïétine [EPO] dont la maladie rénale a touché le tissu produisant l'EPO, et dans les régimes déséquilibrés [comme chez les végétariens et les végétaliens]. Les principaux symptômes de la carence en fer sont l'anémie, pâleur, fatigue et essoufflement avec tachycardie, l'anémie hypochrome microcytaire étant souvent le premier signe d'appel d'une carence martiale ⁽²⁰⁹⁾.

3.3.6. Toxicité de fer

3.3.6.1. Toxicité aiguë

Les intoxications aiguës sont secondaires à l'ingestion de sels ferreux ou ferriques ce sont presque toujours des intoxications médicamenteuses ⁽²⁰⁶⁾.

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë au fer est divisé en quatre phases

Phase 1 : Dans les 6 heures qui suivent l'ingestion, il y a l'apparition des signes corrosifs du fer, présentés par des douleurs abdominales, des vomissements et une diarrhée souvent sanglants, une gastro-entérite hémorragique, un collapsus circulatoire par vasodilatation ou un choc suivi de mort ⁽²¹⁰⁾.

Phase 2 : Cette phase survient au cours de 10 à 14 heures qui suivent l'ingestion, elle est considérée comme une phase de rémission avec amélioration apparente chez le patient. S'il survit dans la phase précédente ⁽²¹¹⁾.

Phase 3 : La phase trois est survenue en cas d'intoxication au fer à forte dose avec un traitement trop tardif, dans laquelle on distingue les symptômes suivants : la fièvre, une hyperleucocytose, une hyperglycémie, une acidose métabolique, des perturbations de la coagulation, des paralysies centrales et périphériques, des convulsions, un coma, une nécrose tubulaire rénale ⁽²¹¹⁾.

Phase 4 : Après 2 à 5 semaines plus tard, il y a une cicatrisation des lésions corrosives dans le tube digestif qui causé une sténose pylorique et intestinale ⁽²¹⁰⁾.

3.3.6.2. Toxicité chronique

L'inhalation à long terme de poussières de fer est provoquée d'une sidérose [une pneumoconiose bénigne], qui manifeste par des opacités pulmonaires réticulonodulaire sans altération de la fonction respiratoire ⁽²⁰⁶⁾. Lors d'une surcharge parentérale en fer, peuvent se manifester par un dépôt dans le système réticulo-endothélial et par des anomalies génétiques comme hémossidérose, hémochromatose ⁽²¹²⁾.

3.3.6.3. Cancérogénicité

L'incidence des cancers broncho-pulmonaires est élevée dans les mines de fer, les aciéries et les fonderies. Le fer lui-même n'en est probablement pas responsable. De même, l'excès de risque de cancers broncho-pulmonaires observé chez les soudeurs dans plusieurs études ne peut être pas dû au fer ⁽²⁰⁶⁾.

3.3.6.4. Traitement

Un lavage gastrique par une solution à 1% de Bicarbonate de sodium, un traitement antidotale [La déféroxamine]. Une réhydratation peut être nécessaire en cas de vomissements importants ⁽²⁰⁶⁾. Une exsanguino-transfusion en cas d'une sidérémie supérieure à 1000ug/dl et l'état du patient continue à se détériorer malgré une chélation et un bon traitement symptomatique ⁽²¹³⁾.

4. Analyse des éléments traces métalliques

4.1. Méthodes de dosage

Plusieurs méthodes sont utilisables pour la détermination des métaux dans les milieux biologiques parmi lesquelles, activation neutronique, fluorescence, chromatographie en phase liquide de haute performance ou en phase gazeuse (spéciation).

Les principales méthodes actuelles reposent sur la spectrométrie atomique : la spectrométrie d'absorption atomique en flamme (SAAF) qu'est une méthode applicable pour les milieux biologiques au calcium, lithium, zinc, cuivre et fer.

La spectrométrie d'absorption en four graphite qu'est sensible et convient à la majorité des éléments. La spectrométrie d'émission optique en plasma induit (ICP-OES) est une méthode en plein essor. La méthode multi-élémentaire, présente un très large domaine de mesures. La spectroscopie de masse plasmatique à couplage inductif (ICP-MS) permet d'obtenir une limite de détection comparable à la spectrométrie d'absorption atomique tout en mélangeant les possibilités multi-élémentaires. Il est principalement utilisé dans le domaine de l'analyse des traces et des ultra traces ⁽²¹⁴⁾.

4.2. Normes

Tableau 9. Les valeurs de zinc dans le milieu biologique ^{(215) (201) (210)}

	Zinc	Cuivre	Fer
Sanguin	<7,27 mg/L	< 1,5 mg/L	-
Plasmatique	< 0,8 mg/L	< 1,7 mg/L	< 0,6 - 1,8 µg/L
Urinaire	< 1.04 mg/L	< 20 µg/L	-

5. Cadmium et Insuffisance rénale chronique

5.1. Introduction

A l'échelle mondiale 10% de la population est atteinte d'une maladie rénale chronique pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique. Cette pathologie est en constante augmentation, en raison du vieillissement de la population et de la recrudescence des maladies chroniques. Près de trois millions de personnes sont concernées en France, dont la moitié d'entre eux ne sont pas diagnostiquées, 85 000 personnes sont en dialyse ou en attente de greffe rénale. Chaque année, 11 000 nouveaux cas d'insuffisance rénale sévère sont diagnostiqués, dont un tiers n'ont pas été pris en charge auparavant.

Les maladies rénales sont de plus en plus reconnues comme un problème de santé publique vue sa prévalence croissante en effet la prévalence mondiale de l'IRC en 2010 était de 10,4% chez les Hommes et de 11,8% chez les femmes. Selon l'étude sur le fardeau mondiale de morbidité 2015 estime qu'en 2010, 1 234 900 décès étaient directement attribuables à l'IRC. L'OMS a signalée que les risques environnementaux pouvant être évitables ont été à l'origine de 12,6 millions de décès dans le monde et de 22 % de la charge mondiale de morbidité en 2012 ⁽²¹⁶⁾.

Selon les résultats du registre Maroc-greffe-dialyse « MAGREDIAL », l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale a été estimée entre 100 et 150 patients par million d'habitants en 2010, c'est-à-dire, plus de 3000 marocains arriveraient chaque année au stade terminal de la MRC⁽²¹⁷⁾.

En Tunisie, à la fin de l'année 2008, l'incidence des hémodialysés était 133 par million d'habitants, alors que la prévalence était de 734 par million d'habitants⁽²¹⁸⁾.

En Algérie, elle compte plus de 3500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui endommagent les reins.

À Tlemcen, 551 individus sont mis en dialyse entre janvier 2011 et décembre 2014 avec une incidence calculée de 137,75 patients/an, l'âge moyen de découverte était de 55 ans avec écart-type de 18 ans, le sex-ratio était de 1,04 hommes pour 1 femme. En France, la prévalence des adultes présentant un ratio albumine/créatinine urinaire supérieur à 3 mg/mmol ou un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73m² est évaluée à 10 %. Le nombre de sujets atteints est estimé à près de trois millions⁽²¹⁹⁾.

Le Cd est un polluant environnemental, issu des produits agricoles et industriels, a de multiples effets nocifs sur la santé humaine, notamment l'insuffisance rénale chronique⁽⁶⁾. Il est directement néphrotoxique et peut induire des lésions tubulaires rénales [polyurie, dysfonctionnement tubulaire généralisé, c'est-à-dire syndrome de Fanconi] et une perte progressive du débit de filtration glomérulaire [DFG]. On pense que l'exposition à long terme au Cd accélère le déclin du DFG lié à l'IRC⁽²²⁰⁾.

Indépendamment de son étiologie, la maladie rénale chronique est définie, par la présence pendant plus de trois mois de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire. Elle est le plus souvent silencieuse pendant plusieurs années⁽²²¹⁻²²³⁾.

L'IRC est la résultante de la perte progressive et irréversible des fonctions des reins, elle est la conséquence directe de la réduction de la masse néphrotique active, qui se traduit biologiquement par une diminution du débit de filtration glomérulaire au-dessous des valeurs normales⁽²²⁴⁾.

5.2. Rôle du rein

Le rein en forme d'haricot au nombre de deux, situés en rétropéritonéale dans la région lombaire supérieure entre la dernière vertèbre thoracique T12 et la troisième vertèbre lombaire L3, le rein droit est légèrement plus bas que le rein gauche, remplit une double fonction : une fonction exocrine et une fonction endocrine.

5.2.1. Fonction endocrine

5.2.1.1. Système rénine- angiotensine- aldostérone

En réponse à une hypovolémie, la rénine est synthétisée par les cellules de l'appareil juxta glomérulaire, cette substance régule le volume extracellulaire et la pression artérielle. C'est une enzyme qui permet le clivage de l'angiotensinogène hépatique en angiotensine 1, cette dernière est clivée par l'enzyme de conversion pour former l'angiotensine 2 qui est un puissant vasoconstricteur qui déclenche la libération de l'aldostérone

Le rein synthétise la rénine, une enzyme du système rénine-angiotensine-aldostérone qui régule les hormones impliquées dans l'hémostase hydro sodée et le contrôle de la pression artérielle⁽²²⁵⁾.

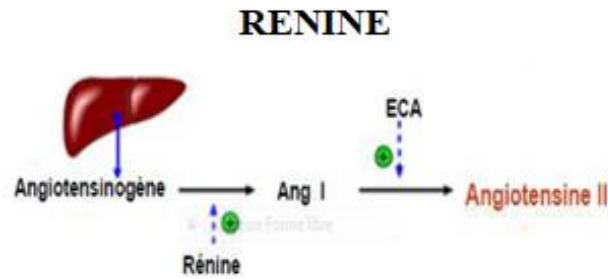


Figure 10. Physiologie du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) ⁽²²⁶⁾.

5.2.1.2. Erythropoïétine (EPO)

Le rein secrète également L'érythropoïétine (EPO) ; une hormone appartenant à la famille des cytokines, dont la synthèse est oxygénodépendante, indispensable à l'érythropoïèse, qui stimule la synthèse et la maturation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse.

Environ 90% de L'EPO est synthétisé par le rein, en réponse à l'hypoxie cellulaire, ce dernier est secrété par les fibroblastes du cortex et de la médullaire externe situés à proximité du capillaire péri tubulaire, cette glycoprotéine produite stimule l'érythropoïèse (la production des érythrocytes dans la moelle osseuse) en initiant la différenciation et la prolifération des précurseurs érythrocytaires en érythrocytes ⁽²²⁷⁾.

5.2.1.3. Vitamine D active et l'homéostasie phosphocalcique

Le rein assure la transformation de la vitamine D en sa forme active Le 1 α , 25-dihydroxy vit D3 ou calcitriol ai niveau de TCP sous l'action d'une hydroxylase, qui permet notamment l'absorption osseuse et intestinale du calcium et de phosphore.

Le rein assure la synthèse de la vitamine D sous forme active ou calcitriol. Au niveau du TCP, le 25-hydroxycholécalférol [caldiol] circulant est hydroxylé en 1- alpha-25 dihydroxycholé -calférol (calcitriol) par l'action de 1-alpha-hydroxylase sous le contrôle de la parathormone PTH. Cette vitamine lipophile est impliquée dans la régulation du métabolisme phosphocalcique [absorption digestive, réabsorption rénale et résorption osseuse].

Le calcitriol est secrété en réponse à l'hypophosphorémie ou à l'augmentation de la PTH, le 1-alpha-25-cholécalférol stimule l'absorption intestinale des phosphores et du calcium, leur utilisation dans la minéralisation du tissu ostéoïde [l'os est un hydroxyapatite, phosphate de calcium] et en retour le calcitriol inhibe la libération de la PTH, assurant un rétrocontrôle

négatif. Au niveau rénal le calcitriol augmente la réabsorption tubulaire du phosphore et diminue celle du calcium, donc il diminue la phosphaturie et augmente la calciurie, à l'inverse de ce que fait la PTH au niveau rénal. Cette hormone est sécrétée par les parathyroïdes suite à une hypocalcémie via un récepteur sensible au calcium [CaSR], la PTH circulante stimule la production rénale du calcitriol, augmente la réabsorption tubulaire du calcium et diminue celle du phosphore au niveau du TCP. Globalement la vitamine D active est hyperphosphorémiante et hypocalcémiante alors que la PTH est hypophosphorémiante et hypercalcémiante ^(228, 229).

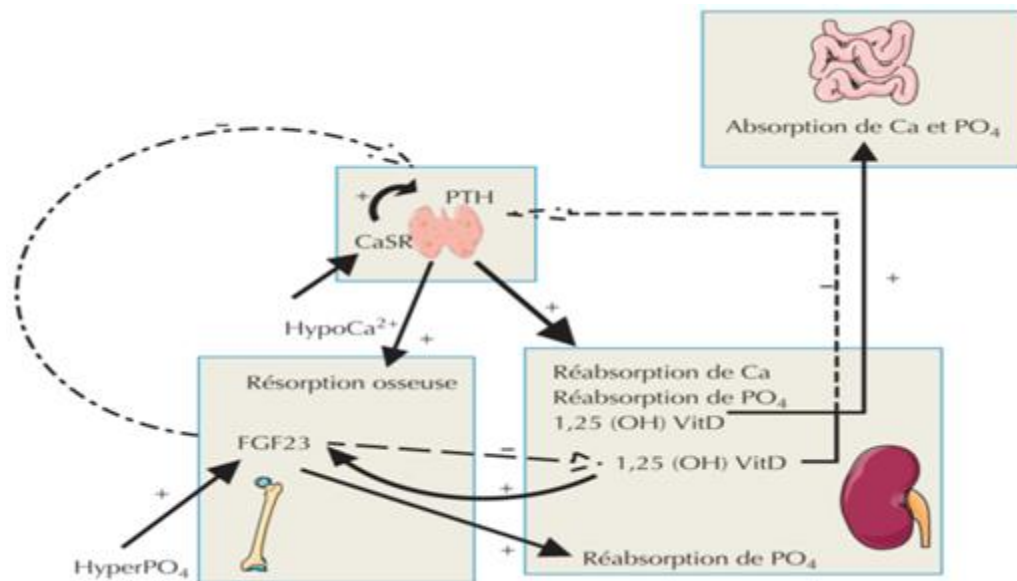


Figure 11. Vitamine D et le métabolisme phosphocalcique⁽²²⁷⁾.

5.2.1.4. Kinines, kallibréines, prostaglandines :

Le système kinine kallibreine est un véritable système à activation et régulation locales dans le rein ⁽²³⁰⁾. D'autres substances d'activité biologique, dont le rein est impliqué dans leur synthèse :

- **Les facteurs de croissance** [HGF/EGF/IGF1] : ils stimulent la croissance et la différenciation des cellules tubulaires.
- **Les kinines** : appartient au système kinine-kallibréine rénale et qui ont des effets vasodilatateurs.
- **Les prostaglandines** : sont principalement produits par les cellules du canal collecteur médullaire et les cellules interstitielles. elles sont soit vasoconstrictrices [thromboxane] soit vasodilatatrices [prostacycline] ⁽²³¹⁾.

L'action de la kallibreine [enzyme produite par les cellules du tube distal] sur son substrat, le kininogène, permet la formation des kinines. Les prostaglandines sont synthétisées dans le rein, dérivent de l'acide arachidonique, sous l'action de la cyclo-oxygénase. Les kinines et les

prostaglandines sont des hormones vasodilatatrices qui participent probablement au maintien du débit de la filtration glomérulaire ⁽²²⁹⁾.

5.2.2. La fonction exocrine du rein

5.2.2.1. Formation de l'urine :

La formation de l'urine se déroule selon trois étapes principales : *la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire.*

Chaque jour il y'a environ 180 litres de sang filtrer au niveau de glomérule et plus précisément au niveau de corpuscule de Malpighi, il en résulte la formation de l'urine primitive.

Au niveau des tubules, l'urine primitive va subir des modifications dans sa composition en réabsorbant certaines substances et en excréant d'autres aboutissant à la formation de l'urine définitive ⁽²²⁷⁾.

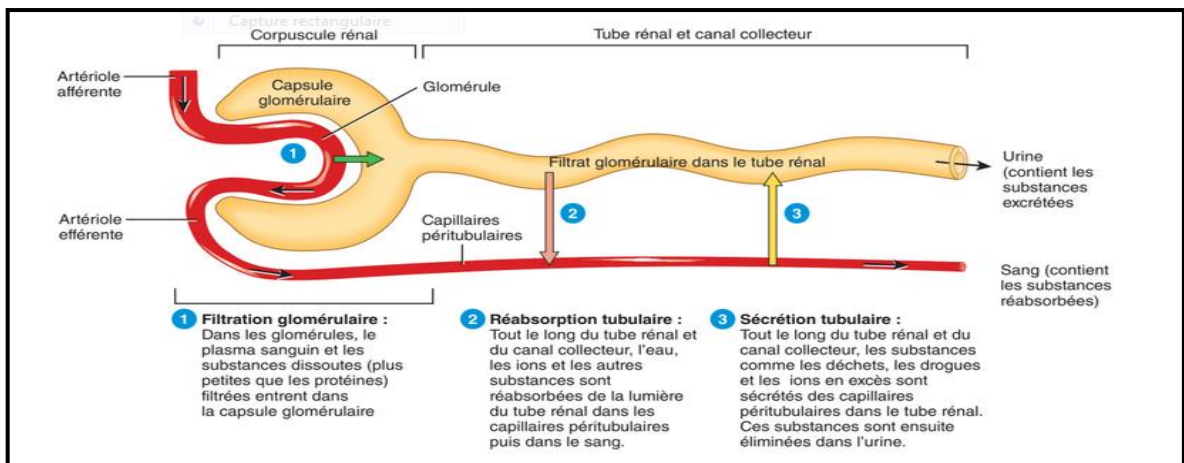
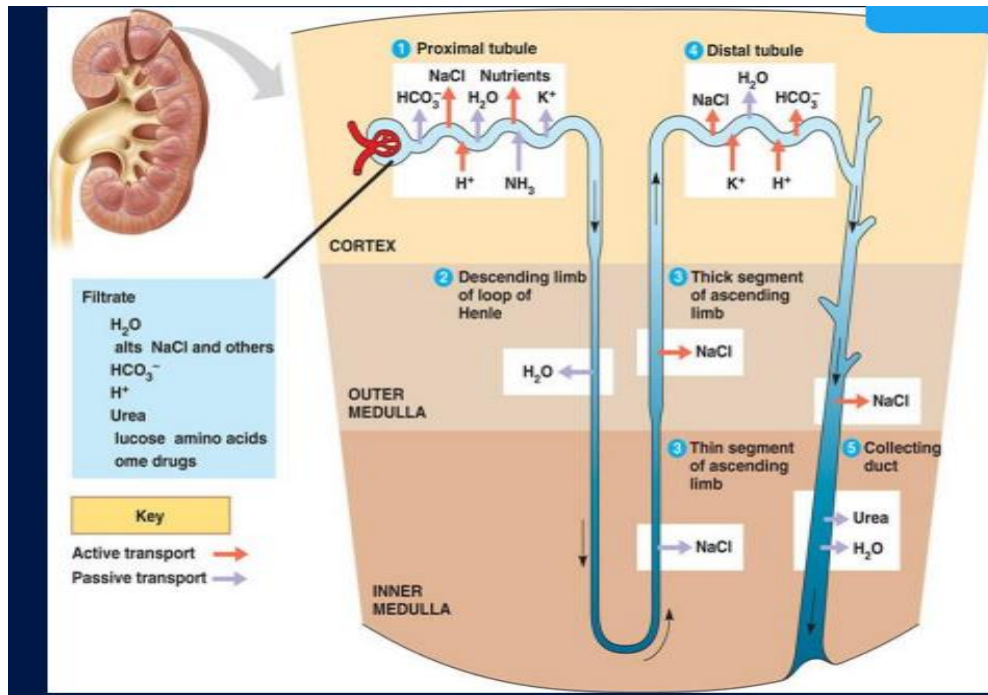


Figure 12. Les processus de la filtration glomérulaire, de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire ⁽²²⁶⁾.



5.2.2.2. Maintien de l'équilibre acido-basique

Afin de maintenir un pH entre 7,38 et 7,42, l'organisme est doté de trois lignes de défense :

- Les systèmes tampons intracellulaires et extracellulaires à action immédiate.
- Les poumons, avec un délai de quelques minutes.
- Du rein, d'action plus lente.

Les reins jouent un rôle primordial dans la régulation de l'équilibre acido-basique. Sa réponse nécessite 24 à 48 heures. Ils assurent l'excrétion des protons [H^+] produits par le métabolisme cellulaire ou apportés par l'alimentation et de reconstituer la masse des tampons.

Cette action se fait selon trois mécanismes :

- Excrétion des ions H^+ sous forme d'acidité titrable (NH_4^+),
- Réabsorption des bicarbonates filtrés,
- et excrétion des ions ammoniacs⁽²²⁷⁾.

5.2.2.3. Maintien de l'équilibre hydroélectrolytique

Chaque jour, il y'a environ 180 litres de plasma filtré par le glomérule, qui serait massivement réabsorbée dans le TCP et la branche descendante de l'anse de Henlé. La réabsorption dans le TC est régulée par l'ADH ⁽¹⁸²⁾.

La réabsorption du Na⁺ et la sécrétion du K⁺, a lieu dans la partie distale de néphron [TCD et TC] sous le contrôle de l'aldostérone, qui fait partie des hormones minéralocorticoïdes secrétée par les glandes corticosurrénales ⁽²²⁵⁾.

L'aldostérone stimule la synthèse et favorise la conductivité d'un canal sodique particulier appelée canal sodique épithalamique. L'entrée importante de sodium augmente le gradient électrochimique cellulaire, favorisant ainsi l'excrétion de potassium ⁽²²⁵⁾.

5.2.2.4. Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Le DFG est un indicateur majeur de bon fonctionnement rénal qui correspond à un volume de liquide filtré au niveau du glomérule par unité de temps, il dépend de deux facteurs (le coefficient de la filtration KF) et (la pression d'ultrafiltration PUF)

$$\text{DFG} = \text{KF} \times \text{PUF} \text{ (229)}$$

Le DFG [ou clairance de la créatinine] est déterminé à partir de la créatininémie en utilisant différentes formules :

➤ **La formule de MDRD** ⁽²³²⁾. (Modification of Diet in Renal Disease)

$\text{DFG} = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ (x 0,742 pour les femmes, x 1,21 si c'est un Afro-américain).

➤ **Equation de CKD-EPI** ⁽²³²⁾. (*Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration*)

$\text{DFGe (ml/min/1,73 m}^2) = 141 \times \min(\text{CR/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{CR/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times 1,018$ [si femme] x 1.159 [si de race noire]

- CR : Créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$
- K : 61.9 (femmes) ou 79.6 (hommes)
- α : -0.329 (femmes) or -0.411 (hommes)
- Min : indique le minimum de CR/k ou 1
- Max : indique le maximum de CR/k ou 1
- Âge : en années

➤ **La formule proposée par Cockcroft et Gault⁽²³²⁾.**

$$\text{Clearance Créatinine [Homme]} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1.23}{2 \times \text{Créatininémie } [\mu\text{mol/L}]}$$

$$\text{Clearance Créatinine [Femme]} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1.04}{2 \times \text{Créatininémie } [\mu\text{mol/L}]}$$

5.3. Impact du cadmium sur le rein

5.3.1. Généralités

L'exposition au cadmium est liée à de nombreux problèmes de santé, tels que le dysfonctionnement hépatique et rénal, les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose⁽²³³⁾

La maladie rénale chronique affecte le filtrage du sang qu'elle assume et les traitements actuels ne visent qu'à ralentir son évolution. Si le quatuor, hypertension, diabète, obésité et maladies auto-immunes, en sont les principaux facteurs de risque, les substances polluantes de notre environnement [métaux lourds, ...] complètent bien ce groupe de tête pour faire de ces atteintes un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale.

Les effets rénaux du cadmium ont été identifiés après le début de son utilisation industrielle, au cours de la première moitié du XXe siècle, chez des travailleurs fortement exposés par voie respiratoire.

5.3.2. Définition de l'IRC

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une réduction de la filtration glomérulaire (FG) causée par la perte permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels, qui se traduit par une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de la créatinine⁽²³⁴⁾.

L'IRC se différencie de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours de laquelle le début de filtration glomérulaire (DFG) est diminué transitoirement « moins de trois mois » et réversiblement⁽²³⁴⁾.

En France, l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) définit IRC comme un DFG inférieur à 60 ml/min par 1.73 m²⁽²³⁴⁾.

Aux Etats-Unis, la terminologie est différente et plus complexe. La National Kidney Foundation ne parle d'insuffisance rénale que lorsque le DFG est inférieur à 15 mL/min par 1,73m². Au-dessus de cette valeur, elle parle de lésions rénales (kidney damage) lorsqu'il

existe des signes de lésions rénales quel que soit le DFG Au cours de l'IRC, les néphrons qui restent fonctionnels surcroissent leur travail pour assurer l'excrétion des substances azotées et maintenir l'homéostasie de l'eau et des électrolytes, mais ce surcroit de travail entraîne la destruction progressive des néphrons fonctionnels.⁽¹⁸⁶⁾ Selon les lignes directives de pratique clinique **KDOQI** pour l'IRC, la maladie rénale chronique est classé aussi en cinq stades en fonction du DFG.

5.3.3. Les troubles biologiques au cours de l'IRC

5.3.3.1. Déchets azotés

L'IRC induit une accumulation de déchets azotés : urée, créatinine, acide urique, par réduction de la filtration.

L'augmentation de la concentration plasmatique en urée provoque la cristallisation de cette molécule, et ensuite elle se dépose sur les membranes biologiques et provoque l'anémie hémolytique. L'acide urique peut également cristalliser dans les membranes biologiques et provoque des crises de goutte.⁽²¹⁹⁾

5.3.3.2. Elimination d'eau

La baisse de filtration est compensée par une diminution de la réabsorption de l'eau et par une résistance du canal collecteur à l'hormone anti diurétique (ADH).

L'excès d'élimination de l'urée osmotiquement active se fait au prix d'une élimination accrue d'eau ; cette polyurie osmotique survient avant l'augmentation de l'urée plasmatique. Elle est le principal mécanisme d'adaptation en cas d'insuffisance rénale .⁽²³⁵⁾

5.3.3.3. Elimination des électrolytes

Sodium : L'équilibre sodé est maintenu par l'augmentation de la quantité de sodium filtrée au niveau des néphrons intacts, et par la diminution de la réabsorption tubulaire.⁽²³⁶⁾

Potassium : Jusqu'à un stade très avancé de l'IRC, une kaliémie normale est maintenue par l'adaptation de la sécrétion tubulaire, une hyperkaliémie peut survenir en cas : la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC], de sartans, de diurétiques épargneurs de potassium ou une acidose métabolique, erreur diététique, un épisode catabolique aigu.⁽²³⁶⁾

Phosphore : La diminution du DFG provoque une augmentation de la phosphorémie compensée pendant longtemps par une élévation de la PTH et donc une diminution de la réabsorption tubulaire distale.⁽²³⁷⁾

Calcium : La diminution de calcitriol et l'hyperphosphatémie et acquisition d'une résistance osseuse à la PTH provoque la diminution précoce et fréquente de calcium.⁽²³⁷⁾

5.3.3.4. Troubles de l'équilibre acidobasique

L'acidose métabolique peut apparaître pour un DFG La rétention acide entraîne également une stimulation de la production d'endothéline et d'aldostérone et contribue ainsi à la progression de l'IRC.⁽²³⁸⁾

5.3.3.5. Troubles endocriniens

L'IRC entraîne un déficit de synthèse de l'érythropoïétine [anémie]; un déficit de synthèse de la vitamine D (complications ostéoarticulaires), une activation du système rénine angiotensine-aldostérone et , une hyperlipidémie.⁽²³⁸⁾

5.3.4. Complications de l'IRC

Vu que les reins assurent de nombreuses fonctions, la défaillance de la fonction rénale entraîne de nombreuses complications :

L'anémie est une manifestation constante en néphrologie, elle est normochrome normocytaire arégénérative. Elle est observée dès que le DFG devient inférieur à 60ml/min/1,73m², et se manifeste par les symptômes suivants : pâleur, asthénie, dyspnée d'effort...⁽²³⁹⁾.

L'hypertension artérielle est l'une des complications les plus délétères de l'IRC, elle contribue à l'accélération du déclin progressif de la fonction rénale, des maladies cardiovasculaires (MCV) et de la mortalité qui y est liée.

Les reins perdent leur capacité à autoréguler le débit et la pression de filtration glomérulaire, ce qui entraîne une hyperfiltration se manifestant par une albuminurie et une protéinurie^(240, 241)

Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC) : Les patients atteints d'IRC développent une hyperphosphatémie et un déficit en vitamine D active. L'ensemble de ces deux processus provoquent une hypocalcémie, entraînant une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire. On distingue plusieurs types de lésions osseuses, qui peuvent s'associer entre eux pour constituer la maladie osseuse rénale (anciennement appelée l'ostéodystrophie rénale)⁽²⁴²⁾.

Troubles de l'équilibre hydroélectrolytiques

L'acidose métabolique : est la résultante de l'altération de l'élimination de la charge acide quotidienne par le rein

L'hyperkaliémie : est l'une des complications les plus redoutables de l'IRC. Elle est favorisée par : l'apport alimentaire, l'acidose métabolique, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les ARA2.⁽²⁴³⁾

5.3.5. Néphrotoxicité induite par le cadmium

5.3.5.1. Toxicodynamique de la toxicité rénale du Cd

L'insuffisance rénale liée au cadmium se manifeste par une polyurie, une protéinurie tubulaire, glycosurie rénale, aminoacidurie, hyperphosphaturie et hypercalciurie.⁽²⁴⁴⁾

Après ingestion ou inhalation, le Cd est transporté de l'appareil digestif ou des poumons vers le plasma sanguin où il se lie à l'albumine et une petite partie est sécrétée dans la bile par le foie.

En plus de l'albumine, une grande quantité de Cd forme un complexe avec la métallothionéine (MT) qui peut facilement être filtrée par le glomérule, puis réabsorbé au niveau du tubule proximal et du tubule distal par endocytose à l'aide du transporteur ZIP8 situé sur la surface apicale des cellules tubulaires rénales.⁽²⁴⁵⁾

Après l'entrée dans la cellule tubulaire, le lysosome brise le complexe pour libérer le Cd qui va perturber l'homéostasie (Ca^{2+}), le gradient électrochimique, en induisant un stress oxydatif, une inflammation cellulaire, et un dysfonctionnement mitochondriale.⁽²⁴⁶⁾

5.3.5.2. Cadmium et progression de l'IRC

À mesure que la fonction rénale décline avec le temps, l'absorption relative et l'excrétion des métaux toxiques peut changer au cours des différents stades de la fonction rénale, en effet l'exposition environnementale à des substances néphrotoxiques particulièrement chez les sujets souffrant d'IRC préexistante, peut contribuer à sa progression⁽²⁴⁷⁾. Une étude écologique a indiqué que le risque d'IRC T augmente à proximité des industries émettrice de Cd⁽²⁴⁸⁾.

Les manifestations précoces de la néphropathie due au cadmium sont celles d'un trouble tubulaire, comprenant une protéinurie tubulaire de bas poids moléculaire (ex : bêta-2-microglobuline, une aminoacidurie et une glycosurie rénale).

Le diagnostic de néphropathie due au cadmium est probable dans les cas suivants :

- Antécédents d'exposition professionnelle au cadmium
- Augmentation des taux urinaires de bêta-2-microglobuline (non décelée par la bandelette de protéines urinaire mais détectée par un dosage radio-immunologique)
- Augmentation des taux de cadmium urinaire ($> 7 \mu\text{g/g}$ de créatinine)⁽²⁴⁹⁾.

6. Principes de dosage par spectrométrie d'absorption atomique

Le dosage du cadmium se fait sur les prélèvements sanguins d'un sujet comme suit :

- Pour s'assurer de la qualité du prélèvement sanguin, différentes règles ont été respecté.
- Pour éviter tout risque de contamination lors du prélèvement.
- Des précautions particulières lors de la désinfection cutanée, lors de l'utilisation du matériel de prélèvement, et lors du choix des types de tubes de prélèvements.

6.1. Les instruments de base :

La spectrométrie d'absorption atomique comporte quatre parties principales [Fig.14]

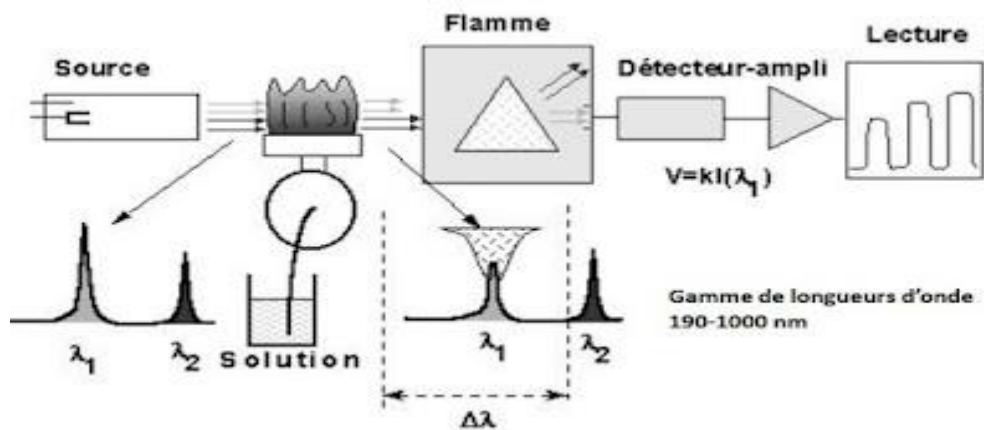


Figure 14. Les instruments de base pour la spectrométrie d'absorption atomique. ⁽²⁵⁰⁾

Le dispositif expérimental utilisé en absorption atomique se compose d'une source : la lampe à cathode creuse, d'un brûleur et un nébuliseur, d'un monochromateur et d'un détecteur relié à un amplificateur et un dispositif d'acquisition

6.2. Source lumineuse

C'est un organe essentiel car la mesure dépend en grand partie de ces caractéristiques. En effet l'intensité émise doit être aussi grande que possible car ce n'est qu'une fois le flux de photons est suffisamment important que la probabilité de rencontre avec un atome est suffisamment grande pour espérer une mesure quantitative ⁽²⁵¹⁾

On utilise en spectrométrie deux types de sources : Lampe à cathode creuse (la plus répandue) Lampe EDL.

6.2.1. Lampe à cathode creuse

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

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

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

6.2.2. La lampe EDL (Electrodeless Discharge Lamp)

Utilisée pour des éléments comme l'aluminium, l'arsenic, le bismuth, le cadmium, le césium, le mercure, le phosphore ou le zinc. Une petite quantité d'un de ces éléments, sous forme de sel, voire de combinaison avec un ou plusieurs autres éléments, est placée dans un bulbe de quartz contenant un gaz inerte. Le bulbe est placé dans un cylindre en céramique entouré par une bobine. Lorsque le courant passe dans la bobine, un champ se crée, ionise le gaz inerte et excite les atomes se trouvant à l'intérieur du bulbe, atomes qui émettent alors leur spectre caractéristique. ⁽²⁵²⁾

6.2.3. Chambre d'absorption

Les cellules d'absorption les plus utilisées en spectrométrie sont la flamme et le four graphite qui sont capables, à partir d'éléments présents en solution, de fournir des atomes libres en proportion suffisante pour utiliser la technique d'absorption ⁽²⁵²⁾

6.2.4. Monochromateur

Le faisceau incident [source émise] est un spectre de raies qui contient : les raies de l'élément à doser et les raies du gaz de remplissage, les raies d'éventuelles impuretés ainsi que les raies de l'atomiseur [flamme] par conséquent, c'est une lumière poly chromatique. Le rôle du monochromateur consiste à éliminer toute la lumière, quelle que soit son origine, ayant une longueur d'onde différente de celle à laquelle on travaille pour avoir un faisceau monochromatique ⁽²⁵²⁾.

6.3. Prétraitement de l'échantillon et minéralisation

Quand on fait appel à l'absorption atomique pour rechercher des éléments à l'état de traces, il est important de tenir compte de la matrice dans laquelle ils sont présents. Il faut suivre des protocoles bien établis pour supprimer les interférences ioniques ou chimiques.

6.3.1. Décontamination du matériel

Pour le dosage des métaux lourds (dans notre cas Cd) on a utilisé des récipients en matière de verre pour éviter toute contamination possible. On a préparé les récipients la veille du prélèvement selon le mode opératoire suivant :

- Lavage de la verrerie à l'aide d'un détergent.
- Rinçage à l'eau de robinet puis à l'eau distillée.
- Trempage de la verrerie dans l'acide nitrique 10% pour une période d'au moins 24h.
- Rinçage à l'eau distillée puis à l'eau ultra pure.

6.3.2. Minéralisation

6.3.2.1. Matériels :

- Portoirs.
- Tubes à vice.
- Micropipette 1000µl.
- Les embouts.
- Pipette graduée 5 ml avec poire.
- Chauffe ballon.
- Tubes secs. Tubes EDTA.
- La hotte de laboratoire de biophysique au niveau de la faculté de médecine Tlemcen

6.3.2.2. Réactifs

- Acide nitrique.
- Acide perchlorique.
- L'eau désionisée [ultra pure]
- Solutions étalons

6.3.3 Minéralisation des échantillons :

Le dosage des éléments en traces métalliques s'effectue sur le sang total qui contient des matières organiques, pour cela la minéralisation de sang est la première étape dans le dosage afin d'éliminer la matière organique gênante réalisée comme suit :

1ml du sang total prélevé du tube EDTA + 3ml [acide nitrique] + 1ml [acide perchlorique]

Le mélange avait été chauffé à 150°C pendant 05 heures jusqu'à évaporation quasi-totale du contenu. Après refroidissement, on a ajouté aux mêmes échantillons la même quantité d'acides on le chauffe à 150° après évaporation on obtient un résidu sec à qui on a ajouté 5 ml d'acide nitrique à 0,25%.

6.3.4. ETALONNAGE

6.4. Dosage des éléments métalliques par AAS :

Après minéralisation des échantillons et calibration de la AAS , on fait passer les échantillons pour la lecture ;le principe de la AAS est comme suit :

Lors du procédé d'absorption atomique l'énergie fournie à l'atome provient d'une source lumineuse appelée lampe à cathode creuse. L'atome dans son état de base absorbe l'énergie lumineuse à une longueur d'onde spécifique et passe à un état d'excitation. Un détecteur mesure la quantité de lumière absorbée et un signal électronique est produit en fonction de l'intensité lumineuse. Ce signal est traité la quantité d'analyte dans l'échantillon est déterminée en fonction de l'absorbance mesurée.

L'échantillon à analyser est aspiré par l'appareil et transformé en aérosol. La flamme atomise ensuite les éléments contenus dans l'aérosol qui passent à travers le faisceau de la lampe à cathode creuse.

La lampe à cathode creuse émet le spectre lumineux spécifique à l'élément analysé. La cathode et l'anode de la lampe sont composées uniquement de l'élément dont le spectre lumineux doit être produit. Un potentiel électrique est appliqué entre l'anode et la cathode, ce qui a pour effet d'ioniser le gaz contenu dans la lampe.

Les ions de gaz vont ensuite entrer en collision avec la cathode, ce qui déloge des atomes métalliques. Ces atomes vont aussi entrer en collision avec les ions de gaz ce qui les fait passer à un état d'excitation. Ils retournent aussitôt à leur état de base ce qui produit l'énergie lumineuse désirée.

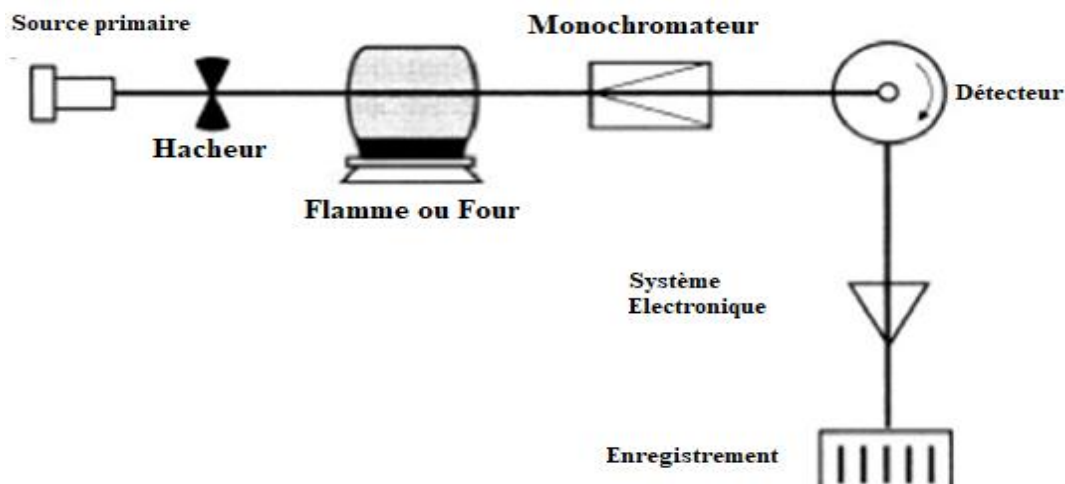


Figure 15. Principe de spectrométrie d'absorption atomique

Après minéralisation des échantillons et calibration de la AAS , on fait passer les échantillons pour la lecture ;le principe de la AAS est comme suit :

Lors du procédé d'absorption atomique l'énergie fournie à l'atome provient d'une source lumineuse appelée lampe à cathode creuse. L'atome dans son état de base absorbe l'énergie lumineuse à une longueur d'onde spécifique et passe à un état d'excitation. Un détecteur mesure la quantité de lumière absorbée et un signal électronique est produit en fonction de l'intensité lumineuse. Ce signal est traité la quantité d'analytes dans l'échantillon est déterminée en fonction de l'absorbance mesurée.

L'échantillon à analyser est aspiré par l'appareil et transformé en aérosol. La flamme atomise ensuite les éléments contenus dans l'aérosol qui passent à travers le faisceau de la lampe à cathode creuse.

La lampe à cathode creuse émet le spectre lumineux spécifique à l'élément analysé. La cathode et l'anode de la lampe sont composées uniquement de l'élément dont le spectre lumineux doit être produit. Un potentiel électrique est appliqué entre l'anode et la cathode, ce qui a pour effet d'ioniser le gaz contenu dans la lampe.

Les ions de gaz vont ensuite entrer en collision avec la cathode, ce qui déloge des atomes métalliques. Ces atomes vont aussi entrer en collision avec les ions de gaz ce qui les fait passer à un état d'excitation. Ils retournent aussitôt à leur état de base ce qui produit l'énergie lumineuse désirée.

II. MATERIEL ET METHODES

1. PROBLEMATIQUE

Le cadmium est un élément extrêmement toxique même à faible concentration ; Il a été classé comme cancérigène du groupe 1, par l'Agence internationale de recherche sur le cancer (*IARC*). Le problème de sa toxicité provient du fait qu'il est fortement retenu dans l'organisme et s'accumule énormément dans les reins. En effet, sa demi-vie est de l'ordre de 10 à 40 ans chez l'homme.

Le cadmium produit une grande variété d'effets aigus et chroniques chez l'homme, en particulier dans les reins entraînant des lésions rénales qui constituent un effet critique sur la santé. Les autres effets de l'exposition au Cd sont des perturbations du métabolisme du calcium, une hyper calciurie et la formation des calculs rénaux.

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

L'IRC est un véritable problème de santé publique. En Algérie, sa prévalence est en constante augmentation. Plus de 4000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Selon la Société Internationale de Néphrologie, les maladies rénales chroniques (MRC) affectent plus de 500 millions de personnes dans le monde, soit 10% de la population mondiale adulte.

L'absorption atomique est l'une des techniques les plus couramment utilisées pour la détermination des éléments de traces de cd dans les matrices biologiques. L'exposition à un faible niveau de cadmium a des effets néfastes chez des sujets présentant une maladie rénale chronique (MRC) ; cependant, les facteurs de risque d'un taux élevé de cadmium dans le sang (BCL) n'ont pas été étudiés dans la MRC ⁽⁶⁾.

Selon les constatations dans la pratique courante, le dosage sanguin de cadmium chez les insuffisants rénaux chroniques et les hémodialysés n'est pas recherchée systématiquement, bien que cette population est plus vulnérable à cette exposition par rapport à la population générale.

Peu de publications scientifiques ont été réalisées à l'échelle locale, régionale et même nationale sur l'évaluation du taux sanguin du cadmium chez les malades atteints d'insuffisance rénale chronique.

Dans notre travail on s'est intéressé au dosage sanguin du Cd par la spectrométrie d'absorption atomique (SAA), chez les IRC, et on a évalué le niveau d'exposition aux éléments traces métalliques (Zn, Cu,) et le dosage du cd et Zn dans l'eau de boisson chez une population de patients souffrant d'IRC de la wilaya de Tlemcen ; Dans ce contexte, on a utilisé la SAA qui est un outil biophysique puissant permettant une analyse physico chimique de solutions biologiques telles que les urines, le sérum et plasma.

Le taux du Cd sanguin des malades atteints d'IRC n'a pas été systématiquement étudié, l'enjeu principal est celui d'une meilleure évaluation de l'état du patient atteint de l'IRC vis-à-vis des métaux lourds en particulier le cadmium au CHU de Tlemcen, en utilisant la technique spectrométrique d'absorption atomique.

Nous proposons dans ce travail, le par dosage sanguin du cadmium chez les insuffisants rénaux chroniques pris en charge au CHU. Tlemcen ainsi, en utilisant la technique spectrométrique d'absorption atomique.

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

Evaluation du taux du cadmium sanguin par SAA chez les malades atteints d'insuffisance rénale chronique au CHU de Tlemcen.

2.2. Objectifs Secondaires

- Evaluer le taux du cadmium dans l'eau de boisson chez les IRC.
- Etudier la corrélation entre le stade de l'IRC et le taux du cd sanguin.
- Evaluation de la variation du taux du zinc et du cuivre par rapport à la cadmiémie chez les IRC.

3. Type d'étude

Etude descriptive, exploratrice observatoire transversale qui s'est déroulée sur une période de trois ans, allant du 01 janvier 2019 jusqu'au 31 Décembre 2021.Elle consiste à la quantification de la teneur sanguine en cadmium chez les insuffisants rénaux chroniques par la SAA.

3.1. Population d'étude

Il s'agit de patients atteints d'une insuffisance rénale chronique à ses différents stades, orientés par différents Etablissements Publics Hospitaliers (EPH) de la Wilaya de Tlemcen ainsi que les centres d'hémodialyse.

3.2. Considérations éthiques

Un consentement verbal et éclairé a été demandé à chaque patient participant à l'étude. Ainsi, La confidentialité des données a été respectée.

3.3. Taille de l'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon a été fait sur le logiciel Med Calc (annexe 1) en prenant compte les paramètres suivants :

- Une moyenne théorique = 0,75
- Un écart-type = 0,53
- Une moyenne observée = 0,65

Pour démontrer en hypothèse nulle : H_0 : Moyenne observée [0,65] = Moyenne théorique (0,75)

Les résultats du calcul montrent un besoin en effectif de l'ordre de 223 patients pour mener notre étude, avec risque α de première espèce = 5% et une puissance β = 0,20. Le nombre 223 était nécessaire. Cependant, nous avons pu réaliser notre étude avec un échantillon plus important de l'ordre de 322 pour diminuer le risque de perte de vue.

3.4. Critères d'inclusion

- Patients atteints d'une IRC confirmée (Clairance < 60 ml/min/1,73m²).
- Hémodialysés
- Agé de 16 ans et plus.

3.5. Critères de non inclusion :

- Patients atteint d'insuffisance rénale aigue.
- Agés de moins de 16 ans.

3.6. Lieu de l'étude

Au niveau du service de Biochimie du laboratoire central du CHU de Tlemcen et au laboratoire de recherche de Toxicologie « Toxicomed » de l'université de Tlemcen

3.7. Recueil des données

Le recueil des données était exhaustif, effectué en prospectif, au fur et à mesure dans le temps. Les données ont été collectées sur un questionnaire (annexe 1), composé de deux parties :

- Données démographiques (Age, sexe, Lieu de résidence, Profession...)
- Données cliniques, et facteurs associés, (consommation d'eau de boisson, Tabagisme, HTA, diabète...)
- Des paramètres biochimiques

3.8. Etude pratique

Les patients ont été recrutés au niveau du service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU Tlemcen et dans différentes polycliniques des communes de la wilaya.

- Après le recueil des données à l'aide d'un questionnaire, des prélèvements sanguins ont été effectués au sein du service de Biochimie. [Voire méthodologie]
- Tous les patients ambulatoires atteints d'IRC ont reçu le diagnostic sur la base de critères biochimiques tels que l'azote uréique du sang et la créatinine sérique.
- Les patients atteints d'IRC ont été classé selon le DFG comme suit : stade1 (IRC légère) pour un DFGe compris entre 60-89 ml/min/1,73 m² ; entre 30-59 stade 2 (IRC modérée), entre 15-29 stade 3 IRC (sévère), et un DFGe < 15 stade 4 (IRC Terminale hémodialysé) pendant au moins 3 mois consécutifs.
- En plus plusieurs paramètres ont été réalisé (Fer, Hb, PTH, B12, B9, phosphore, vitamine D) ayant un rapport direct avec le cadmium et l'IRC.
- Le dosage du cadmium du Zn et cuivre ont été fait sur des prélèvements sanguins sur tube EDTA sang total et les paramètres biochimiques sur tube hépariné.
- Différentes règles ont été respecté pour s'assurer de la qualité du prélèvement, pour éviter tout risque de contamination.

3.9. Analyse statistique des données recueillies :

- L'analyse descriptive et analytique des données ont été effectuées à l'aide des logiciels (SPSS, Graduat Pack for Windows, version 25).
- La validation des données retranscrites sur le questionnaire a été faite sur la base de la consultation des différents documents médicaux du malade.
- Les résultats obtenus incluant les données démographiques, cliniques et dosage des différents paramètres physicochimiques ont été codées soit selon un mode binaire [Oui/Non] soit selon une progression géométrique pour les réponses multiples.
- L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables : par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.
- L'analyse descriptive des variables a été faite par le calcul des fréquences [pour les variables catégorielles], des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion [pour les variables quantitatives] : la moyenne [m], la variance (σ^2), l'écart type [σ] ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC95%) autour de la moyenne, pour le risque $\alpha = 0,05$ pour les variables quantitatives et autour de la fréquence pour les variables qualitatives.

4. Méthodes

Les patients ont été recrutés au niveau du service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU Tlemcen et dans différentes polycliniques des communes de la wilaya. Après le recueil des données à l'aide d'un questionnaire, des prélèvements sanguins ont été effectués au sein du service de Biochimie. Le dosage du cadmium du Zn et cuivre ont été fait sur des prélèvements sanguins sur tube EDTA sang total et les paramètres biochimiques sur tube hépariné.

- Différentes règles ont été respecté pour s'assurer de la qualité du prélèvement, pour éviter tout risque de contamination.

4.1. Appareillages utilisés

- Centrifugeuse



Figure 16. Centrifugeuse HuMax 14K® du service de Biochimie CHU.T

- Autoanalyseurs



Figure 17. Automate SIEMENS Dimension Exl Max ® du laboratoire de Biochimie CHU.T



Figure 18.Automate SIEMENS IMMULITE R 2000 XPI® du laboratoire central - CHU.T



Figure 19. Automate SIEMENS ADVIA 1800 ® du laboratoire central service de Biochimie CHU.T



Figure 20.Automate SIEMENS ADVIA 2120 i ® du laboratoire central service d'hémobiologie CHU.T



Figure 21. A.A.S. Perkin Elmer PinAAcle 900 séries du laboratoire de recherche Toxicomed de la faculté de médecine Tlemcen



Figure 22.A.A.S. Perkin Elmer Analyst 300 du laboratoire N°8 " catalyse et synthèse en chimie organique [LCSCO] " de la faculté des sciences de Tlemcen

4.2. Matériels et réactifs

- Les seringues 10cc
- Chauffe ballon.
- Hotte
- Fioles jaugées.
- Béchers.
- Tubes secs 5ml.
- Grands tubes en verre.
- Tubes d'héparinate de sodium.
- Tubes EDTA.
- Couvert du froid.
- Micropipette réglable [10-100 μ l] et [100-1000ul].
- Embouts.
- Pissettes.
- Bouchons.
- Portoirs.



Figure 23. Micropipette + embout



Figure 24. Pipette graduée 5 ml avec poire.



Figure 25. Chauffe ballon



Figure 26. La hotte du laboratoire de biophysique au niveau de la faculté de médecine Tlemcen.

4.3. Réactifs et produits chimiques

- Solution de cadmium 1000 mg/L.
- Solution de zinc 1000 mg/L.
- Solution de cuivre 1000 mg/L.
- Acide nitrique 94%.
- Acide perchlorique.
- Eau distillée, l'eau ultra pure
- Réactifs pour le dosage des paramètres biochimiques
- Solutions étalons

4.4. Méthodes et principe de dosage

4.4.1. La phase pré-analytique et recueil des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés le matin après un jeûne de huit heures au niveau de la veine du pli du coude. Le volume de sang prélevé est de 10 ml partagé sur 3 tubes :

- 1 tube EDTA pour la numération de formulation sanguine et le dosage des éléments métalliques.
- 1 tube hépariné pour le dosage des paramètres biochimiques.
- 1 tube sec, pour le dosage de la parathormone.

4.4.2. Dosage des paramètres biochimiques

Après recueil des échantillons [Tab.10], on met les tubes dans la centrifugeuse de type Human HuMax 14K® avec une vitesse de 4000 tours par minute pendant une durée suffisante, puis on décante les plasmas [= surnageants dans les tubes héparinés] et les sérums [= surnageants dans les tubes secs] séparément, à l'aide d'une micropipette, dans des godets réactionnels et placés dans l'automate pour le dosage.

Tableau10. Les différents autoanalyseurs et les paramètres correspondants
Les paramètres biologiques dosés pour chaque patient insuffisant rénal chronique

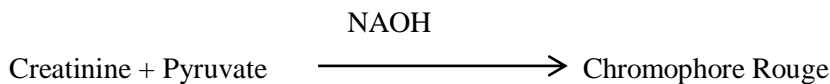
Automate	Paramètres biologiques
SIEMENS ADVIA 1800®	Urée, Créatinine, Calcémie, Phosphorémie, Fer sérique
SIEMENS IMMULITE R 2000 XPI®	Parathormone, Vit B12, Folates
SIEMENS ADVIA 2120i®	Numération de la formule sanguine [NFS]
Automate SIEMENS Dimension EXL®	Vitamine D

Avant tout dosage, les automates doivent être étalonnés en utilisant les différents calibrants spécifiques pour chaque paramètre biochimique fournis dans les kits de tests, , Ensuite le contrôle de la qualité pour s’assurer de la fiabilité des résultats.

4.4.2.1. Dosage de la créatinine sérique

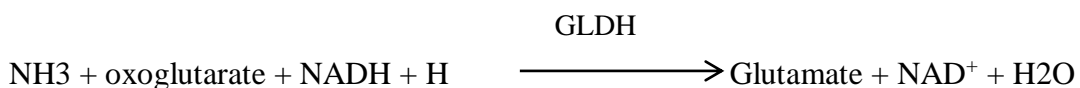
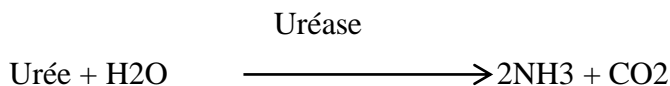
La créatinine sérique a été mesurée en utilisant une méthode de vitesse cinétique de Jaffé avec un analyseur ADVIA 1800 dimensions.

Au cours de la réaction le pyruvate réagit avec la créatinine en milieu alcalin pour former un chromophore rouge, l’augmentation de l’absorbance à 510 nm due à la formation de ce chromophore est directement proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l’échantillon. Elle se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique [510-600 nm].



4.4.2.2. Dosage de l’urée

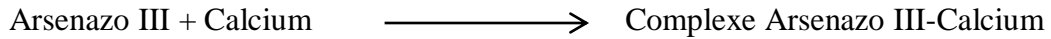
Ce dosage est basé sur une méthode enzymatique, la réaction décrite par Talke et Schubert et optimisée par Tiffany et al qui ont montré que la variation d’absorbance mesurée à 340 nm est directement proportionnelle, à la concentration de l’urée dans l’échantillon, pendant un temps donné.



4.4.2.3. Dosage de la calcémie

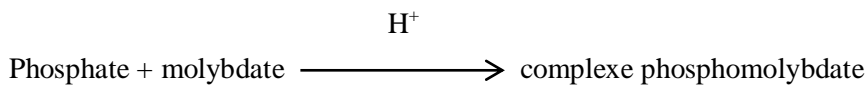
La méthode est basée sur la variation d'absorption à la longueur d'onde du complexe formé par la liaison spécifique de l'Arsenazo III avec le calcium en milieu acide.

Le métallochromogène Arsenazo III forme un complexe coloré bleu-violet, dont l'absorbance mesurée à 650 nm [640-660] est proportionnelle à la concentration de calcium total de l'échantillon.



4.4.2.4. Dosage de phosphatémie

Pour le dosage du Phosphore inorganique [IP] la méthode est basée sur la formation d'un complexe absorbant dans l'UV entre le phosphore et le molybdate.



En milieu acide, les ions phosphate forment avec le molybdate d'ammonium un complexe phospho-molybdique. L'absorbance mesurée à 340 nm est proportionnelle à la concentration de phosphore dans l'échantillon.

4.4.2. 5. Dosage de la parathormone [PTH]

Le dosage repose sur une méthode immunométrique, enzymatique, chimiluminescence en deux étapes in vitro.

La méthode utilise deux anticorps purifiés, un anticorps de capture [fixe, couplé à des billes de polyester] dirigé contre la portion de la PTH [région C-terminale] et un anticorps de révélation [marqué à la phosphatase alcaline] contre la portion de la PTH [région N-terminale].

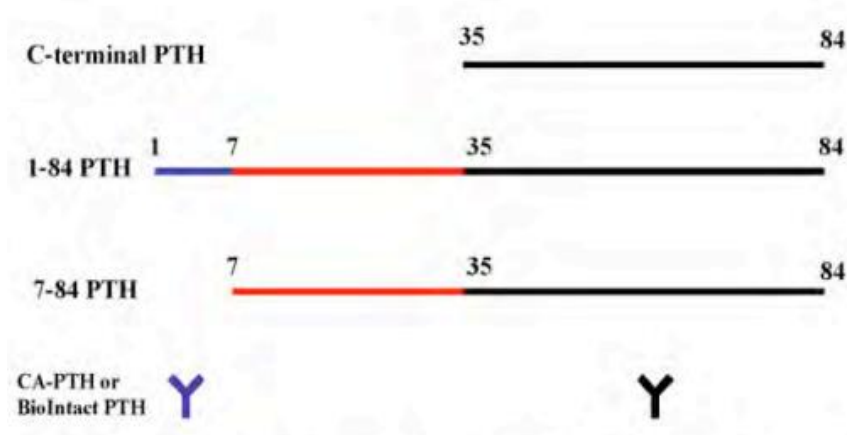


Figure 27. Principe de dosages de parathormone de troisième génération par immunométrie à deux sites.

4.4.2.6. Dosage de la vitamine B 12

C'est une technique par compétition en phase solide avec une révélation par chimiluminescence enzymatique se déroulant en deux étapes :

La première étape consiste à séparer la vitamine B12 de ses protéines « acceptrices » et à la transformer en cyanocobalamine par prétraitement de l'échantillon en milieu alcalin, en présence de dithiothréitol DDT et de cyanure de potassium KCN dans un tube à essai ne contenant aucune bille.

La deuxième étape correspond au dosage immunologique par compétition. Au bout de 30 minutes d'incubation, l'échantillon traité est transféré dans un second tube de réaction contenant une bille de polystyrène revêtue de vitamine B12 et un facteur intrinsèque de porc. Lors des 30 minutes d'incubation suivantes, la vitamine B12 présente dans l'échantillon entre en compétition avec la vitamine B12 fixée sur la bille pour se lier avec le facteur intrinsèque de porc. L'anticorps anti FI de porc marqué à la phosphatase alcaline est ensuite introduit et se lie à n'importe quel FI de porc qui est immobilisé sur la bille revêtue de vitamine B12, au cours des 30 dernières minutes d'incubation. Le conjugué enzymatique non-lié est éliminé par un lavage accompagné de centrifugation. Le substrat chimiluminescent est alors ajouté. La quantité de lumière émise est donc inversement proportionnelle à la concentration de vitamine B12 présente dans l'échantillon.

4.4.2.7. Dosage de l'acide folique

Il s'agit d'un test de chimiluminescence utilisant le principe de compétition en phase liquide avec un ligand marqué et une immobilisation in situ avec une protéine porteuse. La révélation s'effectue au moyen d'un anti-ligand marqué par de la phosphatase alcaline. Elle se déroule en deux temps :

En premier temps, l'échantillon est traité par le dithiothréitol (DTT), puis avec de la soude/ du cyanure de potassium (NaOH/ KCN) dans un tube à essai ne contenant aucune bille. La seconde phase correspond à l'immunodosage proprement dit.

L'échantillon traité est transféré dans un autre tube à réaction contenant une bille de polystyrène revêtue d'anticorps murin anti-protéine porteuse de folate et de protéine porteuse du folate (FBP). Après 30 min d'incubation, l'acide folique libéré entre en compétition avec l'acide folique marqué avec le ligand pour les sites de liaison de la FBP. La bille est lavée et de l'anti-ligand marqué à la phosphatase alcaline (PAL) est ajouté.

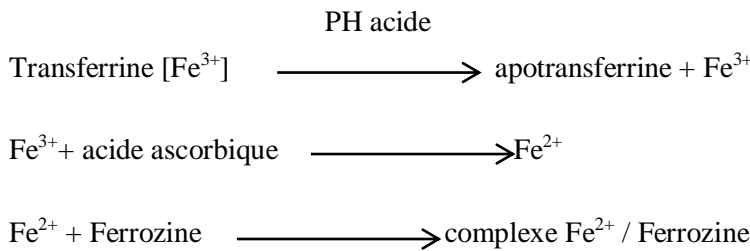
Au bout de la dernière 30 min d'incubation, l'anti-ligand marqué à la phosphatase alcaline se lie au folate marqué avec le ligand qui a réagi avec la bille lors de la première incubation. Le conjugué enzymatique non lié est éliminé par un lavage puis centrifugation.

Le substrat chimiluminescent est enfin ajouté dont, la quantité de lumière émise est inversement proportionnelle à la concentration de l'acide folique présente dans l'échantillon.

4.4.2.8. Dosage du fer sérique

La méthode Iron-2 est basée sur la technique colorimétrique en milieu acide. Cette procédure permet de mesurer le fer directement sans passer par une étape de précipitation protéique et sans risque d'interférence de cuivre endogène. Elle contient des concentrations élevées de chlorhydrate de guanidine et de détergent visant à prévenir le phénomène de précipitation protéique avec les échantillons de plasma et ceux contenant des concentrations élevées de para protéines.

En milieu acide, le fer ferrique est dissocié de la transferrine et réduit simultanément en fer ferreux. Le fer ferreux est ensuite complexé avec la ferrozine [indicateur sensible de la présence de fer] et donne un chromophore coloré dont le pic d'absorption se situe à 571/658 nm.



4.4.3. Dosage des éléments en trace métallique (ETM : Cd, Zn, Cu)

4.4.3.1. Principe de la spectrométrie d'absorption atomique (AAS)

L'appareil est équipé de :

- Un compresseur.
- Une bouteille de gaz acétylène.
- Un ordinateur muni d'un logiciel d'exploitation : WIZAAR.
- Une lampe à cathode creuse au cuivre et au zinc.

La spectrométrie d'absorption atomique est une méthode qualitative et quantitative permet de mesurer les éléments métalliques en solutions, le principe de fonctionnement est comme suit : lorsque les atomes sont éclairés par une source lumineuse convenable, ces derniers absorbent cette énergie lumineuse à une longueur d'onde spécifique, une partie de ces atomes se trouve à l'état excités. Cet état est instable et les atomes retournent immédiatement à leur état fondamental libérant ainsi une énergie lumineuse.

Pour l'analyse d'échantillon un détecteur mesure la quantité de lumière absorbée, et un signal électronique est produit en fonction de l'intensité lumineuse.

Ce signal est traité et la quantité d'éléments métalliques dans l'échantillon est déterminée en fonction de l'absorbance mesurée.

La loi de Boltzmann permet de calculer pour chaque transition le rapport $\frac{N_1}{N_0}$ des atomes qui passe à l'état excité à ceux qui sont restés à l'état fondamental :

$$\frac{N_e}{N_0} = g \cdot \exp \left[-\frac{\Delta E}{kT} \right]$$

Où :

T : température absolue.

G : entier dépend de chaque élément et de ses nombres quantiques.

K : constante de Boltzmann.

ΔE : différence d'énergie entre le niveau excité et le niveau fondamental.

L'appareil d'absorption atomique utilisé dans ce travail est de type Perkin Elmer Analyste 300 dans le but de calculer le taux réel de cuivre dans les catalyseurs, et le taux de lixiviation de cuivre dans la solution au cours des réactions.

Les lampes utilise c'est des lampes HCL (hollow cathode lamps)

Cd wavelength 228.8 nm

Zn wavelength 213.9 nm

Cu wavelength 324.8 nm

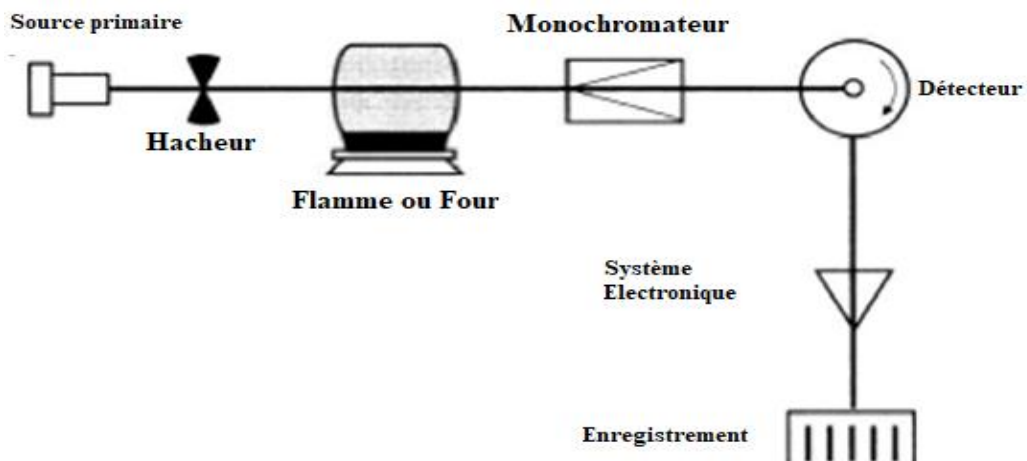


Figure 28. Principe de spectrométrie d'absorption atomique

4.4.3.2. Décontamination du matériel

Pour le dosage des métaux lourds [dans notre cas le Cd, Zn et Cu] on a utilisé des récipients en matière de verre pour éviter toute contamination possible. On a préparé les récipients la veille du prélèvement selon le mode opératoire suivant :

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

4.4.3.3. Prétraitement de l'échantillon et minéralisation

Quand on fait appel à l'absorption atomique pour rechercher des éléments à l'état de traces, il est important de tenir compte de la matrice dans laquelle ils sont présents. Il faut suivre des protocoles bien établis pour supprimer les interférences ioniques ou chimiques.

Le dosage des éléments en traces métalliques s'effectue sur le sang total qui contient des matières organiques, pour cela la minéralisation de sang est la première étape dans le dosage afin d'éliminer la matière organique réalisée comme suit :

1ml du sang total prélevé à partir du tube EDTA + 3ml (acide nitrique) +1ml (acide perchlorique)

Le mélange avait été chauffé à 150°C pendant 05 heures jusqu'à évaporation quasi-totale du contenu. Après refroidissement, on a ajouté aux mêmes échantillons la même quantité d'acides on le chauffe à 150° après évaporation on obtient un résidu sec à qui on a ajouté 5 ml d'acide nitrique à 0,25% (Fig. 29).



Figure 29. Résidu sec après Evaporation et ajout de 5 ml d'acide nitrique à 0,25%



Figure 30. Minéralisation

4.4.4. Réglage des paramètres de l'appareil pour le cadmium

Tableau 11. Paramètres du dosage de Cd

Echantillonnage	Volume de travail Préparation de la gamme étalon	60µl Dilution automatique avec le blanc d'étalonnage
Lampe[8mA]	Longueur d'onde Intensité de travail Intensité de repos Correction du signal Nombre de réplica Temps de mesure	228,8µm 70% 70% Lampe au Deutérium 4 35
Four	Température d'injection Type de la cuvette	40° ELC

4.4.5. Etalonnage

Pour tracer la courbe d'étalonnage du cadmium [annexe 1] nous avons préparé une dilution à partir de la solution mère comme suit. (Tab 12)

Tableau 12. Données pour tracer la courbe d'étalonnage du cadmium

Concentrations [ppb]	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1
Absorbance	0,0035	0,1035	0,1894	0,2272	0,3588	0,4238
Volume d'échantillon (µl)	60	-	-	-	-	-

- Pour le Zinc, et le Cuivre, Nous avons préparé une gamme de dilution (Tab. 13) de volume 10 ml pour chaque tube à partir d'une solution mère 1000 mg/l. (Tab. 13).

Tableau 13. Paramètres de dilution

Concentration solutions filles [mg/l]	0	0.5	1	2	5	10	20
Volume solution mère prélevé [ml]	0	0.005	0.01	0.02	0.05	0.1	0.2
Volume eau distillé ajouté [ml]	10	9.995	9.99	9.98	9.95	0.9	0.8

4.4.6. Phase post-analytique

L'interprétation des résultats a été effectuée par rapport aux valeurs de référence regroupées dans le tableau suivant

Tableau 14. Les valeurs de référence des paramètres biologiques

Paramètres	Valeurs de références	unités
Urémie	0,15-0,5	g/l
Créatininémie	0,55-1,30	mg/dl
Fer sérique	50-170	µg/dl
Hémoglobine sérique	12-18	g/dl
Calcémie	85-101	mg/dl
Phosphatémie	2,5-4,9	mg/dl
Parathormone	150-300	pg/dl
Vitamine D	30-100	ng/ml
Vitamine B12	193-982	pg/ml
Acide folique	1-24	ng/ml
Zincémie	10-15	mg/l
Cuprémie	0,7-1,5	mg/l

III. Résultats

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de fréquences absolues [n = effectif] et fréquences relatives (%).

Les variables quantitatives sont exprimées sous formes de moyennes (m) \pm l'écart-type (ET) et valeurs extrêmes (minimum et maximum).

Les Odds Ratio (OR) sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %, ainsi que leur test de significativité. Pour l'ensemble des tests statistiques, nous retiendrons un seuil de signification de 5%.

1.1. Données démographiques

1.1.1. Nombre de cas

Sur trois ans, 322 patients atteints d'une IRC, soit un nombre annuel moyen de 107 cas d'IRC, parvenus des différentes daïras et communes de la Wilaya de Tlemcen.

1.1.2. Sexe

Tableau 15. Répartition des cas d'IRC selon le sexe
CHU Tlemcen ; 2019- 2021

Sexe	Effectif [n]	Pourcentage [%]
Femme	168	52
Homme	154	48
Total	322	100

Une légère prédominance féminine a été notée, avec un sex-ratio de 0,92.

1.1.3. Age

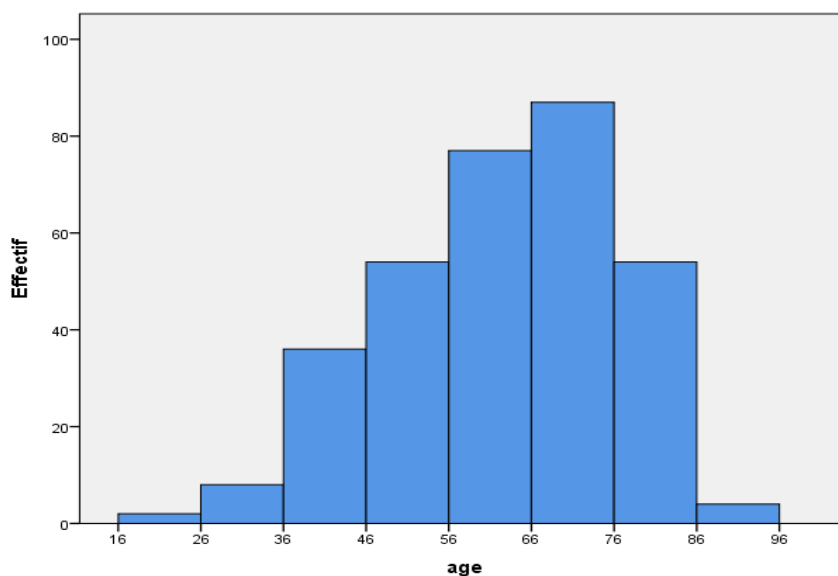


Figure 31. Répartition de la population d'étude en pourcentage et par tranches d'âges

La moyenne d'âge de notre série est de 62,18 ans \pm 0,78 avec des extrêmes allant de 19 à 87 ans. Les fréquences d'IRC les plus élevées [50%] se situent entre 55 et 75 ans alors que seulement 3,2% était âgés entre 16 et 36 ans.

1.1.4. Age et sexe

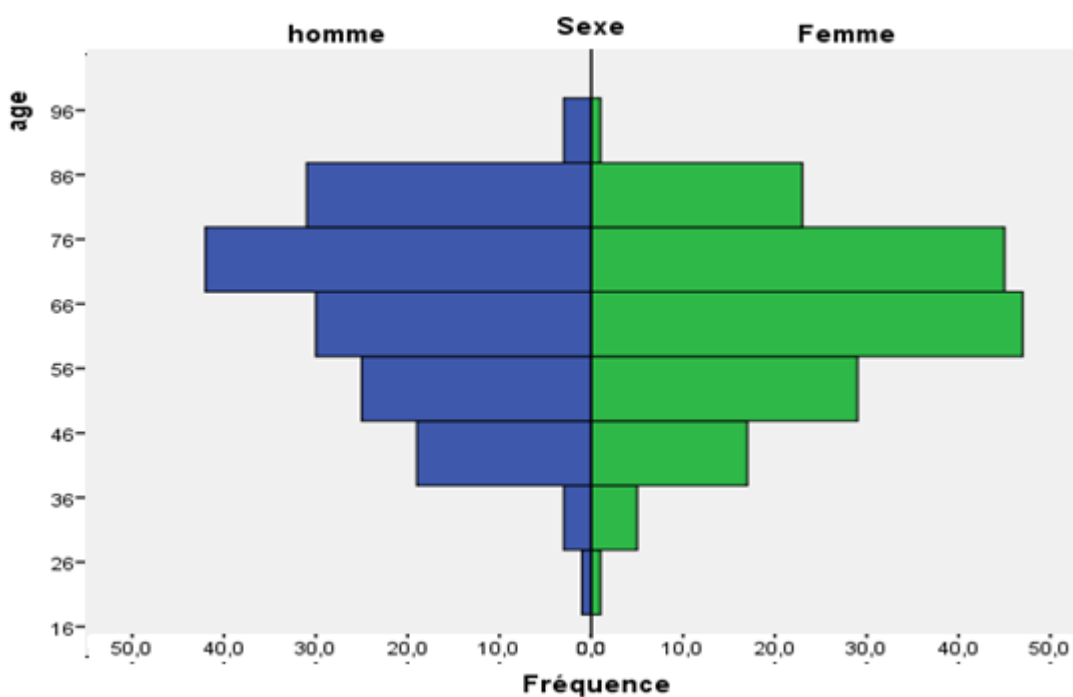


Figure 32. Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âge et du sexe

Dans notre série 28,60% des cas sont représentés par des femmes âgées entre 56 et 76 ans

1.1.5. Fréquence selon le stade de l'IRC

Tableau 16. Fréquence selon le stade de l'IRC

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Légère	42	13,0	13,0
	Modérée	93	28,9	41,9
	Sévère	37	11,5	53,4
	Terminale	150	46,6	100,0
Total	322	100,0	100,0	

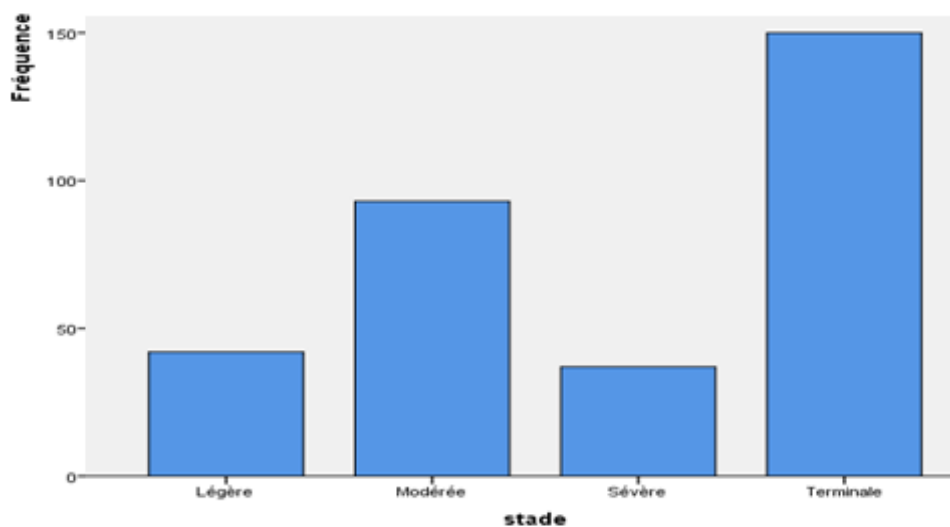


Figure 33. Fréquence en pourcentage des stades de sévérité de l'IRC

Dans notre population nous avons constaté **13%** des patients atteints **d'IRC légère**, **28,9%** avec une IRC **modérée**, **11,5%** avec une IRC **sévère** et, **46,6%** avec une IRC **terminale (hémodialysé)**.

1.1.6. Stade de l'IRC et Sexe

Tableau 17. Répartition de l'insuffisance rénale, en fonction du stade et du Sexe

		Sexe		Total
		Homme	Femme	
Légère	Effectif	22	20	42
	% dans Sexe	14,3%	11,9%	13,0%
Modérée	Effectif	39	54	93
	% dans Sexe	25,3%	32,1%	28,9%
Sévère	Effectif	12	25	37
	% dans Sexe	7,8%	14,9%	11,5%
Terminale	Effectif	81	69	150
	% dans Sexe	52,6%	41,1%	46,6%
Total	Effectif	154	168	322
	% dans Sexe	100,0%	100,0%	100,0%

Il n'y a pas de différence entre les hommes et les femmes pour chaque stade de l'IRC

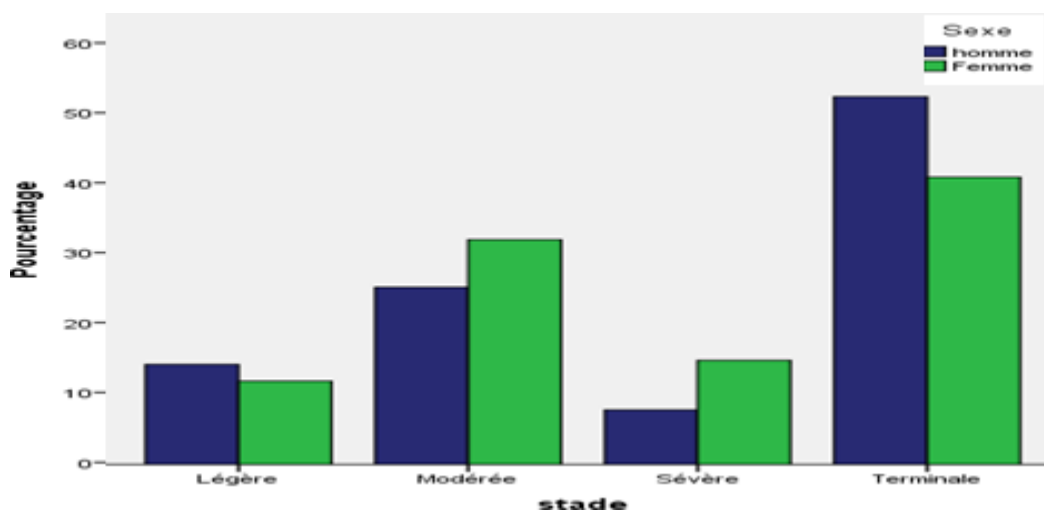
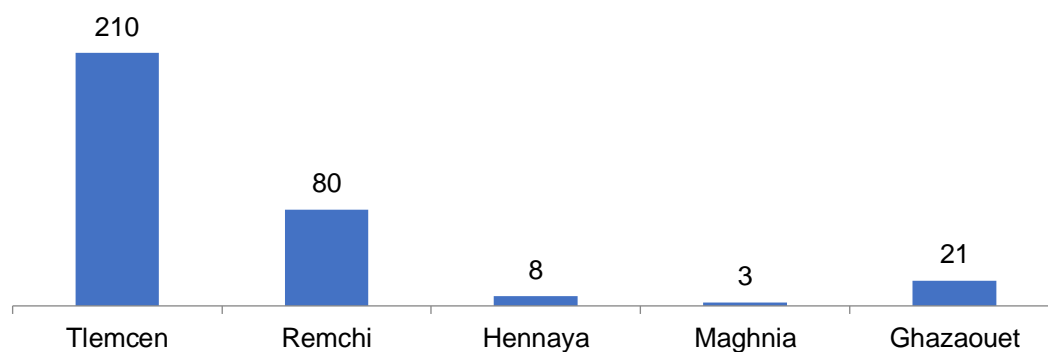
**Figure 34.** Répartition en pourcentage des stades de l'insuffisance rénale

Tableau 18. Récapitulatif caractéristiques générales de la population

Effectif	322		
Sexe	Femmes	Hommes	Total P
Age [ans]	61,68±13,3	62,70±14,5	62,18±13,8 0 ,78
Stade de l'IRC			
Stade 1[légère]	20 [11,9%]	22[14,3%]	42[13%]
Stade 2[modérée]	54[32,1%]	39[25,3%]	93[28,9%]
Stade 3[sévère]	25[14,9%]	12[7,8%]	37[11,5%]
Stade 4 [terminale]	69[41,1%]	81[52,6%]	150[46,6%]
Fumeurs	00%	67	67
Non-fumeurs	168	87	255
Total	168[52%]	154[48%]	322[100%]

1.1.7. Lieu de résidence

**Figure 35.** Répartition de la population de l'étude selon le lieu de résidence

Le recrutement des patients a enregistré le plus grand nombre au niveau de la commune de Tlemcen avec une fréquence de 65,2%

Tableau 19. Origine des patients selon la commune

Adresse	Effectif	Pourcentage
Tlemcen	210	65,2
Remchi	80	24,8
Hennaya	8	2,5
Maghnia	3	0,9
Ghazaouet	21	6,5
Total	322	100

1.1.8. Répartition de la population selon le tabagisme et le stade de l'IRC

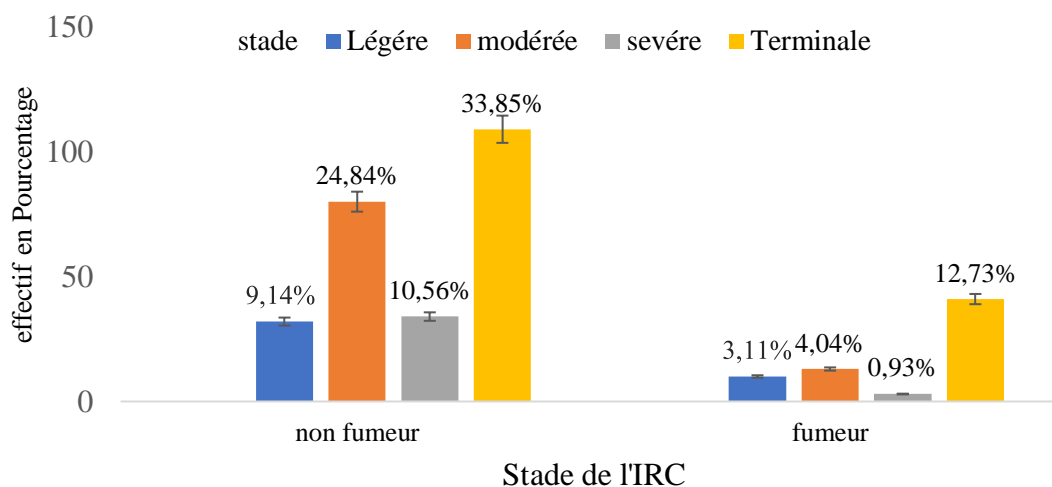


Figure 36. Pourcentage de fumeurs par stade de l'IRC

1.1.9. Répartition de la population selon l'étiologie

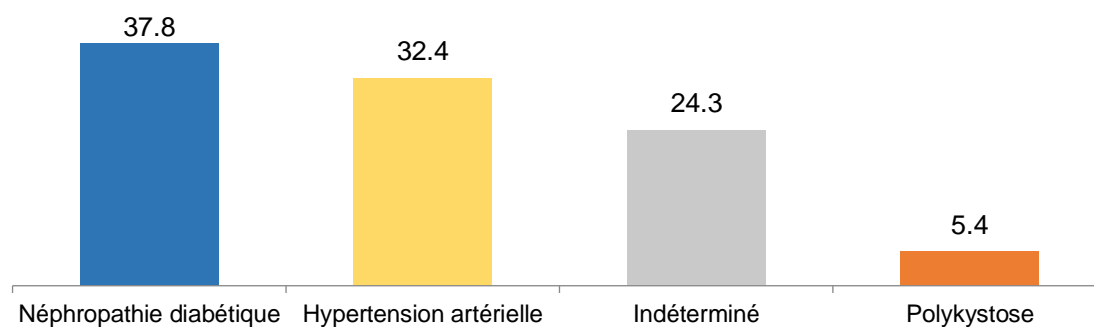


Figure 37. Répartition de la population selon l'étiologie

1.1.10. Répartition de la population selon la consommation de l'eau de boisson

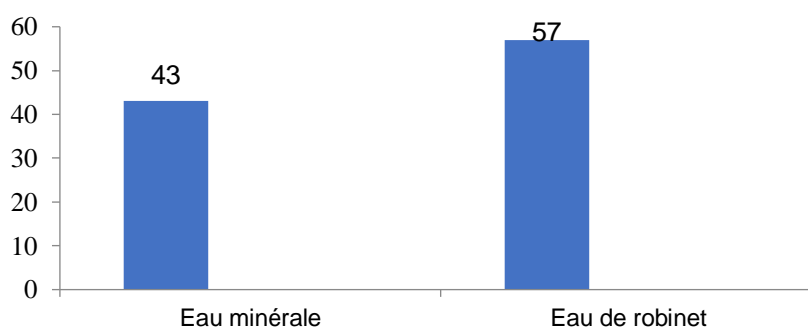


Figure 38. Répartition de la population selon la consommation de l'eau de boisson

On a constaté que plus de la moitié de la population consomment de l'eau de robinet, et 43% prennent de l'eau minérale.

1.2. Bilans biologiques

1.2.1. Taux de l'urée dans le sang

Tableau 20. Moyennes et intervalles de confiance de paramètres mesurés

Paramètres	Moyenne	Ecart-type	IC 95%
Urée (g/l)	1,34	1,02	1,22 - 1,45
Créatininémie (mg/dl)	4,73	3,86	4,31 - 5,1
Clearance à la créatinine (ml/min/1,73m²)	32,11	38,47	27,87 - 36,36
Calcémie (mg/dl)	87,99	18,67	85,93 - 90,05
Phosphorémie (mg/dl)	3,83	1,48	3,67 - 3,99

La moyenne de l'urée sanguin de notre série est de 1,34 ; Le taux moyen de la créatininémie est de 4,73 ; La moyenne de la clairance est de 32,11918 ml/min/1,73m² ; Le débit de filtration glomérulaire a été estimé à partir de la créatinine plasmatique selon la formule MDRD (ml/min/1.73 m²) ; La moyenne de la calcémie de notre population est de 87,99 ; La moyenne du phosphore dans le sang de notre population est de 3,83.

1.2.2. Valeurs moyennes mesurées des paramètres para cliniques

Tableau 21. Valeurs moyennes et intervalles de confiance d'autres paramètres

Paramètres	Moyenne	Ecart-type	IC 95%
PTH (pg/dl)	361,68	335,95	324,62 - 398,75
Vitamine D (ng/ml)	35,21	23,61	32,60 - 37,81
Vitamine B9 (ng/ml)	8,96	8,80	7,98 - 9,93
Vitamine B12 (pg/ml)	308,88	231,34	283,36 - 334,41
Fer sérique (µg/dl)	60,55	22,67	58,04 - 63,05
Hémoglobine (g/dl)	11,18	1,72	10,99 - 11,37
Cadmium sanguin (ppb)	0,53	0,33	0,49 - 0,56

La moyenne de la PTH est de 361,68 ; La moyenne de la vitamine D chez nos patients était de 35,21 ± 23, 61 ng/ml, avec un minimum de 3,5 ng/ml. ; Le taux sanguin en vitamine B9 de la population étudiée était compris entre 1,94 et 135,00 ng/ml. ; Le taux moyen du fer sérique était de 60,55 (µg/dl).

Le taux moyen de l'hémoglobine sérique de notre série est de 11,187±1,72 g/dl ; Le taux moyen du cadmium dans le sang dans notre série est de 0,529 ppb.

1.2.3. Moyenne du cadmium en fonction des tranches d'âge

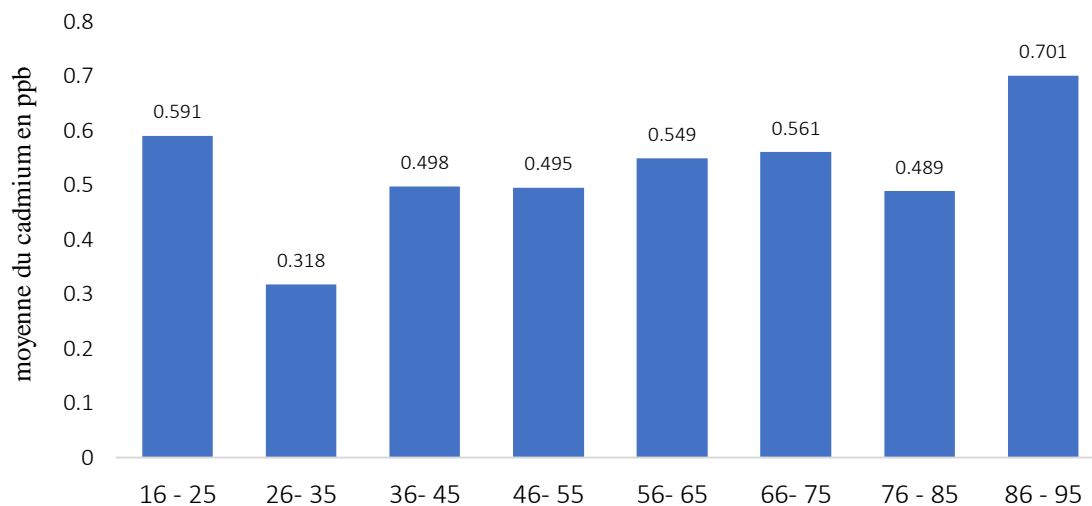


Figure 39. Moyenne du cadmium par classe d'âge

On remarque il n'y'a pas de différence significative entre le taux de Cd selon les différentes tranches d'âge.

Tableau 22. Valeurs moyennes du cadmium selon les tranches d'âge

Tranche d'âge (Année)	N	Moyenne	Ecart type	Erreur standard
16 - 25	2	0,591	0 ,330	
26-35	8	0,318	0,337	0,119
36-45	36	0,498	0,316	0,052
46-55	54	0,495	0,325	0,044
56-65	77	0,549	0,343	0,039
66-75	87	0,561	0,320	0,034
76-85	54	0,489	0,332	0,045
86-95	4	0,701	0,401	0,200
Total	320	0,523	0,330	0,018

De ce fait on a partagé la population, selon les sujets âgés plus de 65 ans et moins de 65 ans.

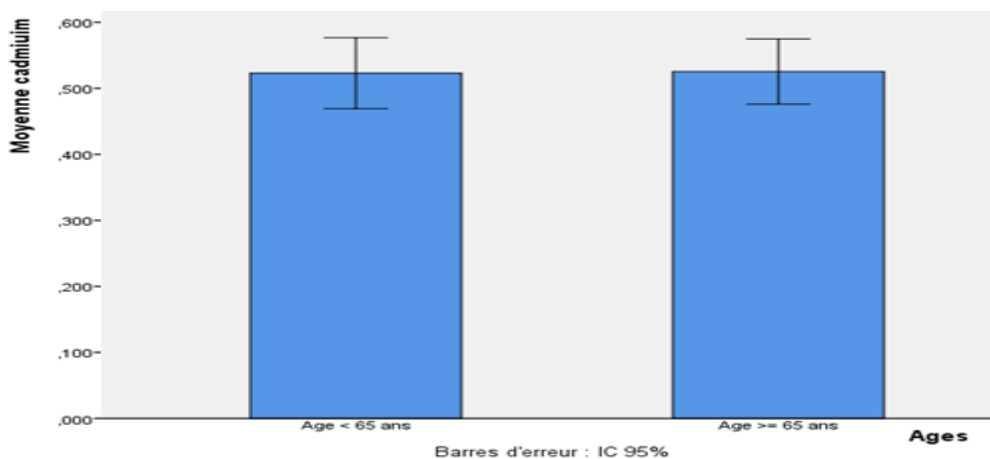


Figure 40. Taux moyen du cadmium selon les tranches d'âge

Le taux du cadmium n'est pas influencé par l'âge $P=0,94$

1.2.4. Taux du cadmium en fonction du lieu de résidence

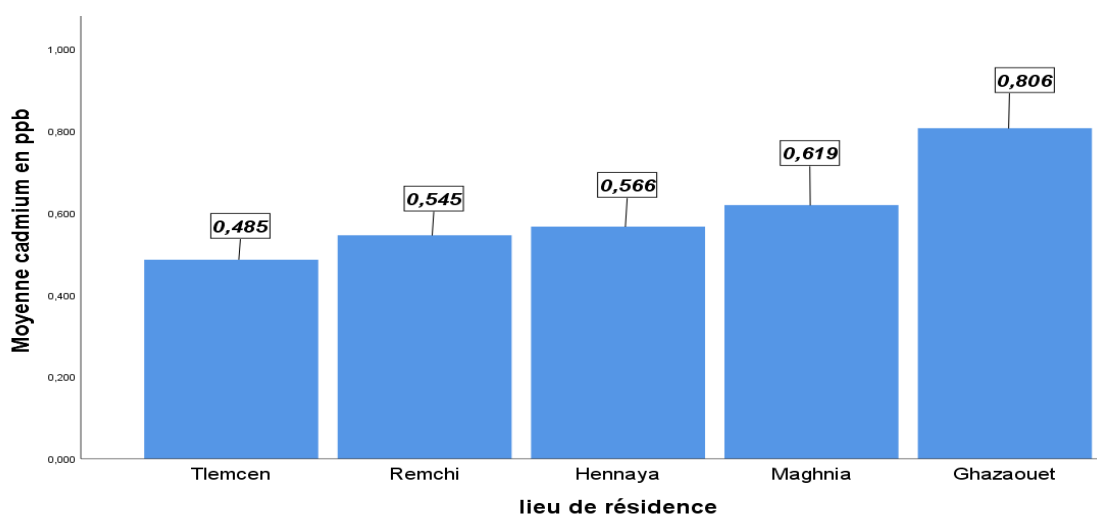


Figure 41. Moyenne du cadmium en fonction du lieu de résidence

On note que le taux du cadmium est nettement plus élevé chez les patients résidents à Ghazaouet avec une moyenne de 0,8 que chez les patients qui habitent à Tlemcen avec une moyenne de 0,48.

Une différence significative a été retrouvée chez les patients résidents au niveau des différentes communes de Tlemcen par rapport à ceux localisés au niveau Tlemcen ville ($p=0,002$).

Cependant les populations ne sont pas homogènes selon le stade de l'IRC, nous avons ainsi comparé les populations en IRCT dialysés séparément du fait que le taux moyen du Cd était le plus important par rapport aux différents stades de l'IRC.

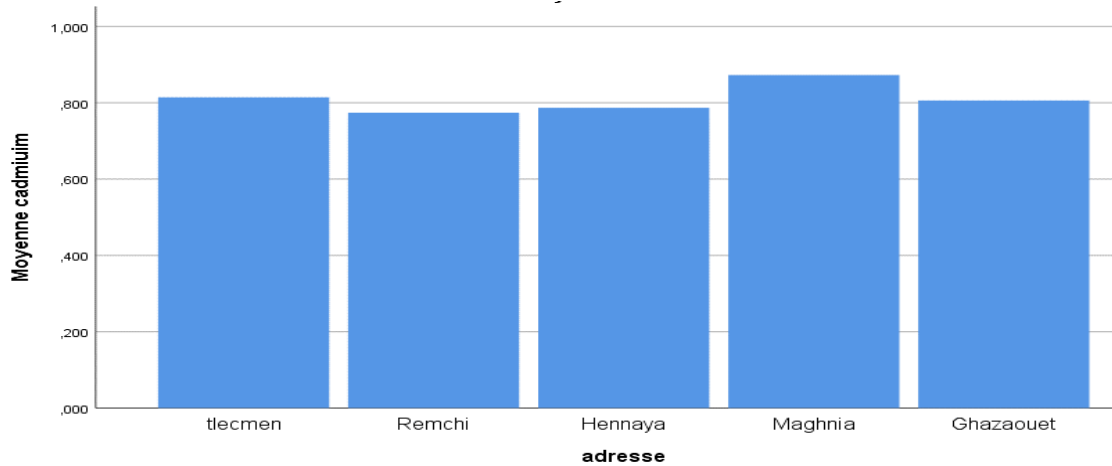


Figure 42. Moyenne du cadmium selon le lieu de résidence des dialysés

On constate qu'il n'y'a pas de différence du taux de Cd chez les dialysés dans les différentes daïras.

Tableau 23. Moyenne du cadmium selon le lieu de résidence des dialysés

Adresse	Effectif dialysés	Moyenne cadmium	Ecart type	IC 95%
Tlemcen	90	0,81	0,11	0,43 - 1,03
Remchi	33	0,77	0,16	0,21 - 0,98
Hennaya	4	0,78	0,04	0,75 - 0,82
Maghnia	2	0,87	0,01	0,86 - 0,88
Ghazaouet	21	0,80	0,08	0,60 - 0,94

1.2.5. Taux du Zn en fonction du Cd

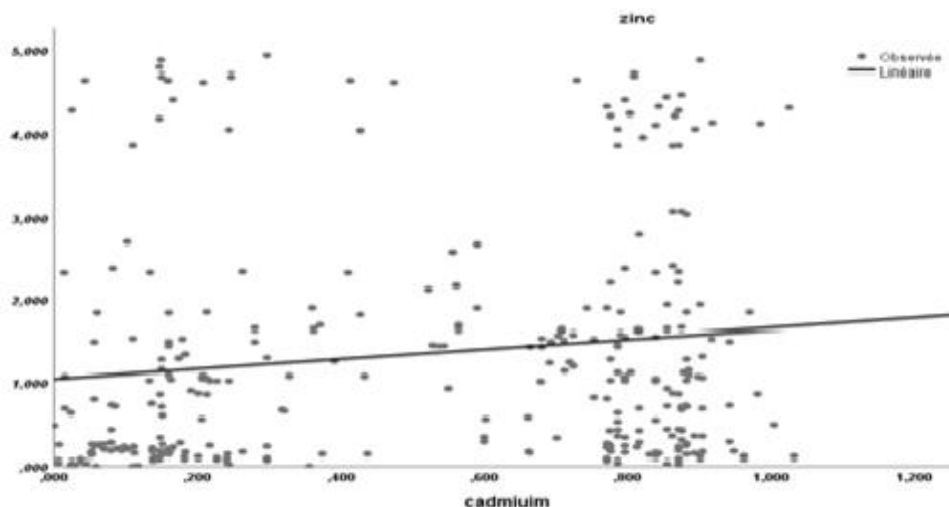


Figure 43. Taux du Zn en fonction du taux de Cd

La corrélation est significative [R positif] au niveau 0,01 [bilatéral]

1.2.6. Cadmium et hémoglobine

Pas de relation entre le taux de la cadmiémie et de l'hémoglobine

1.2.7. Cadmium et fer sérique

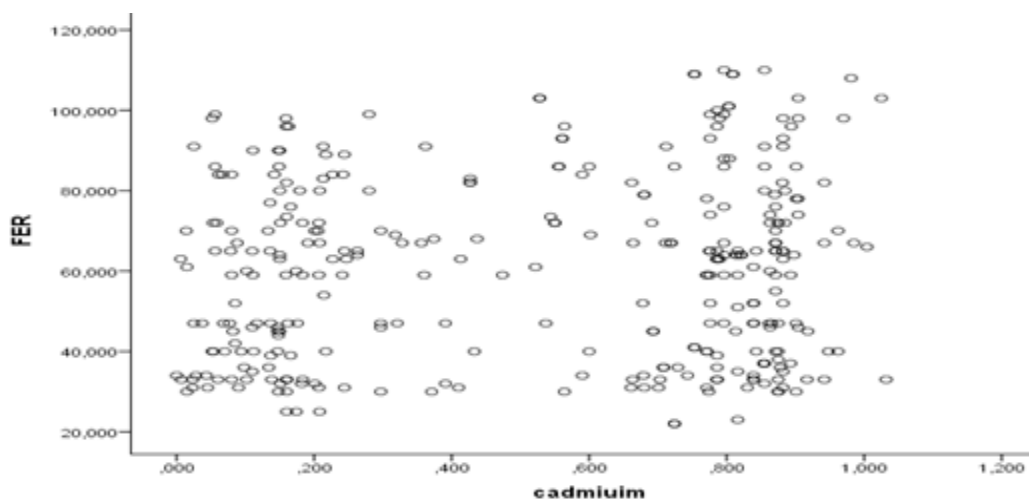


Figure 44. Taux du fer en fonction du taux de Cd

Pas de corrélation entre le cadmium et le fer.

La moyenne du cadmium chez les IRC dont le taux du fer < 50 est de $0,48 \pm 0,34 \mu\text{g/dl}$. La moyenne du cadmium chez les IRC dont le taux du fer ≥ 50 est de $0,54 \pm 0,31 \mu\text{g/dl}$.

1.2.8. Cadmium en fonction de la consommation de l'eau de boisson

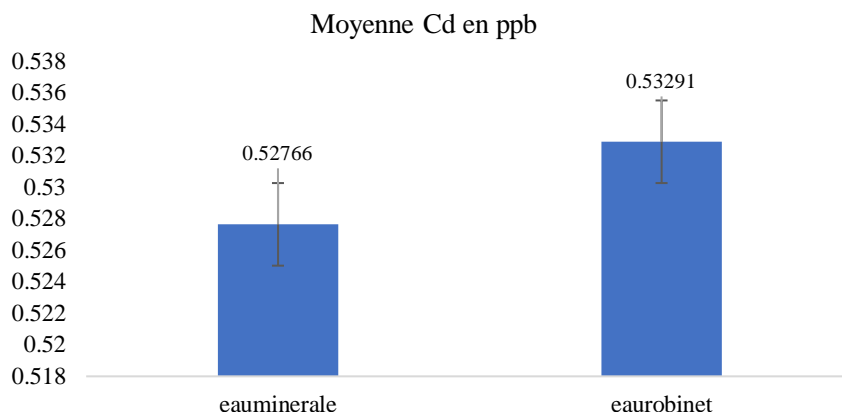


Figure 45. Taux du Cadmium sanguin en fonction de la consommation d'eau de boisson

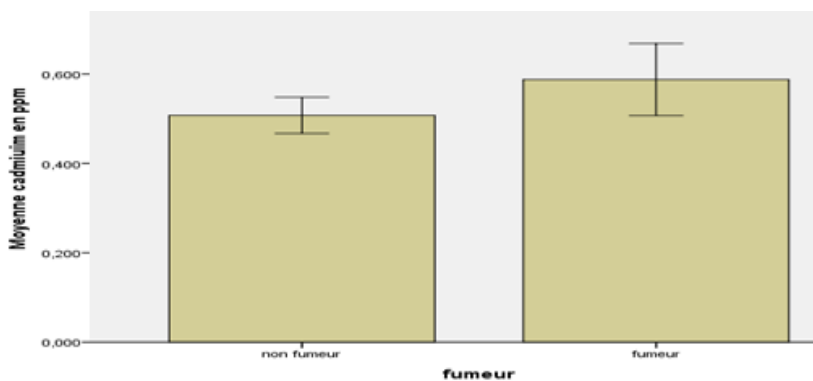


Figure 46. Moyenne Cadmium en ppm selon le statut tabagique

Le taux du cadmium est plus élevé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs

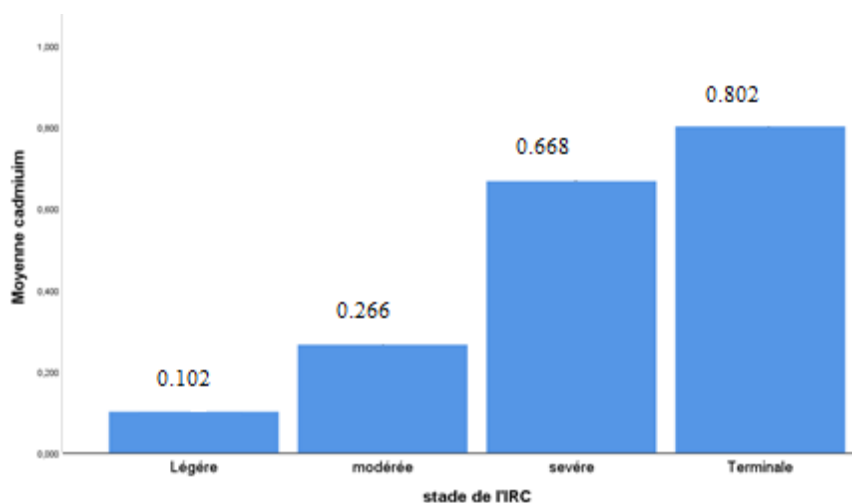


Figure 47. Taux du cadmium en fonction du stade de l'IRC chez les fumeurs

1.2.9. Cadmium et vit B12

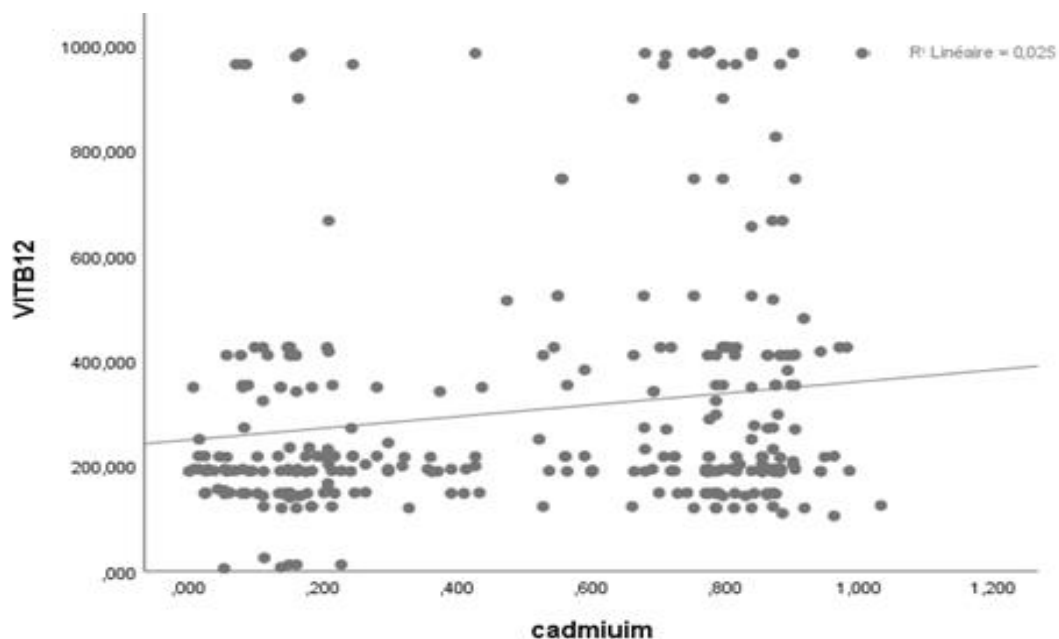


Figure 48. Corrélation entre VitB12 et Cd

La corrélation est significative au niveau 0,01.

1.2.10. Vitamine B12 en fonction du stade de l'IRC

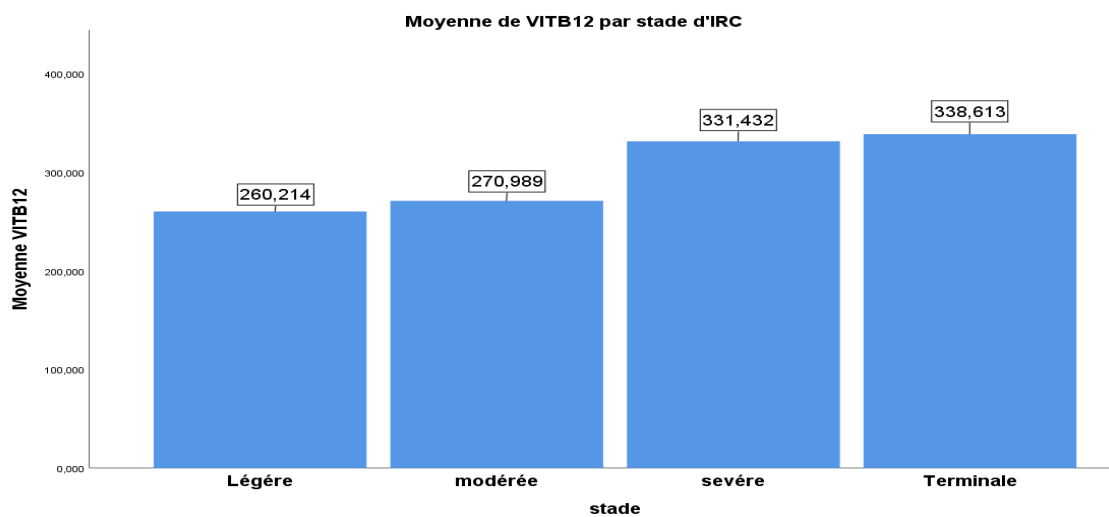


Figure 49. Moyenne de la VitB12 par stade de l'IRC

On note que le taux de vit B12 est plus élevé dans les stades avancés de l'IRC.

1.2.11. Taux du cadmium dans l'eau de boisson

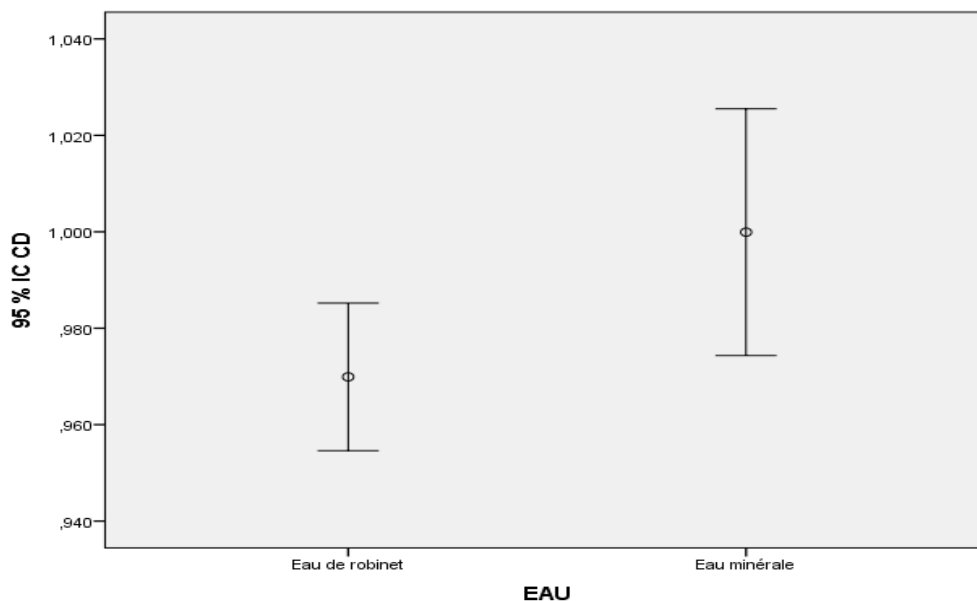


Figure 50. Taux du cadmium dans l'eau de boisson

4.2.12. Moyenne de Cd sanguin en fonction du stade de l'IRC

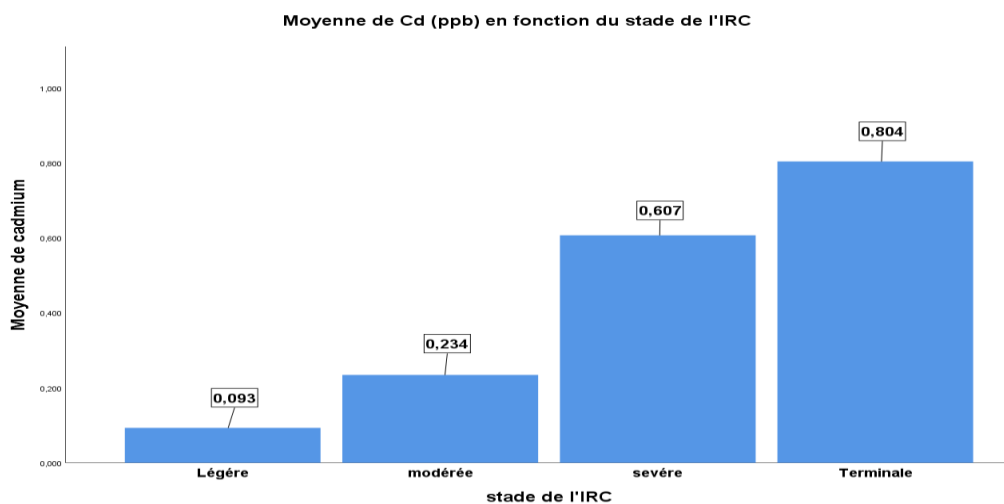


Figure 51. Moyenne de cadmium en fonction du stade de l'IRC

Le test Anova permet de confirmer qu'il y'a une significativité intergroupe des différents stades de l'insuffisance rénale chronique en ce qui concerne les niveaux moyens de cadmium. Cette différence est très significative [$p < 0,001$].

En ce qui concerne, le taux de cadmium dans le sang, les comparaisons multiples font apparaître une différence significative entre chaque stade de l'insuffisance rénale chronique et les autres stades de celle-ci avec des niveaux de différences à chaque fois très significatifs.

Aussi, plus le stade de l'IRC est élevé plus les niveaux de cadmium ont été retrouvés plus hauts

Tableau 24. Moyenne du cadmium en fonction du débit de filtration glomérulaire

Cadmium	N	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
DFGe ml/min/1,73m²					
< 15	149	0,80	0,12	0,21	1,02
[15-30[33	0,60	0,26	0,11	0,88
[30-60[99	0,24	0,19	0,00	0,89
[60-90[26	0,11	0,07	0,01	0,31

4.2.13. Répartition des stades des IRC selon la sévérité du taux de cadmium

Selon les valeurs prises en considération dans différentes études^(6, 253), le taux du Cd sanguin a été réparti en trois groupes : **Cd sanguin bas** < 0,534µg/l ; **Cd intermédiaire** [0,535-0,884 µg/l] ; **Cd élevé** > 0,886 µg/l

Tableau 25. Répartition des stades des IRC selon la sévérité du taux de cadmium

	Bas < 0,534µg/l	Intermédiaire [0,535-0,884 µg/l]	Elevé >0,886 µg/l	Effectif n=322
Stade 1	00%	00%	00%	n=42
Stade 2	93,5% [00-0,53]	1,1% [0,54]	5,4% [0,59-0,89]	n=93
Stade 3	29,7% [0,11-0,47]	70,3% [0,57-0,88]	00%	n=37
Stade 4	2,7% [0,21-0,52]	78,6% [0,54-0,88]	21,4% [0,89-1,03]	n=150

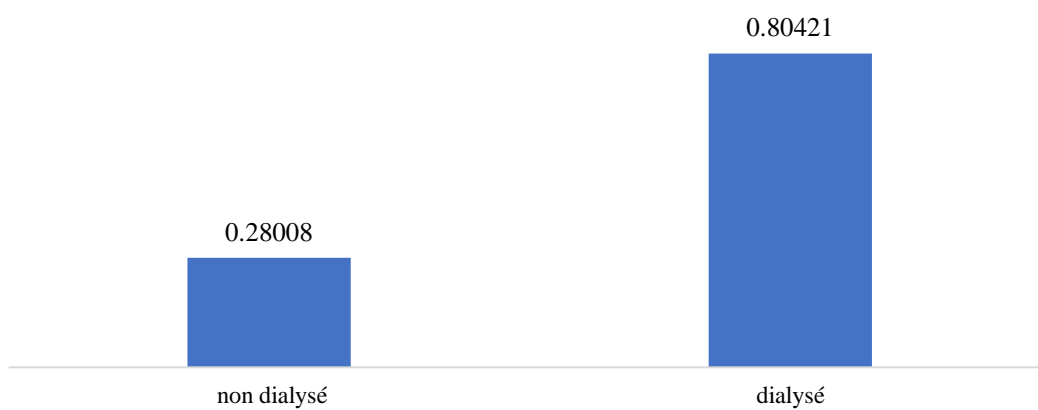


Figure 52. Moyenne du cadmium chez les IRC

[p = 0,099]

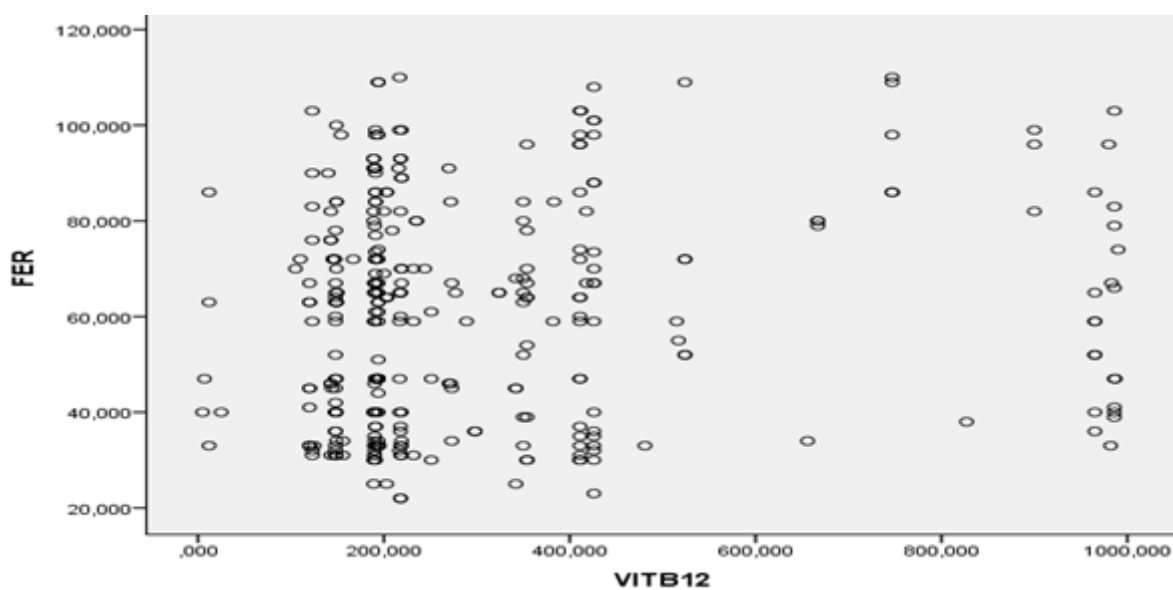


Figure 53. Corrélation entre le fer sérique et la VitB12

** . La corrélation est significative **au niveau 0,01** [bilatéral]

Tableau 26. Récapitulatif les corrélations

		Vit B12	Zinc	Hémoglobine	Cuivre	FER	Vit D	Cd
Vit B12 pg/ml	Corrélation de Pearson	1	-0,014	-0,142*	0,004	0,133*	0,031	0,159*
	Sig. [bilatérale]		0,808	0,011	0,947	0,017	0,576	0,004
	N	322	322	322	322	322	322	322
Zinc ppb	Corrélation de Pearson	-0,014	1	0,230*	-0,022	0,183*	-0,017	0,144*
	Sig. [bilatérale]	0,808		0,000	0,695	0,001	0,756	0,009
	N	322	322	322	322	322	322	322
Hémoglobine g/dl	Corrélation de Pearson	-0,142*	0,230*	1	-0,049	0,378*	-0,076	-0,093
	Sig. [bilatérale]	0,011	0,000		0,381	0,000	0,172	0,095
	N	322	322	322	322	322	322	322
Cuivre ppb	Corrélation de Pearson	0,004	-0,022	-0,049	1	0,017	-0,039	-0,199*
	Sig. [bilatérale]	0,947	0,695	0,381		0,757	0,488	0,000
	N	322	322	322	322	322	322	322
Fer µg/dl	Corrélation de Pearson	0,133*	0,183*	0,378*	0,017	1	0,040	0,099
	Sig. [bilatérale]	0,017	0,001	0,000	0,757		0,475	0,077
	N	322	322	322	322	322	322	322
Vit D ng/ml	Corrélation de Pearson	0,031	-0,017	-0,076	-0,039	0,040	1	0,001
	Sig. [bilatérale]	0,576	0,756	0,172	0,488	0,475		0,979
	N	322	322	322	322	322	322	322
Cadmium ppb	Corrélation de Pearson	0,159*	0,144*	-0,093	-0,199*	0,099	0,001	1
	Sig. [bilatérale]	0,004	0,009	0,095	0,000	0,077	0,979	
	N	322	322	322	322	322	322	322

Les valeurs surlignées indiquent que les corrélations sont significatives. Les valeurs indiquées par un astérisque sont des coefficients de corrélation de Pearson significativement différents de 0 et les valeurs situées au-dessous sont des degrés de signification $p < 0,05$.

Les valeurs surlignées en vert correspondent à la corrélation positive et celles en jaune, la corrélation négative.

1.3. Régression logistique

Pour rechercher les facteurs qui influent le plus sur l'élévation du taux de cadmium, on procède à la régression logistique multiple en codant la variable à expliquer, le taux de cadmium, sous la forme binaire en prenant le taux normal en deçà de $0,7 \mu\text{g/l}$ (0 pour le taux normal et 1 pour le taux élevé)⁽¹²⁾. En réalisant le test de Wald pour la recherche des facteurs de risque, on choisit la procédure descendante pour la sélection des variables explicatives âge, sexe, stade et tabagisme.

Le principe est de démarrer avec l'ensemble des variables explicatives puis on supprime au fur et à mesure la variable qui explique le moins bien la variable à expliquer. La procédure s'interrompt lorsqu'aucune variable explicative ne peut être supprimée du nouveau modèle.

Dans le tableau d'historique des itérations, le Log de vraisemblance-2 (ou Log Likelihood-2 noté LL-2) du modèle initial [c'est-à-dire sans variables explicatives] est $LL-2=445,144$. En tenant compte de toutes les variables explicatives et du terme constant, le Log de vraisemblance-2 $LL-2=211,703$. Le khi-deux du modèle est $445,144-211,703=233,441$ qui est donc significatif à $0,000 < 0,05$ (Tableau de tests composites des coefficients du modèle).

Il existe donc au moins une variable qui influe sur la variable dépendante (taux de cadmium).

Dans le tableau de variables de l'équation, le test de Wald indique pour chaque modèle l'élimination au fur et à mesure de la variable qui correspond au degré de signification $p > 0,05$ le plus élevé : dans l'ordre, on élimine le sexe, le tabagisme puis l'âge.

La procédure s'interrompt jusqu'au modèle 4 avec une seule variable explicative stade. Le test de Wald du dernier modèle est donc significatif à $0,000 < 0,05$: le stade est donc le seul facteur qui influe le plus le taux de cadmium. L'odds ratio (OR) est égal à 10,025 et le signe du coefficient est positif. La relation est donc positive pour la variable stade et on peut dire qu'il y a un risque de 10,025 fois d'augmenter la probabilité d'avoir le taux de cadmium élevé chez un patient d'un stade avancé.

Enfin, le test de Hosmer et Lemeshow pour chaque modèle (Tableau du test de Hosmer et Lemeshow) n'est pas significatif ($p > 0,05$) ; ce qui signifie une bonne qualité d'ajustement du modèle de régression logistique multiple aux données.

Tableau 27. Introduction des variables au pas 1 : Sexe, fumeur, stade, âges.
Le facteur stade de l'IRC en est le seul facteur de risque maintenu dans notre population

		B	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp [B]	IC_{95%} pour Exp[B]
	Sexe	-0,129	0,409	0,099	1	0,752	0,879	0,394 - 1,960
	Fumeur	-0,168	0,515	0,106	1	0,745	0,846	0,308 - 2,319
Pas 1 ^a	Stade	2,319	0,231	100,838	1	0,000	10,170	6,467 - 15,993
	Age	0,350	0,360	0,944	1	0,331	1,419	0,700 - 2,874
	Constante	-7,456	0,865	74,343	1	0,000	0,001	
	Fumeur	-0,091	0,453	0,041	1	0,840	0,913	0,376 - 15,993
	Stade	2,322	0,231	100,889	1	0,000	10,192	6,479 - 16,033
Pas 2 ^a	Age	0,348	0,360	0,933	1	0,334	1,416	0,699 - 2,866
	Constante	-7,547	0,820	84,624	1	0,000	0,001	
	Stade	2,314	0,227	103,827	1	0,000	10,113	6,480 - 15,783
Pas 3 ^a	Age	0,355	0,358	0,984	1	0,321	1,426	0,707 - 2,877
	Constante	-7,543	0,819	84,878	1	0,000	0,001	
	Stade	2,305	0,226	104,323	1	0,000	10,025	6,441 - 15,601
Pas 4 ^a	Constante	-7,332	0,777	88,928	1	0,000	0,001	

5. DISCUSSION

5.1. De la méthode

La recherche a été menée dans la wilaya de Tlemcen, à propos de 322 patients atteints d'IRC, non professionnellement exposés au cadmium, dont 93,7% était au stade terminal, ont reçu une hémodialyse, intermittente selon le protocole standard dans l'unité d'hémodialyse.

Le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] a été calculé selon la formule MDRD [modification of the diet in renal disease] :

$$\text{DFG [ml/min/1,73m}^2\text{] [femme]} = 175 \times [\text{créatininémie} \times 0,0113]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742$$

$$\text{DFG [ml/min/1,73m}^2\text{] [homme]} = 175 \times [\text{créatininémie} \times 0,0113]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 1,212$$

Pour le dosage de cadmium, du zinc et le cuivre, nous avons utilisé la spectrométrie d'absorption atomique [AAS].

Des modèles de régression logistiques ont été utilisés pour évaluer les facteurs de risque liés à l'exposition au cadmium.

L'âge moyen de la cohorte était de 62,18 ans dont 20,80 % étaient des fumeurs de sexe masculin.

5.2. Des résultats

5.2.1. Données démographiques

5.2.1.1. Selon l'âge

Sur les 322 patients qui ont participé à l'étude, la moyenne d'âge était de $62,18 \pm 0,78$ ans. Ces valeurs sont proches des résultats des différents travaux selon la littérature.

Tableau 28. La moyenne d'âge des populations selon différentes études

Auteurs	Année	Effectif [n]	Moyenne d'âge [année]
Tasneem Gul Kazi ⁽²⁵⁴⁾	2008	100	40 [25-55]
Nam Hee Kim ⁽²⁵⁵⁾	2015	128	57 ± 12
Xiao Chen et al ⁽²⁵⁶⁾	2021	456	51,2 ± 11
Kai-Fan Tsai ⁽⁶⁾	2021	200	67 [58-76]
Y HSueh ⁽²⁵⁷⁾	2021	220	65,1 ± 13,5
Supabhorn Yimthiang ⁽²⁵⁸⁾	2022	176	60
Notre étude	2023	322	62,18 ± 13,8

5.2.1.2. Selon le sexe

Dans notre population d'étude, on note une légère prédominance féminine de l'ordre de 52% avec un sex-ratio de 0,92. Ce qui rejoint l'étude portée sur 204 patients atteints d'IRC dont 62,61% étaient de sexe féminin⁽²⁵⁹⁾, alors que dans d'autres études, le sexe féminin était respectivement de 35,50%⁽⁶⁾ et 32,34%⁽²⁶⁰⁾.

5.2.1.3. Selon l'âge et sexe

Selon des études antérieures similaires à la nôtre, il n'y avait pas de différence d'âge entre les deux genres.

Tableau 29. L'âge moyen des populations en fonction du genre

Auteurs	Année	Effectif [n]	Age [Année]	Féminin	Masculin
Xinru Wang ⁽²⁶¹⁾	2020	342	45,9 ± 11,3	46,1 ± 11,1	45,6 ± 11,4
Yu-Mei Hsueh ⁽²⁵⁷⁾	2021	220	65,1 ± 13	—	—
Yoonjin Park ⁽²⁶²⁾	2022	1984	—	48,20 ± 15,77	48,33 ± 16,70
Dongyue Wang ⁽¹⁰⁾	2016	896	—	48,8 [18,1 - 86,8]	47,6 [18,1-84,8]
Notre étude	2023	322	62,18±13,8	61,68±13,3	62,70±14,5

5.2.2. Selon le débit de filtration glomérulaire [DFGe]

La moyenne du DFGe des IRC étudiés était de 33,02 ml/mn/1,73m² supérieure à celles des études de Kai-Fan Tsai [2021] où le DFGe était de [28,8 ml /mn/1,73m²]^(6, 260), et rejoint l'étude de Y HSueh [2021] où le DFGe était de 31,6 ± 14,6 ml/mn/1,75m²⁽²⁵⁷⁾.

5.2.3. Fréquence selon le stade de l'IRC

Nous avons constaté, dans notre population 13% des patients atteints d'IRC légère, 28,9% avec une IRC modérée, 11,5% avec une IRC sévère et, 46,6% avec une IRC terminale [hémodialysé] ce qui est différents des études antérieures. (Tableau 30).

Tableau 30. Fréquence selon le stade de l'IRC dans différentes études

Auteurs	Effectif	Fréquences			
		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
S. EL Kettani ⁽²⁶³⁾	25	7,0	3,3	1,4	00
Kai-Fan Tsai ⁽²⁶⁰⁾	167	21,56	27,54	29,34	21,56
Kai-Fan Tsai ⁽⁶⁾	200	—	41,00	43,50	15,50
Notre étude	322	13%	28,9%	11,5%	46,6%

* les fréquences sont présentées en pourcentage [%] par stade de l'IRC

Cette différence de fréquence peut être expliquée par le type de l'étude aussi par l'environnement.

5.2.4. Selon l'étiologie de l'IRC

Dans notre population 37,8% des patients IRC avaient une néphropathie diabétique, 32,4% hypertendus, 24,3% d'étiologie indéterminé et seulement 5,4% avaient une IRC causée par une polykystose. Ce résultat est proche de l'étude réalisée sur 176 adultes où 50 % de la population IRC et, 52% hypertendus⁽²⁵⁸⁾.

5.2.5. Selon le bilan biologique

a. Urée sanguine

La moyenne de l'urée sanguine de nos patients était de $1,34 \pm 1,02$ g/l, ce résultat est proche de la littérature.

Tableau 31. Moyenne des différents paramètres biochimiques dans différentes études

Paramètres	Nos patients	Hsueh, Y. M	Kai-Fan Tsai ⁽⁶⁾
Urée sanguine (g/l)	$1,34 \pm 1,02$	—	—
Créatinine (mg/dl)	$4,73 \pm 3,86$	—	—
Clairance (ml/mn/1,73 m ²)	$32,1 \pm 38,47$	$31,6 \pm 14,6$	28,80 (16,20 - 42)
Calcémie (mg/dl)	$87,99 \pm 18,67$		23,3 (2,25 - 2,40)
Phosphatémie (mg/dl)	$3,83 \pm 1,48$		1,64 (0,33 - 8,17)
PTH (pg/dl)	$361,6 \pm 335,95$		
Vitamine B12 (pg/ml)	$308,9 \pm 231,34$	$701,6 \pm 856,0$	
Folates (ng/ml)	$8,96 \pm 8,80$	$15,6 \pm 13,2$	
Vitamine D (ng/ml)	$35,21 \pm 23,61$		
Fer sérique (µg/dl)	$60,55 \pm 22,67$		
Hb (g/dl)	$11,18 \pm 1,72$		11,30 (10,40 - 13,0)

b. Selon le taux du fer sérique et de l'hémoglobine

Malgré que l'anémie soit un désordre biologique permanent au cours de l'IRC suite à la carence en érythropoïétine sécrétée normalement par le rein, notre population est supplémentée en fer et en érythropoïétine 46,6% reçoivent le fer injectable et de l'érythropoïétine et 53,4% des IRC non dialysés reçoivent du fer par voie orale, le fer semble être ainsi un facteur protecteur.

Selon les données publiées suggèrent que la bioaccumulation du cadmium pourrait contribuer à la diminution des concentrations de l'hémoglobine par la carence en fer. En effet, le fer et le cadmium partagent le même transporteur intestinal (le transporteur de métal divalent DMT-1) ⁽²⁶⁴⁾.

Notre population présente une moyenne de fer sérique de $60,557 \pm 1,27$ $\mu\text{g/dl}$ correspondant aux normes du fer qui sont de 50-100 $\mu\text{g/dl}$, cependant 40% de la population étudiée présente un taux de fer sérique < aux normes. Le taux moyen de CdS chez nos patients [n=129] ayant un taux de fer sérique < à la normale, était de $0,48 \pm 0,34$ ppb avec un maximum de 1,032 ppb, et ceux ayant un taux de fer sérique \geq à la normale [n=193] avaient un taux de cadmium sanguin = $0,54 \pm 0,31$ ppb. Ainsi notre étude a mis en évidence un taux moyen d'accumulation du cadmium des patients atteints d'IRC même sans carence en fer. Sachant que peu d'études pour évaluer la relation entre l'accumulation de cadmium et le statut en fer chez les patients atteints d'IRC.

Sachant que les concentrations en éléments traces sont connus pour être altérés chez les patients atteints d'IRC, les concentrations n'ont pas été systématiquement investigués, pour cela nous avons examiné les relations entre les oligoéléments et l'anémie chez notre population d'étude.

Dans notre étude, la corrélation entre la concentration du fer sérique et de l'hémoglobine est significative [R positif] au niveau 0,01, on sait que la dysrégulation de l'homéostasie du fer joue un rôle crucial dans le développement de l'anémie dans l'IRC et constitue un rôle important dans la résistance aux ASE et que cette résistance étant plus fréquente aux stades sévères de l'IRC ^(265, 266) ; il n'y avait pas de corrélation entre le taux de Cd sanguin et les concentrations de l'Hb et même concentration de cadmium et celle du fer ; la concentration du cadmium ne semble pas avoir un impact sur le taux d'hémoglobine dans notre étude ; ce qui rejoint l'étude réalisée sur des patients hémodialysés ⁽²⁶⁷⁾. et l'étude portée sur 204 adultes Taiwanais atteints d'IRC ⁽²⁵⁹⁾.

Tableau 32. Moyenne de l'Hb, le fer, ETM selon différentes études

Auteurs	N	Hb g/dl	Fer µg/dl	Zn µg/dl	Cu µg/dl	Cd µg/l
Notre étude [2023]	322	11,9±1,72	60,4±22,6			0,53±0,018
Chi-Feng Pan[2018] ⁽²⁵⁹⁾	204	13,46±0,14	78,02±2,7	76,8±1,3	112,1 ±3,1	0,54±0,05

Dans notre échantillon il n'y'avait pas de corrélation entre le cadmium et le fer ainsi qu'avec l'hémoglobine

c. Selon le taux de phosphate sanguin

Dans notre série le niveau de phosphate sanguin est plus élevé dans le stade terminal où le taux du Cd sanguin était le plus élevé, la corrélation entre le Cd et le phosphore est significative au niveau 0,01 bilatérale, une étude portait sur 200 patients a constaté que le niveau de phosphate sanguin était significativement plus élevé dans la sous classe BCL [cadmium sanguin] élevé ⁽⁶⁾.

d. Selon le taux de la vitamine B12 et de folates (B9)

Etant donné que la vitamine B12 plasmatique était liée à l'IRC nous avons effectué une analyse pour déterminer s'il y'a une association entre la vitamine B12, Cd et le stade de l'IRC. Nous avons constaté que le taux de vitamine B12 est en corrélation positive au niveau 0,01 entre le Cd et la vit B12. Les taux les plus élevés de la vitamine B12 et de cadmium sont les plus importants aux stades avancés de l'IRC [stade 3 et 4].

Une étude porté sur 220 patients adultes atteints d'IRC cliniquement confirmée ont été recrutés à la fois à l'hôpital universitaire médical de Taipei et à l'hôpital municipal Wan Fang de Taipei (2019), a trouvé des corrélations comparables à nos résultats un niveau élevé de vit B12 plasmatique combiné à des niveaux élevés de Cd dans le sang ⁽²⁵⁷⁾.

e. Selon le taux de la vitamine D

L'association entre le taux sérique de vitamine D et le taux de cadmium sanguin chez les malades atteints d'IRC n'a pas été clarifiée, pour cela nous avons évalué le lien entre le taux sérique de 25(OH)D et le CdS.

5.2.5. Selon le taux du cadmium sanguin

Dans notre population d'étude, la moyenne de cadmium dans le sang total est de **0,529 µg/l ± 0,018 (4,72 nmol/l)**. Nos résultats sont supérieures à ceux observés dans des populations générales, en effet chez une population patients asiatique le taux était de [2,67-4,45 nmol/l équivaut à 0,299-0,498µg/l]⁽²⁶⁸⁾, aussi chez une autre population américaine 14778 la moyenne du Cd sanguin était de 0,41 µg/l [3,65 nmol/l]⁽²⁶⁹⁾. Cependant la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature a révélé des taux de cadmium comparables voir plus élevés .

Tableau 33. Taux de Cd sanguin en fonction du DFGe et la moyenne d'âge dans différentes études

Auteurs	Eff. adlt	Age [année]	DFGe [mn/min/1,73m ²]	Cd sanguin [µg/l]
Ing-Marie-Olsson ⁽²⁷⁰⁾ [2002]	105	56.3 ± 10.8	—	0,257 ± 0,21
Tasneem Gul Kazi ⁽²⁵⁴⁾ [2008]	100	[25 – 55]	36.6 ± 2.51	1,2 ± 0,4
Bing Chen ⁽²⁷¹⁾ [2009]	25	58 [25-89]	≥50	1,48 ± 0,99
Nam Hee Kim ⁽²⁵⁵⁾ [2015]	128	57 ± 12	< 60	1,41 ± 0,93
Chi-Feng Pan ⁽²⁵⁹⁾ [2019]	204	≥ 50	46,68	0,54 ± 0,05
Kai-Fan Tsai ⁽⁶⁾ [2021]	200	67 [58-76]	28,30 [16,20 - 42]	0,71 [0,45-1,032]
Yu-Mei Hsueh ⁽²⁵⁷⁾ [2021]	220	65,1 ± 13,5	3,6 ± 14,6	0,48 [0,46-0,50]
Notre étude [2023]	322	62,18±13,8	33,02	0,529 ± 0,018

Une étude réalisée de 216 cas en Chine (135 HD , 81 non HD), a révélé le taux moyen du cadmium sanguin chez les IRC était de (0,48 ± 0,99µg/l), et les patients hémodialysés avaient un taux moyen de CdS de 1,87 ± 1,05 µg/l (20,7% présentaient un taux > 2,5µg/l)⁽²⁷¹⁾. Une explication possible de cette différence

entre les taux de CdS est l'exposition environnementale, sachant que le riz a été comme la principale source de charge de Cd dans les populations asiatiques ^(84, 155, 233).

En déterminant le taux moyen de CdS chez le groupe des hémodialysés de notre cohorte [n=150] était de $0,804\mu\text{g/l} \pm 0,12$ (0,213-1,032) ; les taux sont supérieures aux valeurs de référence déterminés par l'ANSES conformément aux conclusions du Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques »⁽¹²⁾, qui est de $0,7\mu\text{g/l}$ qui représente le seuil critique chez la population générale, par contre ce seuil n'est pas déterminé chez les hémodialysés.

Cependant, chez d'autres populations d hémodialysés , les taux sont variables selon certaines études les taux sont nettement inférieure ⁽²⁷²⁾ alors que dans d'autres études les taux sont comparables⁽²⁵⁴⁾.

Tableau 34. Taux du cadmium sanguin chez les hémodialysés selon différentes études

Auteurs	Effectifs hémodialysés[n]	Taux de CdS [$\mu\text{g/l}$]
Bing Chen ⁽²⁷¹⁾	135	1,87 \pm 1,05
Subha Palaneeswari M. ⁽²⁷²⁾	50	2,103
Ching-Wei Hsu ⁽²⁵³⁾	937	1,16 \pm 0,98
Tasneem Gul Kazi ⁽²⁵⁴⁾	100	1,44 \pm 0,8
Notre étude	150	0,804 \pm 0,12

5.2.6. Taux du Cd sanguin et facteurs associés

a. Selon l'âge

Dans notre étude 53,45% de la population était âgé de plus de 65 ans. Cependant nous n'avons pas constaté de différence significative de taux de CdS entre les deux groupes moins de 65 ans et plus de 65ans.

D'autres études épidémiologiques, ont montré que l'exposition au cadmium était liée au risque élevé de diminution du DFGe chez les adultes âgés de plus de 65 ans^(84, 273).

b. Selon le genre

Dans notre étude nous avons constaté un taux de Cd sanguin plus élevé chez les Hommes avec une moyenne de 0,54 \pm 0,33, ce qui rejoint l'étude menée sur 9821 adultes Chinois âgés de 18 à 79 ans, qui révèle une prédominance masculine Le taux moyen du Cd sanguin était de 0,96 $\mu\text{g/l}$ \pm 0,03 ⁽²⁷⁴⁾. Dans d'autres études les femmes avaient une accumulation corporelle de cadmium plus élevés⁽²⁷⁵⁾.

c. Selon le débit de filtration glomérulaire

On a observé dans notre population d'étude on a constaté que le taux de CdS était plus élevé chez les IRC dont le DFGe était le plus bas

Tableau 35. Taux de Cd sanguin en fonction du DFG

Auteurs	[60 > DFG < 90]	[45 > DFG < 60]	[15 > DFG < 45]
RamB.Jain2019 ⁽⁸⁾	0,52 [0,50 - 0,54]	0,56 [0,52 - 0,59]	0,60 [0,54 - 0,67]
Notre étude	0,11 \pm 0,07	0,24 \pm 0,19	0,60 \pm 0,26

Dans une étude menée par Xiao en **2019** portée sur **331 sujets** [215 de sexe féminin et 116 sexe masculin, le taux de Cd sanguin était plus élevé chez les sujets ayant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ⁽²⁷⁵⁾.

Une autre étude menée par Amira Emam et al publié en **2020** qui porte sur **80 personnes** [49 de sexe masculin et 31 de sexe féminin] âgés de 15 à 76 ans, 60% des patients souffraient d'IRC dont 70% étaient des fumeurs, ils ont constaté une différence significative entre le taux de Cd sanguin entre les personnes avec fonction rénale normale et ceux atteints d'IRC ; de plus il y'avait une corrélation positive entre le taux sanguin du Cd et la créatinine sérique ⁽²⁷⁶⁾.

Une autre étude [2019] menée sur **309 patients** [225 femmes et 84 Hommes] âgés entre 33 et 55 ans, résident dans une zone rurale connue pour être polluée par le Cd ont constaté une association d'une exposition chronique avec un déclin marqué du DFGe et lésions rénales en effet chez tous les sujets dont le DFGe ≤ 17ml/min/1,7m² avaient le taux de Cd le plus élevé ⁽²⁷⁷⁾.

L'étude menée par RamB.Jain2019⁽⁸⁾ a constaté aussi que le taux de cadmium sanguin était plus élevé chez les patients ayant un DFGe le plus bas en effet un taux de 0,60 [0,54 - 0,67] chez les IRC dont leur DFGe était de : [**15 > DFGe < 45**], 0,56 [0,52 - 0,59] , 0,52 [0,50 - 0,54] pour les IRC dont leur DFGe était de : [**60 > DFG < 90**].

d. Selon les stades d'IRC

Quel que soit le stade de l'IRC, le taux de Cd sanguin s'élève proportionnellement à la sévérité de l'IRC. La répartition de la population selon les stades et la sévérité de l'accumulation du Cd a révélé que les taux les plus élevés ont été constaté chez les IRCT hémodialysés. Différentes études ont confirmé cette corrélation entre la sévérité de l'IRC et les taux du Cd sanguin témoignant de l'accumulation du taux du cadmium avec la baisse du DFG.

Cependant du fait que le potentiel néphrotoxique du cadmium a été largement reconnu^(60, 88, 278-280) . L'accumulation du taux du cadmium sanguin dans notre étude pourrait être un facteur de progression de IRC. L'augmentation des concentrations sanguines de cadmium avec le stade de l'IRC dans la population étudiée peut être considérée comme une exposition prolongée au cadmium et entrainer ainsi la progression d'une d'IRC déjà existante. En effet une étude a montré que l'exposition au cadmium était liée à un risque plus élevé de réduction de DFGe chez les participants ayant une maladie rénale chronique préexistante ^[20].

Chez notre population et conformément aux résultats de différents travaux chez les insuffisants rénaux chroniques, nous avons constaté que l'accumulation du CdS augmente avec la sévérité de l'IRC (Tab.36).

Tableau 36. Taux du CdS en fonction du stade évolutif de l'IRC

	IRC légère	IRC modérée	IRC sévère	IRCT HD
B [CdS ≤ 0,534 µg/l], I [0,535-0,884µg/l], E [CdS ≥ 0,886µg/l]				
Kai-FanT sai [2021] ⁽⁶⁾	-B -----	-B 50,75%	-B 47,76%	-B 1,49%
	-I -----	-I 46,97%	-I 40 ;91%	-I 12,12%
	-E -----	-E 25,37%	-E 41,79%	-E 32,84%
Ching-Wei Hsu [2015] ⁽²⁵³⁾	-B	-B	-B	-B 33,29%
	-I	-I	-I	-I 33,40%
	-E	-E	-E	-E 33,29%
Soisungwan Satarug [2019] ⁽²⁸¹⁾	-B 84 ,1%	-B 15,9%	-B 00%	-B 00%
	-I 66,5%	-I 31,0%	-I 2,6%	-I 00%
	-E 16,2%	-E 59,9%	-E 20,7%	-E 3,2%
Notre étude 2023	-B 00%	-B 93,5%	-B 29,7%	-B 2,7%
	-I 00%	-I 1,1%	-I 70,3%	-I 78,6%
	-E 00%	-E 5,4%	-E 00%	-E 21,4%

*B, I, E **taux de Cd sanguin B** :bas

* CdS bas<0,534 µg/l ; CdS intermédiaire [0,535-0,884µg/l] ; CdS élevé> 0,886 µg/l

e. Selon le tabagisme

Une étude a porté sur 100 fumeurs masculins atteints d'IRC âgés de 25 à 55 ans, le cadmium sanguin était de $2,47 \pm 1,4$, et le taux du Cd chez les IRC non-fumeurs était de $1,44 \pm 0,8$ ^[5]. Les taux plus élevés chez les fumeurs sont corrélés avec notre étude : ou les fumeurs avaient un taux moyen de $0,58 \pm 0,33$; alors que chez les non-fumeurs le taux de cadmiémie était de $0,50 \pm 0,328$.

Une autre étude publiée en 2022, portée sur 176 sujets, dont 9,7% des patients étaient des fumeurs, l'âge moyen était de 60 ans, dans cette étude ils ont constaté que le taux de Cd sanguin était plus élevé chez les sujets dont le DFGe < 60ml/min/1,7 m², aussi le taux de Cd sanguin était plus élevé chez les fumeurs ⁽²⁵⁸⁾.

Une étude menée par Avitron et al en 2020 portée sur 959 adultes âgés de 40 et plus ont observé que le taux de Cd sanguin significativement plus élevés chez les hommes, et ont confirmé après analyse multivarié des concentrations plus élevées de Cd dans le sang des fumeurs ⁽⁷⁾.

Une étude a porté sur 100 fumeurs masculins atteints d'IRC âgés de 25 à 55 ans, le cadmium sanguin était de $2,47 \pm 1,4$, et le taux du Cd chez les IRC non-fumeurs était de $1,44 \pm 0,8$ ^[5]. Les taux plus élevés chez les fumeurs sont corrélés avec notre étude : où les fumeurs avaient un taux moyen de $0,58 \pm 0,33$; alors que chez les non-fumeurs le taux de cadmiémie était de $0,50 \pm 0,328$.

Une autre étude publiée en 2022, portée sur 176 sujets, dont 9,7% des patients étaient des fumeurs, l'âge moyen était de 60 ans, dans cette étude ils ont constaté que le taux de Cd sanguin était plus élevé chez les sujets dont le DFG $< 60 \text{ ml/min/1,7 m}^2$, aussi le taux de Cd sanguin était plus élevé chez les fumeurs ⁽²⁵⁸⁾.

Une étude menée par Avitron et al en 2020 portée sur 959 adultes âgés de 40 et plus ont observé que le taux de Cd sanguin significativement plus élevés chez les hommes, et ont confirmé après analyse multivarié des concentrations plus élevées de Cd dans le sang des fumeurs ⁽⁷⁾.

5.2.7. Selon le taux de Cd dans l'eau de boisson

Les concentrations de Cd dans les échantillons d'eau collectés à Tlemcen Dans notre échantillon à partir de dix sources d'eau, le taux moyen du cadmium dans l'eau de robinet et dans l'eau minérale était de 0,52 mg/l et 0,53 mg/l respectivement, ces valeurs sont bien supérieures à celui déterminé par les organisations internationales, (OMS, Recommandation australienne (NHMRC) et directive de l'Union européenne) ⁽²⁴⁹⁾, qui se situe entre 0,002 mg/l et 0,005 mg/l.

Bien que les différents travaux nationaux et internationaux ont trouvé des taux bien élevés ;Comme dans l'étude de Salamatu Ahmad et al publiée en 2019 Ahmed et al où le taux était de 0,063mg/l ⁽²⁸²⁾, alors que l'étude de Mohammed Lamine Benhaddya à Touggourt en Algérie menée en 2020 , les taux variaient entre 0,05 et 0,89 pour le Cd supérieures aux valeurs recommandées par l'OMS ⁽²⁸³⁾ .

Une autre étude publiée en 2021, portée sur 06 échantillons , a constaté que le niveau de contamination par le Cd dans l'eau était supérieure aux recommandations de la FAO et de l'OMS ⁽²⁸⁴⁾. Les résultats de notre étude indiquent un risque pour la santé et suggèrent que des mesures de conservation et de gestion sont nécessaires pour améliorer la qualité de l'eau de boisson car il y'a un risque de contamination par la libération des nanoparticules dans de mauvaises conditions de conservation.

Dans notre série le niveau de phosphate sanguin est plus élevé dans le stade terminal où le taux du Cd sanguin était le plus élevé, la corrélation entre le Cd et le phosphore est significative au niveau 0,01 bilatérale, une étude portant sur 200 patients a constaté que le niveau de phosphate sanguin était significativement plus élevé dans la sous classe BCL (cadmium sanguin) élevé⁽⁶⁾.

5.2.8. Selon les éléments traces métalliques [Zn et Cu]

La corrélation entre la concentration de Cd et du Zn est significative au niveau 0,01 [bilatérale] ; le cuivre est corrélé positivement avec le cadmium, et négativement avec le fer sérique et l'hémoglobine ;

Dans une étude réalisée sur 204 patients atteints d'IRC âgés de plus de 20 ans avec une légère prédominance féminine (51,09%) la concentration d'hémoglobine est corrélée positivement avec le fer, le zinc et le cadmium, mais, négativement avec le niveau de cuivre⁽²⁸⁵⁾.

L'étude de Vance et Chun a constaté que le taux de Zn sérique était lié à la diminution du Cd dans le sang, cependant la population d'étude était faiblement exposée au cadmium avec un taux de CdS < 0,5µg/l⁽¹⁷⁸⁾.

5.2.9. Selon Les principaux facteurs de risque liés au taux élevé du cadmium sanguin

Quatre principaux facteurs peuvent contribuer à l'élévation du taux de cadmium dans le sang à savoir : le sexe féminin, l'âge avancé, tabagisme et le stade de l'IRC. Comme constaté dans notre étude, l'analyse par régression logistique, le facteur stade est le seul facteur de risque qui influe le plus le taux de Cd, l'odds ratio (OR) est égal à 10,025, la différence entre les différents stades de l'IRC est significative (p=0,00), concluant qu'il y'a un risque de 10,025 fois d'augmenter la probabilité d'avoir le taux de Cd élevé chez un patient d'un stade avancé ; ce qui rejoint l'étude publiée en 2021, menée par Kai-Fan Tsai et al sur **200 patients** atteints d'IRC, le sexe féminin, le tabagisme et le stade 5 d'IRC étaient associés à un taux sanguin de Cd élevé (BCL=, ces facteurs étaient également indépendamment corrélés avec le BCL dans des sous-groupes, y compris les patients atteints d'IRC sans dialyse, les non-fumeurs, et les patients de sexe masculin, ils ont conclu que le sexe féminin, le tabagisme et l'IRC stade 5D étaient les principaux facteurs de risque d'élévation du BCL⁽⁶⁾.

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'IRC est un véritable problème de santé publique qui atteint jusqu'à 10% de la population mondiale et sa prévalence ne cesse de croître. Elle est caractérisée par une diminution du nombre de néphrons fonctionnels. Ce qui résulte la réduction de la capacité des reins à assurer la filtration et l'élimination des produits de déchet du sang, à contrôler l'équilibre du corps en eau et en sels et à régulariser la pression sanguine

Aujourd'hui, les « métaux lourds » ; représentent une sérieuse menace pour l'équilibre de la nature et la survie de nombreuses espèces vivantes. Comme la radioactivité, on ne les voit pas, on ne les sent pas, on ne détecte leur présence que dans les laboratoires d'analyse. Ils ont envahi, la terre, le ciel, la mer, et ils s'accumulent dangereusement dans les organismes de tous les êtres vivants.

La question de la pollution par le cadmium (Cd) est accompagnée de la civilisation industrielle humaine. Chaque année, des milliers de tonnes de polluants contenant du cadmium sont rejetés dans notre environnement, ce qui pose un risque croissant pour la santé de nos aliments et de notre eau de boisson.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 80% des maladies chroniques peuvent être causées, directement ou indirectement, par la pollution environnementale. Parmi les polluants les plus dangereux se trouvent ces fameux métaux lourds, à savoir le mercure, le cadmium, le plomb, l'arsenic, l'aluminium et le cuivre.

Le cadmium est un élément extrêmement toxique même à faible concentration Le problème de sa toxicité provient du fait qu'il est fortement retenu dans l'organisme avec une demi-vie biologique chez l'Homme de 10 à 40 ans, et s'accumule énormément dans les reins. L'analyse des métaux par la spectrométrie d'absorption atomique (AAS) est une étape préliminaire, indispensable à une évaluation réaliste de la toxicité d'une substance.

Notre étude représente la première en Algérie particulièrement à Tlemcen à avoir analyser le taux sanguin du cadmium et des ETM essentiels chez une population atteinte d'une IRC Nous avons pu apporter de nouvelles informations sur les variables associées aux taux sanguins de Cd dans une population atteinte d'insuffisance rénale chronique de la wilaya de Tlemcen et devraient encourager des recherches supplémentaires pour prévenir l'exposition environnementale au Cd, en Algérie et dans le monde

Notre étude a mis en évidence :

- Un taux moyen de cadmium sanguin de nos patients IRC de 0,523µg/l supérieur aux valeurs retrouvées chez les populations générales non atteintes d'IRC.
- Ce taux était supérieur au seuil critique selon l'ANSE chez les sujets aux stades avancés de l'IRC, et beaucoup plus chez les hémodialysés.
- Une corrélation positive entre la [Cd], le zinc, phosphate et PTH.

Il ressort aussi de cette étude que le stade de l'IRC était le principal facteur de risque d'un taux élevé de Cd sanguin dans la population d'IRC. De plus, le risque était 10 fois plus élevé au stade terminal de l'IRC. Par ailleurs, notre étude a démontré un possible effet protecteur du fer sur le cadmium sanguin élevé chez les patients atteints d'IRC. Cependant, L'accumulation de cadmium n'a pas pu être attribué au tabagisme.

Comme le potentiel néphrotoxique du cadmium a été largement reconnu, la progression de l'IRC pourrait encore amplifier les effets détériorant du cadmium. Par conséquent, le cercle vicieux nécessite une attention et une intervention particulière. Il y'avait des limites à notre étude, les caractéristiques du mode de vie, de l'environnement à l'exception du tabagisme et l'eau de boisson, n'ont pas été identifiés. Mais la pertinence de ces résultats doit être basée sur des études de suivi à long terme.

Ce constat, suggère quelques questions de recherche afin d'améliorer la protection de la santé des malades insuffisants rénaux chroniques et dialysés par une meilleure connaissance des différents paramètres pouvant contribuer à la progression de l'IRC. Réalisation des échantillonnages à grand effectif (élargir la population d'étude), et proposer des valeurs de référence (VR) des concentrations sanguines de Cd chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

De futures enquêtes prospectives spécifiques aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique sont nécessaires pour répondre aux préoccupations de causalité et des efforts doivent être faits pour réduire le tabagisme et la contamination de l'environnement par le cadmium afin de protéger la santé humaine

Inclusion de la spectrométrie d'absorption atomique pour le dosage du cadmium dans la bio surveillance de la maladie rénale chronique.

RESUME

Introduction

L'intérêt pour le cadmium en tant qu'agent nuisible à la santé humaine a augmenté au cours des dernières décennies. La propagation des métaux lourds dans l'environnement suscite des inquiétudes, et les activités humaines sont l'un des facteurs les plus importants de leur propagation. Ces agents ont une demi-vie élevée dans l'environnement. Appliqués dans différents domaines, les ML font partie de notre quotidien.

Matériel et Méthode

Nous avons cherché à vérifier s'il existe une relation entre les taux sanguins de Cd et le stade évolutif de l'insuffisance rénale chronique. La pollution par le cadmium est devenue un véritable problème menaçant nos écosystèmes, avec des effets préjudiciables sur la production végétale et sur la biodiversité. Dans notre étude nous avons recruté 322 patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique dont 13% avec une IRC légère, 28,9% modérée, 11,5% sévère, et 46,6% Terminale [hémodialysé].

Résultats

L'âge moyen de la cohorte était de 62,18 ans \pm 0,78 et les femmes 52% de tous les patients et dont 28,60% âgées entre 56 et 76 ans. Les fréquences d'IRC les plus élevées 50% se situent entre 55 et 75 ans alors que seulement 3,2% était entre 16 et 36 ans. 43% des consomment de l'eau minérale et, 57% de l'eau de robinet. 37,8% des patients avaient comme étiologie une néphropathie diabétique, 32,4% une HTA, 5,4% une polykystose et 24,3% de cause indéterminé. 37,7% des patients avaient un poids normal, 3,8% sont dénutris, 36% en surpoids, 17% souffraient d'une obésité modérée et seulement 5,7% présentaient une obésité sévère.

Conclusion

Le sexe féminin, le tabagisme et le stade terminal d'IRC étaient associés à un taux sanguin de Cd élevé. Ces facteurs étaient également indépendamment corrélés avec le taux élevé du Cd sanguin, y compris les patients atteints d'IRC sans dialyse, les non-fumeurs et les patients de sexe masculin.

Mots clés : Cadmium, Insuffisance rénale, métaux lourds, Zinc, Vitamine B12, Folates

Annexe 1.



Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen
Faculté de Médecine
Laboratoire de toxicologie



Questionnaire

Toutes les données notifiées par cette fiche sont traitées de façon **confidentielle**

1. Nom :
2. Prénom :
3. Date I _ I _ I I _ I _ I _ I _ I
4. Lieu de naissance : I _ I _ I I _ I _ I
5. Sexe : 1. Féminin 2. Masculin I _ I
6. Adresse : Actuelle :
7. Ancienne : I _ I _ I
8. Nature du poste de travail :
9. Nombre d'années d'ancienneté au poste de travail : I _ I _ I
10. Exposition professionnelle : 1. alimentation, 2. médicaments, 3. dispositifs médicaux, 4. loisirs I _ I
11. Exposition extra-professionnelle 1. alimentation, 2. médicaments, 3. dispositifs médicaux, 4. loisirs..... I _ I
12. Etat civil : 1. Célibataire 2. Marié [e] 3. Divorcé [e] I _ I
13. Tabagisme : 1. Fumeur 2. Non-Fumeur 3. Ex-Fumeur..... I _ I
14. Si fumeur préciser le nombre de cigarettes par jour I _ I _ I
15. ATCD personnels : 1. Médicaux, 2. Chirurgicaux I _ I
16. ATCD Familiaux :
17. Stade d'IRC : I _ I
18. Etiologies : 1. Néphrotoxicité, 2. Diabète 3. HTA 4. Idiopathique I _ I
19. HémoDialyse : 1. Oui, 2. Non I _ I
20. Début de l'hémodialyse : I _ I _ I I _ I _ I I _ I _ I
21. Hygiène de vie : I _ I
22. Régime alimentaire :
23. Boisson : 1. Oui, 2. Non..... I _ I
24. L'eau : 1. Oui, 2. Non I _ I
25. Prise médicamenteuse 1. Oui, 2. Non : I _ I
26. Compléments alimentaires : zinc vitamines 1. Oui, 2. Non..... I _ I
27. Anamnèse : ajouter.....
28. Signes cliniques ; céphalées 1. Oui, 2. Non I _ I
29. Troubles digestifs [les citer] : 1. Oui, 2. Non I _ I
-
30. Douleurs osseuses 1. Oui, 2. Non I _ I

Annexe 2

Calcul de la taille d'échantillon

Échantillonnage : moyenne unique

Erreur de type I et II

Erreur de type I (alpha, signification) : 0,05

Erreur de type II (bêta, 1-puissance) : 0,20

Données d'entrée

Moyenne : 0,75

Écart type : 0,53

Valeur d'hypothèse nulle : 0,65

Résultats

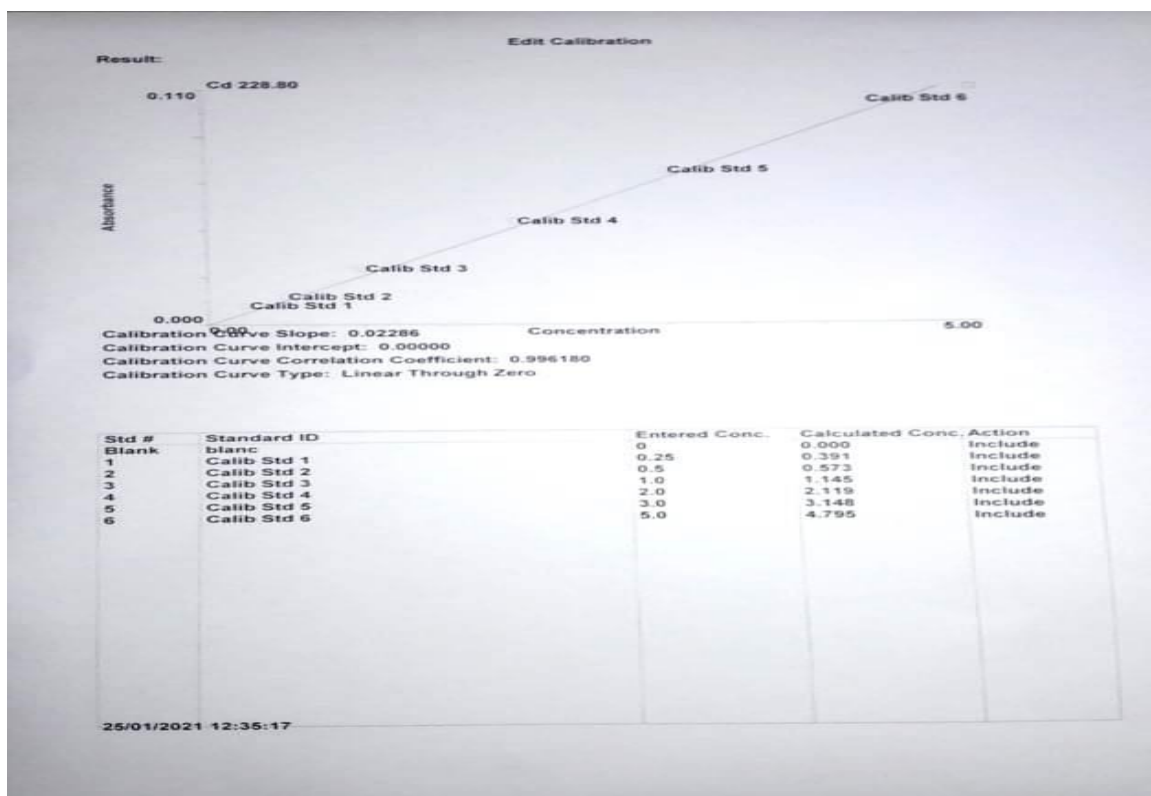
Taille d'échantillon minimale requise : 223

		Erreur de type I - alpha			
		0.20	0.10	0.05	0.01
Erreur de type II - bêta	0.20	128	176	223	332
	0.10	186	242	298	422
	0.05	242	306	367	504
	0.01	367	445	519	679

Buttons: Calculer, Sortir

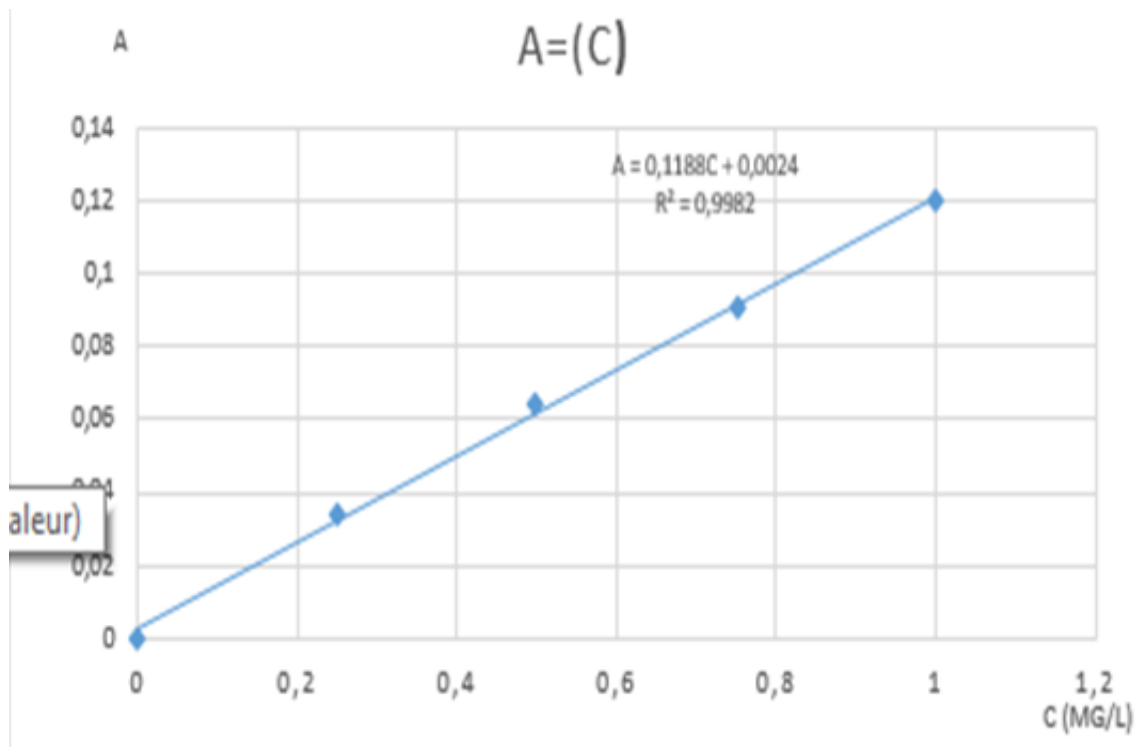
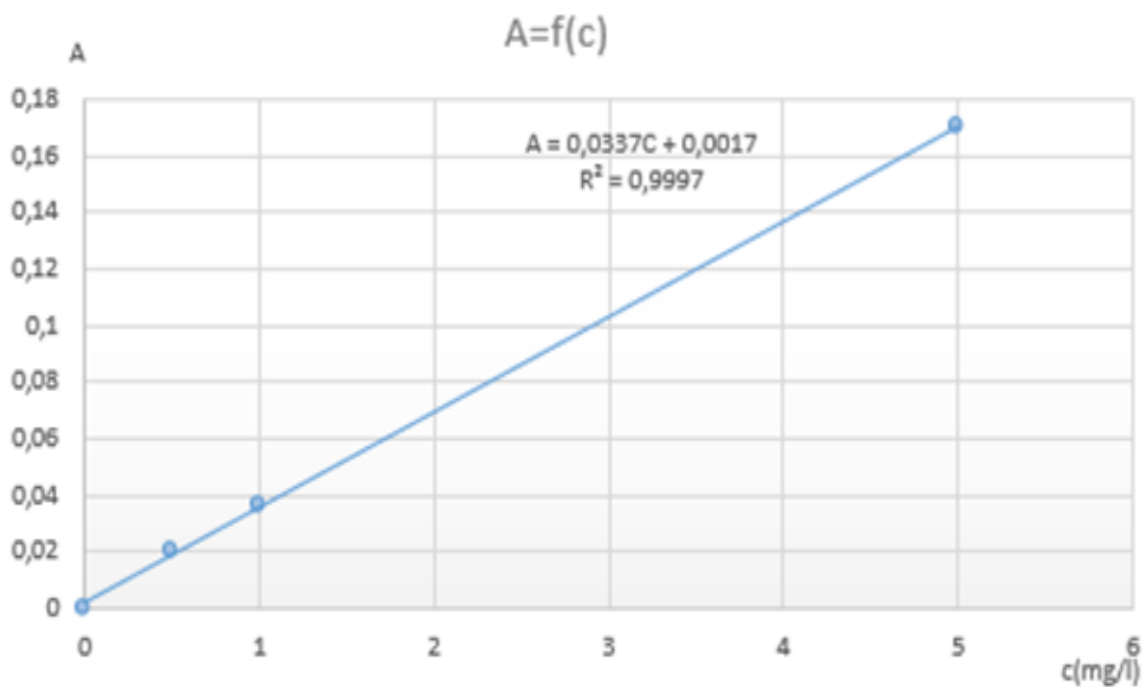
Annexe 3

Calibration du cadmium



Calibration E

Annexe 4 Courbe d'étalonnage du cuivre



VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ananda Jayalal TB, Jayaruwan Bandara T, Mahawithanage STC, Wansapala MAJ, Galappaththi SPL. A quantitative analysis of chronic exposure of selected heavy metals in a model diet in a CKD hotspot in Sri Lanka. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):208.
2. Filippini T, Torres D, Lopes C, Carvalho C, Moreira P, Naska A, et al. Cadmium exposure and risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Environment international.* 2020;142:105879.
3. Tsai HJ, Wu PY, Huang JC, Chen SC. Environmental Pollution and Chronic Kidney Disease. *Int J Med Sci.* 2021;18(5):1121-9.
4. Thomas LD, Elinder CG, Wolk A, Akesson A. Dietary cadmium exposure and chronic kidney disease: a population-based prospective cohort study of men and women. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(7):720-5.
5. Gunawardena SA, Ranasinghe M, Ranchamali T, Dileka P, Gunawardana JW. Kidney Cadmium Concentrations in an Urban Sri Lankan Population: an Autopsy Study. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(11):4045-54.
6. Tsai K-F, Hsu P-C, Kung C-T, Lee C-T, You H-L, Huang W-T, et al. The Risk Factors of Blood Cadmium Elevation in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(23):12337.
7. Martins AC, Urbano MR, Lopes ACBA, Maria de Fatima HC, Buzzo ML, Docea AO, et al. Blood cadmium levels and sources of exposure in an adult urban population in southern Brazil. *Environmental research.* 2020;187:109618.
8. Jain RB. Cadmium and kidney function: Concentrations, variabilities, and associations across various stages of glomerular function. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987).* 2020;256:113361.
9. Byber K, Lison D, Verougstraete V, Dressel H, Hotz P. Cadmium or cadmium compounds and chronic kidney disease in workers and the general population: a systematic review. *Crit Rev Toxicol.* 2016;46(3):191-240.
10. Wang D, Sun H, Wu Y, Zhou Z, Ding Z, Chen X, et al. Tubular and glomerular kidney effects in the Chinese general population with low environmental cadmium exposure. *Chemosphere.* 2016;147:3-8.
11. Idrees N, Tabassum B, Abd Allah EF, Hashem A, Sarah R, Hashim M. Groundwater contamination with cadmium concentrations in some West U.P. Regions, India. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(7):1365-8.
12. GENET DR. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cadmium et ses composés. 2018.
13. Pavan Kumar Gautam¹, Ravindra Kumar Gautam¹, Sushmita Banerjee¹ MCC, Pandey¹ aJD. Heavy metals in the environment: Fate, transport, toxicity and remediation technologies. February 2016(<https://www.researchgate.net/publication/314465070>).
14. Tahar K, Keltoum B. Effects of Heavy Metals Pollution in Soil and Plant in the Industrial Area, West Algeria. *Journal of the Korean Chemical Society.* 2011;55(6):1018-23.
15. Cham L, Chuy K, Tamubango H, Chenge M, Kaniki A, Mwembo T, et al. Eléments traces métalliques chez les accouchées et les nouveau-nés résidant aux environs des sites d'exploitation minière dans la ville de Lubumbashi, République Démocratique du Congo. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2020;10(8):50-60.

16. Catinon M. Détermination de la pollution atmosphérique métallique: étude critique de l'utilisation des écorces d'arbres: Université Joseph-Fourier-Grenoble I; 2010.
17. Djetni AE, Mehidi S, Ouanes IE. Evaluation de certains paramètres hématologiques et métaux traces chez les jeunes enfants de la région d'Amizour-Bejaia: Université de Jijel; 2016.
18. Pourret O. Pourquoi les scientifiques cherchent-ils à s'affranchir du terme "métaux lourds" ? 1 Jul 2022.
19. Fasae KD, Abolaji AO. Interactions and toxicity of non-essential heavy metals (Cd, Pb and Hg): lessons from *Drosophila melanogaster*. *Current opinion in insect science*. 2022;51:100900.
20. Gautam PK, Gautam RK, Banerjee S, Chattopadhyaya M, Pandey J. Heavy metals in the environment: fate, transport, toxicity and remediation technologies. Nova Sci Publishers. 2016;60:101-30.
21. Karim GMLM. Impacts du Cadmium sur les paramètres morfo-physiologiques de l'*Atriplex halimus* L. 2020-2021.
22. Milohum Mikesokpo Dzagli* YMA, Kosi Sesime, Kossivi , Afoudji BR. Heavy metal pollution assessment in phosphate mining and processing sites, Hahotoé and Kpémé in Togo. *EQA - International Journal of Environmental Quality*. 2022;Vol. 47.
23. Ma T, Sheng Y, Meng Y, Sun J. Multistage remediation of heavy metal contaminated river sediments in a mining region based on particle size. *Chemosphere*. 2019;225:83-92.
24. Ashraf S, Ali Q, Zahir ZA, Ashraf S, Asghar HN. Phytoremediation: Environmentally sustainable way for reclamation of heavy metal polluted soils. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;174:714-27.
25. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*. 2020;6(9):e04691.
26. Ameraoui S, Boutaleb A, Souhier N, Berdous D. Investigation of potential accumulation and spatial distribution of heavy metals in topsoil surrounding the cement plant of Meftah (southeastern Algiers region, Algeria). *Arabian Journal of Geosciences*. 2017;10(21):1-12.
27. Majolagbe A, Yusuf K, Agunbiade S, Oguntan V. Trace metals characterisation of environmental media (soils, water and tree barks) around cement manufacturing area, Nigeria. *Journal of Environmental Science and Pollution Research*. 2018;4(2):271-4.
28. Aranguren MMS. 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*. 29 avril 2008.
29. Canniatti-Brazaca FGRTMCMG. Heavy metals in vegetables and potential risk for human health. Feb 2012
30. Schaefer HR, Dennis S, Fitzpatrick S. Cadmium: Mitigation strategies to reduce dietary exposure. *Journal of food science*. 2020;85(2):260-7.
31. Fu J, Zhang A, Wang T, Qu G, Shao J, Yuan B, et al. Influence of e-waste dismantling and its regulations: temporal trend, spatial distribution of heavy metals in rice grains, and its potential health risk. *Environmental science & technology*. 2013;47(13):7437-45.
32. Orish Ebere Orisakwe1* JKN, Cecilia Nwadiuto Amadi1, , Bede3 DODaO. Heavy metals health risk assessment for population via consumption of food crops and fruits in Owerri, South Eastern, Nigeria. *Orisakwe et al Chemistry Central Journal*. 2012,.
33. Zeinali T, Salmani F, Naseri K. Dietary Intake of Cadmium, Chromium, Copper, Nickel, and Lead through the Consumption of Meat, Liver, and Kidney and Assessment of Human Health Risk in Birjand, Southeast of Iran. *Biol Trace Elem Res*. 2019;191(2):338-47.

34. Nuapia Y, Chimuka L, Cukrowska E. Assessment of heavy metals in raw food samples from open markets in two African cities. *Chemosphere*. 2018;196:339-46.
35. Witkowska D, Slowik J, Chilicka K. Heavy Metals and Human Health: Possible Exposure Pathways and the Competition for Protein Binding Sites. *Molecules*. 2021;26(19).
36. Fahimirad S, Hatami M. Heavy metal-mediated changes in growth and phytochemicals of edible and medicinal plants. *Medicinal plants and environmental challenges*: Springer; 2017. p. 189-214.
37. Wang Z, Bao J, Wang T, Moryani HT, Kang W, Zheng J, et al. Hazardous Heavy Metals Accumulation and Health Risk Assessment of Different Vegetable Species in Contaminated Soils from a Typical Mining City, Central China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5).
38. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl*. 2012;101:133-64.
39. M. Valko*, H. Morris² and M.T.D. Cronin². *Metals, Toxicity and Oxidative Stress*. 2005,.
40. Sall ML, Diaw AKD, Gningue-Sall D, Efremova Aaron S, Aaron J-J. Toxic heavy metals: impact on the environment and human health, and treatment with conducting organic polymers, a review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(24):29927-42.
41. Singh N, Gupta VK, Kumar A, Sharma B. Synergistic effects of heavy metals and pesticides in living systems. *Frontiers in chemistry*. 2017;5:70.
42. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:643972.
43. Smith AM. Interaction of metal ions with proteins as a source of inspiration for biomimetic materials. 2015.
44. Barber-Zucker S, Shaanan B, Zarivach R. Transition metal binding selectivity in proteins and its correlation with the phylogenomic classification of the cation diffusion facilitator protein family. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-12.
45. Günther V, Lindert U, Schaffner W. The taste of heavy metals: gene regulation by MTF-1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2012;1823(9):1416-25.
46. Kern M, Wisniewski M, Cabell L, Audesirk G. Inorganic lead and calcium interact positively in activation of calmodulin. *Neurotoxicology*. 2000;21(3):353-63.
47. Marchetti C. Role of calcium channels in heavy metal toxicity. *ISRN toxicology*. 2013;2013:184360.
48. Bijoor AR, Sudha S, Venkatesh T. Neurochemical and neurobehavioral effects of low lead exposure on the developing brain. *Indian J Clin Biochem*. 2012;27(2):147-51.
49. Ma L, Liu JY, Dong JX, Xiao Q, Zhao J, Jiang FL. Toxicity of Pb(2+) on rat liver mitochondria induced by oxidative stress and mitochondrial permeability transition. *Toxicology research*. 2017;6(6):822-30.
50. apps.who.int Omdls--. Preventing Disease Through Healthy Environments Exposure To Cadmium A Major Public Health Concern. - 2019 -.
51. Sreeshma J, Sudandiradoss C. Identification of metal binding motifs in protein frameworks to develop novel remediation strategies for Hg(2+) and Cr(VI). *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2021;34(3):621-38.
52. Chen J, Ye Y, Ran M, Li Q, Ruan Z, Jin N. Inhibition of tyrosinase by mercury chloride: spectroscopic and docking studies. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:81.

53. Macrae CF, Sovago I, Cottrell SJ, Galek PT, McCabe P, Pidcock E, et al. Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. *Journal of applied crystallography*. 2020;53(1):226-35.
54. Ajsuvakova OP, Tinkov AA, Aschner M, Rocha JB, Michalke B, Skalnaya MG, et al. Sulfhydryl groups as targets of mercury toxicity. *Coordination chemistry reviews*. 2020;417:213343.
55. Kern JK, Geier DA, Homme KG, Geier MR. Examining the evidence that ethylmercury crosses the blood-brain barrier. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2020;74:103312.
56. Shen S, Li X-F, Cullen WR, Weinfeld M. Chris Le X. Arsenic binding to proteins. *Chem Rev*. 2013;113(10):7769-92.
57. Lars Friberg MDTK, Ph.D. (Med. Dr.) Carl-Gustaf Elinder, M.D. Gunnar F. Nordberg, M.D. Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal Exposure, Dose, and Metabolism. Reissued 2019 by CRC Press; Volume I.
58. McLaughlin MJ, Smolders E, Zhao FJ, Grant C, Montalvo D. Managing cadmium in agricultural systems. 2021;166:1-129.
59. Christopher J. Portier PD. Toxicological Profile For Cadmium. September 2012.
60. Zhang H, Reynolds M. Cadmium exposure in living organisms: A short review. *Science of the Total Environment*. 2019;678:761-7.
61. Chalmin P, Jégourel. eY. rapport_cyclope_francais_2019_petits_metaux. 2019.
62. Ramdane A. la politique de protection de l'environnement en Algérie: réalisations et échecs. Disponible sur: <http://elwahat.univghardaia.dz>. 2011.
63. Pueyo M, Sastre J, Hernandez E, Vidal M, López-Sánchez J, Rauret G. Prediction of trace element mobility in contaminated soils by sequential extraction. *Journal of Environmental Quality*. 2003;32(6):2054-66.
64. Kalakhi N, Bendimerad M, Kerfouf A. Heavy metals (Zn, Cd, Cu, Pb, and Fe) assessment in sardines, *Sardina pilchardus* (Walbaum, 1792) from the Algerian west coast. *Journal of Survey in Fisheries Sciences*. 2023:1-11.
65. ; ASA-AMHEHAF AE-G, Mohammed MGMHSEAERN, Ashry5 GWMO. Effect Of Chronic Lead And Cadmium Co-Exposure On Integrity Of The Kidney And The Role Of β_2 Microglobulin. 2021.
66. Nicolle-Mir L. Cadmium et maladie rénale chronique: revue de la littérature. *Environnement, Risques & Santé*. 2016;15(5):387-9.
67. Aoshima K, Department of Public Health FoM, Toyama Medical and Pharmaceutical University T, 930-01. Epidemiology of Renal Tubular Dysfunction in the Inhabitants of a Cadmium-Polluted Area in the Jinzu River Basin in Toyama Prefecture. *Tohoku J. exp. Med.*, 1987,.
68. Baba H, Tsuneyama K, Kumada T, Aoshima K, Imura J. Histopathological analysis for osteomalacia and tubulopathy in itai-itai disease. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2014;39(1):91-6.
69. Price RG. Cadmium Nephropathy and Smoking. *Clinical Medicine Insights: Urology*. 2017;10:117956111772609.
70. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environmental health perspectives*. 2004;112(10):1099-103.
71. Friberg LT, Elinder G-G, Kjellstrom T, Nordberg GF. Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal: Volume 2: Effects and response: CRC press; 2019.
72. Adnan M, Xiao B, Xiao P, Zhao P, Li R, Bibi S. Research Progress on Heavy Metals Pollution in the Soil of Smelting Sites in China. *Toxics*. 2022;10(5):231.

73. Cadmium. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000. , 2000(WHO Regional Office for Europe).
74. Identification Of Cadmium. European Chemicals Agency. 12 June 2013.
75. Boudouda R, Rouibah N, Balli NE. Etude de l'influence du tabagisme sur le taux de cadmiémie: Université de Jijel; 2019.
76. Andujar P, Bensefa-Colas L, Descatha A. Intoxication aiguë et chronique au cadmium. *La Revue de médecine interne*. 2010;31(2):107-15.
77. INRS. Base de données Fiches Toxicologiques. Mars 2022;Cadmium et composés minéraux
- Fiche toxicologique n°60(www.inrs.fr/fichetox).
78. Genchi GS, M. S. Lauria, G. Carocci, A. Catalano, A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11).
79. Sinicropi MS, Amantea D, Caruso A, Saturnino C. Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. *Archives of toxicology*. 2010;84(7):501-20.
80. Maria Stefania Sinicropi AC, 1* Anna Capasso,2 Chiara Palladino,2, Antonella Panno CS. Heavy Metals: Toxicity And Carcinogenicity. 2010.
81. Prozialeck WC, Edwards JR. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(1):2-12.
82. Nordberg M, Nordberg GF. Metallothionein and Cadmium Toxicology-Historical Review and Commentary. *Biomolecules*. 2022;12(3).
83. Thevenod F, Wolff NA. Iron transport in the kidney: implications for physiology and cadmium nephrotoxicity. *Metallomics*. 2016;8(1):17-42.
84. Satarug S. Dietary Cadmium Intake and Its Effects on Kidneys. *Toxics*. 2018;6(1).
85. Klein CB, Costa M. Nickel. *Handbook on the Toxicology of Metals*: Elsevier; 2022. p. 615-37.
86. Nordberg GF, Bernard A, Diamond GL, Duffus JH, Illing P, Nordberg M, et al. Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 2018;90(4):755-808.
87. Sabolić I, Breljak D, Skarica M, Herak-Kramberger CM. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2010;23(5):897-926.
88. Yang H, Shu Y. Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(1):1484-94.
89. Fransson MN, Barregard L, Sallsten G, Akerstrom M, Johanson G. Physiologically-based toxicokinetic model for cadmium using Markov-chain Monte Carlo analysis of concentrations in blood, urine, and kidney cortex from living kidney donors. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2014;141(2):365-76.
90. Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, Sallsten G. The relationship between cadmium in kidney and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. *Toxicology and applied pharmacology*. 2013;268(3):286-93.
91. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, and Correlations*: Wolters Kluwer Alphen aan den Rijn, The Netherlands; 2018.
92. Jasim2 ASFaST. Cadmium Toxicity and some Target Organs:. December 14, 2020.
93. » CdesVsdr. Exposition au cadmium . Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...). Novembre 2017(Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort Cedex).

94. Fenar B, Ghemit M, Ikhlef Y, Ouled Haddar HE. Elimination du cadmium par les bactéries lactiques: Université de Jijel; 2020.

95. Ouedraogo A. Evaluation de la teneur en métaux lourds dans les tissus du Tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*) et du poisson chat Africain (*Clarias Sp.*) d'eau douce. Burkina Faso

2016.

96. Cadmium et composés minéraux

Fiche toxicologique n°60. Mars 2022(www.inrs.fr/fichetox 5ème édition).

97. Almenara CCP, Oliveira TF, Padilha AS. The Role of Antioxidants in the Prevention of Cadmium-Induced Endothelial Dysfunction. *Current pharmaceutical design*. 2020;26(30):3667-75.

98. Jacobo-Estrada T, Santoyo-Sánchez M, Thévenod F, Barbier O. Cadmium handling, toxicity and molecular targets involved during pregnancy: Lessons from experimental models. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(7):1590.

99. Yang H, Shu Y. Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):1484-94.

100. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Rev Environ Health*. 2019;34(4):327-38.

101. Geng HX, Wang L. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019;67:102-7.

102. Kippler M, Ekström EC, Lönnerdal B, Goessler W, Akesson A, El Arifeen S, et al. Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;222(2):221-6.

103. Fatima G, Raza AM, Hadi N, Nigam N, Mahdi AA. Cadmium in Human Diseases: It's More than Just a Mere Metal. *Indian J Clin Biochem*. 2019;34(4):371-8.

104. Reyes-Hinojosa D, Lozada-Pérez CA, Zamudio Cuevas Y, López-Reyes A, Martínez-Nava G, Fernández-Torres J, et al. Toxicity of cadmium in musculoskeletal diseases. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019;72:103219.

105. Al Ibrahim T, Tarboush HA, Aljada A, Al Mohanna M. The effect of selenium and lycopene on oxidative stress in bone tissue in rats exposed to cadmium. *Food and Nutrition Sciences*. 2014;2014.

106. El-Boshy ME, Risha EF, Abdelhamid FM, Mubarak MS, Hadda TB. Protective effects of selenium against cadmium induced hematological disturbances, immunosuppressive, oxidative stress and hepatorenal damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:104-10.

107. M Brzóska M, Borowska S, Tomczyk M. Antioxidants as a potential preventive and therapeutic strategy for cadmium. *Current drug targets*. 2016;17(12):1350-84.

108. Chaudhary S, Iram S, Raisuddin S, Parvez S. Manganese pre-treatment attenuates cadmium induced hepatotoxicity in Swiss albino mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:284-8.

109. Modica-Napolitano JS, Kulawiec M, Singh KK. Mitochondria and human cancer. *Current molecular medicine*. 2007;7(1):121-31.

110. Soubannier V, McBride HM. Positioning mitochondrial plasticity within cellular signaling cascades. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1793(1):154-70.

111. Venkatesh S, Decaraman M, Kumar R, Shamsi MB, Dada R. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility. *The Indian journal of medical research*. 2009;129(2):127-37.

112. Belyaeva EA, Dymkowska D, Wieckowski MR, Wojtczak L. Mitochondria as an important target in heavy metal toxicity in rat hepatoma AS-30D cells. *Toxicology and applied pharmacology*. 2008;231(1):34-42.
113. Wang Y, Fang J, Leonard SS, Rao KM. Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free radical biology & medicine*. 2004;36(11):1434-43.
114. Lee WK, Thévenod F. Cell organelles as targets of mammalian cadmium toxicity. *Archives of toxicology*. 2020;94(4):1017-49.
115. Cannino G, Ferruggia E, Luparello C, Rinaldi AM. Cadmium and mitochondria. *Mitochondrion*. 2009;9(6):377-84.
116. Cuypers A, Plusquin M, Remans T, Jozefczak M, Keunen E, Gielen H, et al. Cadmium stress: an oxidative challenge. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2010;23(5):927-40.
117. Chatterjee S, Kundu S, Bhattacharyya A. Mechanism of cadmium induced apoptosis in the immunocyte. *Toxicology letters*. 2008;177(2):83-9.
118. Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2007;12(5):913-22.
119. Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicology letters*. 2010;198(1):49-55.
120. Thévenod F, Lee WK. Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. *Archives of toxicology*. 2013;87(10):1743-86.
121. Satarug S, Vesey DA, Gobe GC. Health risk assessment of dietary cadmium intake: do current guidelines indicate how much is safe? *Environmental health perspectives*. 2017;125(3):284-8.
122. Nishijo M, Satarug S, Honda R, Tsuritani I, Aoshima K. The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms. *Molecular and cellular biochemistry*. 2004;255(1):87-92.
123. Satarug S, Swaddiwudhipong W, Ruangyuttikarn W, Nishijo M, Ruiz P. Modeling cadmium exposures in low-and high-exposure areas in Thailand. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121(5):531-6.
124. Wang Y, Wu Y, Luo K, Liu Y, Zhou M, Yan S, et al. The protective effects of selenium on cadmium-induced oxidative stress and apoptosis via mitochondria pathway in mice kidney. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;58:61-7.
125. Jamakala O, Rani AU. Mitigating role of zinc and iron against cadmium induced toxicity in liver and kidney of male albino rat: a study with reference to metallothionein quantification. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;6(9):411-17.
126. Lin Y-S, Ho W-C, Caffrey JL, Sonawane B. Low serum zinc is associated with elevated risk of cadmium nephrotoxicity. *Environmental research*. 2014;134:33-8.
127. Wang J, Zhu H, Liu X, Liu Z. Oxidative stress and Ca²⁺ signals involved on cadmium-induced apoptosis in rat hepatocyte. *Biological trace element research*. 2014;161(2):180-9.
128. Zhou Z, Wang C, Liu H, Huang Q, Wang M, Lei Y. Retraction: Cadmium induced cell apoptosis, DNA damage, decreased DNA repair capacity, and genomic instability during malignant transformation of human bronchial epithelial cells. *International Journal of Medical Sciences*. 2014;11(3):246.
129. Chen YY, Zhu JY, Chan KM. Effects of cadmium on cell proliferation, apoptosis, and proto-oncogene expression in zebrafish liver cells. *Aquatic Toxicology*. 2014;157:196-206.

130. Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(2):243.
131. Koturbash I, Beland FA, Pogribny IP. Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis—a justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicology mechanisms and methods*. 2011;21(4):289-97.
132. Wallace DR, Taalab YM, Heinze S, Tariba Lovaković B, Pizent A, Renieri E, et al. Toxic-metal-induced alteration in miRNA expression profile as a proposed mechanism for disease development. *Cells*. 2020;9(4):901.
133. Pillai RS, Bhattacharyya SN, Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trends in cell biology*. 2007;17(3):118-26.
134. Szyf M. The dynamic epigenome and its implications in toxicology. *Toxicological Sciences*. 2007;100(1):7-23.
135. Takiguchi M, Achanzar WE, Qu W, Li G, Waalkes MP. Effects of cadmium on DNA-(Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation. *Experimental cell research*. 2003;286(2):355-65.
136. Benbrahim-Tallaa L, Waterland RA, Dill AL, Webber MM, Waalkes MP. Tumor suppressor gene inactivation during cadmium-induced malignant transformation of human prostate cells correlates with overexpression of de novo DNA methyltransferase. *Environmental health perspectives*. 2007;115(10):1454-9.
137. Pizzino G, Bitto A, Interdonato M, Galfo F, Irrera N, Mecchio A, et al. Oxidative stress and DNA repair and detoxification gene expression in adolescents exposed to heavy metals living in the Milazzo-Valle del Mela area (Sicily, Italy). *Redox biology*. 2014;2:686-93.
138. Zhou Z, Wang C, Liu H, Huang Q, Wang M, Lei Y. Cadmium induced cell apoptosis, DNA damage, decreased DNA repair capacity, and genomic instability during malignant transformation of human bronchial epithelial cells. *International journal of medical sciences*. 2013;10(11):1485.
139. Huang SQ, Peng J, Qiu CX, Yang ZM. Heavy metal-regulated new microRNAs from rice. *Journal of inorganic biochemistry*. 2009;103(2):282-7.
140. Buha A, Matovic V, Antonijevic B, Bulat Z, Curcic M, Renieri EA, et al. Overview of cadmium thyroid disrupting effects and mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(5):1501.
141. Xiao C, Liu Y, Xie C, Tu W, Xia Y, Costa M, et al. Cadmium induces histone H3 lysine methylation by inhibiting histone demethylase activity. *Toxicological Sciences*. 2015;145(1):80-9.
142. Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *International journal of environmental health research*. 2014;24(4):378-99.
143. Giaginis C, Gatzidou E, Theocharis S. DNA repair systems as targets of cadmium toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*. 2006;213(3):282-90.
144. Martinez-Zamudio R, Ha HC. Environmental epigenetics in metal exposure. *Epigenetics*. 2011;6(7):820-7.
145. Suzuki M, Takeda S, Teraoka-Nishitani N, Yamagata A, Tanaka T, Sasaki M, et al. Cadmium-induced malignant transformation of rat liver cells: potential key role and regulatory mechanism of altered apolipoprotein E expression in enhanced invasiveness. *Toxicology*. 2017;382:16-23.
146. Peng L, Huang Y, Zhang J, Peng Y, Lin X, Wu K, et al. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Chaoshan population of southeast China. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015;22(24):19870-8.

147. Peng L, Wang X, Huo X, Xu X, Lin K, Zhang J, et al. Blood cadmium burden and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Chinese Chaoshan population. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015;22(16):12323-31.
148. Julin B, Wolk A, Johansson J-E, Andersson S-O, Andrén O, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *British journal of cancer*. 2012;107(5):895-900.
149. Feki-Tounsi M, Hamza-Chaffai A. Cadmium as a possible cause of bladder cancer: a review of accumulated evidence. *Environmental Science and Pollution Research*. 2014;21(18):10561-73.
150. Chen C, Xun P, Nishijo M, Sekikawa A, He K. Cadmium exposure and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies and case-control studies among individuals without occupational exposure history. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015;22(22):17465-74.
151. Luo H, Yuan DB, Zhang W. Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-8.
152. Nielsen AE, Bohr A, Penkowa M. The balance between life and death of cells: roles of metallothioneins. *Biomarker Insights*. 2006;1:117727190600100016.
153. Bensakhria A. Les Métallothionéines. *Toxicologie Générale* 2018.
154. Keith L, Faroon O, Fowler B, Uranium Gunnar FN, Bruce A. *Handbook on the Toxicology of Metals*. Academic Press, Burlington, USA. 2007.
155. Nishijo M, Nakagawa H. Effects of Cadmium Exposure on Life Prognosis. 2019:63-73.
156. Pascal Andujar LB-C, Alexis Descatha. Acute and chronic cadmium poisoning. 2010,(La Revue de Médecine Interne, Elsevier).
157. Himeno S, Aoshima K. Cadmium toxicity: new aspects in human disease, rice contamination, and cytotoxicity: Springer; 2019.
158. Byber K, Lison D, Verougstraete V, Dressel H, Hotz P. Cadmium or cadmium compounds and chronic kidney disease in workers and the general population: a systematic review. *Critical reviews in toxicology*. 2016;46(3):191-240.
159. Li S-J, Zhang S-H, Chen H-P, Zeng C-H, Zheng C-X, Li L-S, et al. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(3):439-44.
160. Satarug S. Dietary cadmium intake and its effects on kidneys. *Toxics*. 2018;6(1):15.
161. Bhattacharjee B, Ghosh AK, Mishra S, Das J, Chattopadhyay A, Bandyopadhyay D. Terminalia arjuna aqueous bark extract protects against cadmium acetate-induced injury to rat liver and heart through antioxidant mechanisms: a dose response study. *J Pharma Res*. 2016;10:771-92.
162. Hafez AS, Hantash EM, Hafez EM. Nigella Sativa oil Alleviates Cadmium-Induced Hepatic Insult in Adult Male Albino Rats. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*. 2017;25(1):27-45.
163. Andjelkovic M, Buha Djordjevic A, Antonijevic E, Antonijevic B, Stanic M, Kotur-Stevuljevic J, et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(2):274.
164. Singh S, Singh J, Vig AP. Effect of abiotic factors on the distribution of earthworms in different land use patterns. *The Journal of Basic & Applied Zoology*. 2016;74:41-50.
165. Karimi O, Hesaraki S, Mortazavi SP. The Effect of Cadmium on the Ultrastructure and Metallothionein Levels in the Liver and Kidneys of Japanese quail. *Iranian Journal of Toxicology*. 2018;12(2):21-5.

166. Deniz GY, Geyikoglu F. Extract of the *Punica granatum* flowers attenuates progression of hepatotoxicity against cadmium chloride-induced liver injury in rats. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*. 2019;8(6):143-50.
167. Ansa AA, Akpere O, Imasuen JA. Semen traits, testicular morphometry and histopathology of cadmium-exposed rabbit bucks administered methanolic extract of *Phoenix dactylifera* fruit. *Acta Scientiarum Animal Sciences*. 2017;39:207-15.
168. Rajendar B, Bharavi K, Rao G, Kishore P, Kumar PR, Kumar CS, et al. Protective effect of an aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* Linn on cadmium-induced testicular damage. *Indian journal of pharmacology*. 2011;43(5):568.
169. Coccini T, Barni S, Vaccarone R, Mustarelli P, Manzo L, Roda E. Pulmonary toxicity of instilled cadmium-doped silica nanoparticles during acute and subacute stages in rats. 2013.
170. Kulas J, Ninkov M, Tucovic D, Popov AA, Ukropina M, CAKIC MM, et al. Subchronic oral cadmium exposure exerts both stimulatory and suppressive effects on pulmonary inflammation/immune reactivity in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2019;32(7):508-19.
171. Cox JN, Rahman MA, Bao S, Liu M, Wheeler SE, Knoell DL. Cadmium attenuates the macrophage response to LPS through inhibition of the NF- κ B pathway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2016;311(4):L754-L65.
172. Fujiki K, Inamura H, Miyayama T, Matsuoka M. Involvement of Notch1 signaling in malignant progression of A549 cells subjected to prolonged cadmium exposure. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(19):7942-53.
173. Akesson A, Barregard L, Bergdahl IA, Nordberg GF, Nordberg M, Skerfving S. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect*. 2014;122(5):431-8.
174. Belliardo C. Etude comparée de la cytogénotoxicité du cadmium, du nickel et de l'aluminium sur le fibroblaste cutané humain: Aix-Marseille; 2018.
175. Glicklich D, Shin CT, Frishman WH. Heavy metal toxicity in chronic renal failure and cardiovascular disease: possible role for chelation therapy. *Cardiology in Review*. 2020;28(6):312-8.
176. Nzengue Y. Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et du zinc: place des métallothionéines et de p53: Université Joseph-Fourier-Grenoble I; 2008.
177. ATSDR. Toxicological Profile For Zinc. August 2005(U.S. Department Of Health And Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
178. Vance TM, Chun OK. Zinc Intake Is Associated with Lower Cadmium Burden in U.S. Adults. *The Journal of nutrition*. 2015;145(12):2741-8.
179. inrs. Zinc et composés minéraux. https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fichehtml?refINRS=FICHETOX_75. Juillet 2020:Fiche toxicologique n°75.
180. Arnaud J, Beauval N, Bost M, El Balkhi S, Garnier R, Lelièvre B, et al. Intérêts d'inclure la détermination d'éléments inorganiques à la nomenclature des actes de biologie médicale. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2020;32(1):33-61.
181. Stéphan F, Revuz J, editors. Zinc salts in dermatology. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*; 2004.
182. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C, Janus N. La physiologie rénale. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2011;30(4):209-14.
183. Lauwerys R, Haufroid V, Hoet P, Lison D. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 2007.

184. Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et grossesse. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2005;33(4):253-8.
185. Burnol A, Duro L, Grive M. *Éléments traces métalliques. Guide méthodologique* Recommandations pour la modélisation des transferts des éléments traces métalliques dans les sols et les eaux souterraines. 2006.
186. Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(451):59-73.
187. Stéphan F, Revuz J, editors. *Sels de zinc en dermatologie*. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*; 2004: Elsevier.
188. Sammut M. Spéciation du cadmium, du plomb et du zinc dans les poussières d'émissions atmosphériques d'origine sidérurgique-Approche de l'impact toxicologique des poussières: Université de droit, d'économie et des sciences-Aix-Marseille III; 2007.
189. Proudfoot AT. Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clinical toxicology*. 2009;47(2):89-100.
190. Lewis MR, Kokan L. Zinc gluconate: acute ingestion. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1998;36(1-2):99-101.
191. Imoberdorfa R, Rühlin M, Ballmer PE, editors. *Zinc—un oligoélément vital à grand potentiel*. *Forum Med Suisse* 2010; 10: 764; 2010.
192. Roussel A-M. Éléments-trace (zinc, sélénium, chrome, fer), syndrome métabolique et diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2014;8(5):489-93.
193. Tenenbein M. Position statement: whole bowel irrigation. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*. *Journal of toxicology Clinical Toxicology*. 1997;35(7):753-62.
194. Khaled S, Brun J, Bardet L, Cassanas G. Importance physiologique du zinc dans l'activité physique. *Science & sports*. 1997;12(3):179-91.
195. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2006;20(1):3-18.
196. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008–2010. *International journal of hygiene and environmental health*. 2017;220(2):341-63.
197. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Gouille J-P. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *Journal of Analytical Toxicology*. 2013;37(7):401-5.
198. Nisse C, Barbeau D, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. Recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques (SBEP): recommandations de la Société française de médecine du travail, associée à la Société française de toxicologie analytique et à la Société de toxicologie clinique. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2017;29(4):351-76.
199. Reichl F-X, Benecke J, Perraud R. *Guide pratique de Toxicologie: De Boeck*; 2010.
200. Imane E. *Intoxications aux éléments traces métalliques et concept du profil métallique*. 2022.
201. Boudehane A, Haddouche T, Delloul, Sara, Koucem K. Validation d'une méthode analytique de dosage du cuivre urinaire par Spectrométrie d'Absorption Atomique Flamme. 2020.
202. Picot A, Narbonne J-F. *Le Cuivre des bénéfiques aux risques*. Dossier d'information. 2009(03).

203. Faure A, Mathon L, Poupelin J, Allaouchiche B, Chassard D, editors. Intoxication aiguë au sulfate de cuivre: physiopathologie et traitement d'après un cas. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*; 2003: Elsevier.
204. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2013;51(4):839-49.
205. Tounian P, Chouraqui J-P. Fer et nutrition. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S23-5S31.
206. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne*. 2013;34(1):17-25.
207. Vaulont S. Métabolisme du fer. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S32-5S9.
208. Baudin B. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Revue francophone des laboratoires*. 2012;2012(442):55-9.
209. Saurin J-C. Exploration d'une anémie ferriprive. *La Presse Médicale*. 2010;39(7-8):794-8.
210. Mario N. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(442):39-48.
211. Arnaud J, Beauval N, Bost M, El Balkhi S, Garnier R, Lelièvre B, et al., editors. Intérêts d'inclure la détermination d'éléments inorganiques à la nomenclature des actes de biologie médicale. *Annales de Biologie Clinique*; 2021.
212. Vallée L. Fer et neurodéveloppement. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S18-5S22.
213. Arlet J-B, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer: indications, limites et modalités. *La Revue de médecine interne*. 2013;34(1):26-31.
214. Tsukamoto T, Matsubara T, Akashi Y, Kondo M, Yanagita M. Annual iron loss associated with hemodialysis. *American Journal of Nephrology*. 2016;43(1):32-8.
215. de l'Anses A. Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel.
216. Xu X, Nie S, Ding H, Hou FF. Environmental pollution and kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):313-24.
217. Boly A, Trabelsi MEH, Ramdani B, Bayahia R, Gharbi MB, Boucher S, et al. Estimation des besoins en greffe rénale au Maroc. *Néphrologie & thérapeutique*. 2014;10(7):512-7.
218. Maïz HB. La néphrologie en Tunisie: d'hier à aujourd'hui. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2010;6(3):173-8.
219. Khaldi ME, Ikhleff A. Variations de la parathormone et du bilan phosphocalcique chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés au CHU-Tlemcen.
220. Afsar B, Elsurur Afsar R, Kanbay A, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence. *Clinical kidney journal*. 2019;12(1):19-32.
221. De soins GDP. *Maladie Rénale Chronique de l'adulte*. 2012.
222. Delanaye, Pierre, editor *Epidémiologie et diagnostic de la maladie rénale chronique*. Forum des savoirs, Module Sciences et Avenir Pourquoi prendre soin de ses reins?; 2020.
223. Vasmant D. Maladie rénale chronique: prévention des risques de iatrogénies médicamenteuses et dépistage de la maladie. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15(6):465-7.
224. Charifi C, Abdi D, Hamadouche N. Les Perturbations biologiques chez les insuffisants rénaux chroniques. 2021.
225. Bessaguet F, Desmoulière A. Les reins. *Actualités pharmaceutiques*. 2020;59(595-596):57-60.
226. Zeller M. Physiologie rénale. (UE 2.2 Cycles de la vie et grandes fonctions).
227. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bulletin du cancer*. 2012;99(3):237-49.

228. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. [Renal physiology]. *Bull Cancer*. 2012;99(3):237-49.
229. Lameire N. La physiologie rénale et son implication dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë. *L'insuffisance rénale aiguë*. 2007:49-66.
230. Baudin B. L'exploration du rein en 2013. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(451):39-53.
231. ps, fr wc. ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE - Article complet - - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition]. 2022.
232. Leriverend H, Annaix V, Faure S. La fonction rénale, une donnée essentielle. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016;55(557):20-2.
233. Wang X, Cui W, Wang M, Liang Y, Zhu G, Jin T, et al. The association between life-time dietary cadmium intake from rice and chronic kidney disease. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;211:111933.
234. Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique: recommandations. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2011;26(2):55-9.
235. Rabiller J, Faure S. De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale. *Actualités Pharmaceutiques*. 2019;58(584):20-5.
236. Delage I. *Physiopathologie: guide clinique et thérapeutique*: Doin; 2020.
237. Aly AS, Mah S, Sidina SML, Lemrabott M, Beddi M, Emeyen O, et al. Troubles du métabolisme minéral et osseux chez les patients hémodialysés chroniques en Mauritanie: évaluation de l'adhésion aux recommandations internationales (KDOQI et KDIGO). *Néphrologie & Thérapeutique*. 2017;13(5):333.
238. Agbatchi RK, Zannou ES, Ahissou H, Loko F, Vigan J, Segbo JA. Prévalence des troubles hydroélectrolytiques chez les insuffisants rénaux chroniques pris en charge dans le Service de Néphrologie et d'Hémodialyse du CNHUHKM de Cotonou. *EPAC/UAC*; 2013.
239. Pendse S, Singh AK. Complications of chronic kidney disease: anemia, mineral metabolism, and cardiovascular disease. *Medical Clinics*. 2005;89(3):549-61.
240. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney international supplements*. 2017;7(2):122-9.
241. Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: prevention and treatment of common complications. *American family physician*. 2004;70(10):1921-8.
242. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Primary care: Clinics in office practice*. 2008;35(2):329-44.
243. Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2014;26(4):455-8.
244. Lentini P, Zanolli L, Granata A, Signorelli SS, Castellino P, Dell'Aquila R. Kidney and heavy metals - The role of environmental exposure (Review). *Mol Med Rep*. 2017;15(5):3413-9.
245. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic- induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep*. 2018;5:704-13.
246. Das SC, Al-Naemi HA. Cadmium Toxicity: Oxidative Stress, Inflammation and Tissue Injury. *Occupational Diseases and Environmental Medicine*. 2019;07(04):144-63.
247. Johan Nilsson Sommar1* MKS, Bodil M Björ1, Sölve I Elmståhl3, Göran Hallmans4, Thomas Lundh5, Staffan MI Schön6 S SaIAB. End-stage renal disease and low level exposure to lead, cadmium and mercury; a population-based, prospective nested case-referent study in Sweden. 2013,.

248. Hellström L, Elinder C-G, Dahlberg B, Lundberg M, Järup L, Persson B, et al. Cadmium exposure and end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;38(5):1001-8.
249. Le cadmium dans l'eau potable. 2019(Santé Canada).
250. Belhadj H, Nouali S. Optimisation d'une méthode de dosage: spectrométrie d'absorption atomique électrothermique pour la détermination du cadmium 2016.
251. Labat L, editor *La préparation des matrices biologiques pour l'analyse des métaux*. *Annales de Toxicologie Analytique*; 2010: EDP Sciences.
252. Rouessac F, Rouessac A, Cruché D. *Dunod Analyse Chimique. Méthodes et techniques instrumentales modernes*, 6ème édition, Paris. 2004.
253. Hsu CW, Yen TH, Chen KH, Lin-Tan DT, Lin JL, Weng CH, et al. Effect of Blood Cadmium Level on Mortality in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Medicine*. 2015;94(42):e1755.
254. Kazi TG, Jalbani N, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Afridi HI, et al. Evaluation of toxic metals in blood and urine samples of chronic renal failure patients, before and after dialysis. *Ren Fail*. 2008;30(7):737-45.
255. Kim NH, Hyun YY, Lee K-B, Chang Y, Rhu S, Oh K-H, et al. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(3):272-7.
256. Chen X, Chen X, Wang X, Wang M, Liang Y, Zhu G, et al. The association between estimated glomerular filtration rate and cadmium exposure: An 8-year follow-up study. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;235:113774.
257. Hsueh YM, Huang YL, Lin YF, Shiue HS, Lin YC, Chen HH. Plasma Vitamin B(12) and Folate Alter the Association of Blood Lead and Cadmium and Total Urinary Arsenic Levels with Chronic Kidney Disease in a Taiwanese Population. *Nutrients*. 2021;13(11).
258. Yimthiang S, Pouyfung P, Khamphaya T, Kuraeiad S, Wongrith P, Vesey DA, et al. Effects of Environmental Exposure to Cadmium and Lead on the Risks of Diabetes and Kidney Dysfunction. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4).
259. Pan C-F, Lin C-J, Chen S-H, Huang C-F, Lee C-C. Association between trace element concentrations and anemia in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional population-based study. *Journal of Investigative Medicine*. 2019;67(6):995-1001.
260. Tsai KF, Hsu PC, Lee CT, Kung CT, Chang YC, Fu LM, et al. Association between Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-Measured Kidney Injury Markers and Urinary Cadmium Levels in Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2021;11(1).
261. Wang X, Chen X, He W, Zhu G, Jin T, Chen X. A nomogram to predict cadmium-induced renal tubular dysfunction. *Scientific reports*. 2020;10(1):10121.
262. Park Y, Lee SJ. Association of Blood Heavy Metal Levels and Renal Function in Korean Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11).
263. S. EL Kettani¹ EMA, M. Benganem³, K. Soulami³. Prevalence De La maladie rénale chronique chez une population rurale utilisant les eaux usées en agriculture A Settat -Maroc. Novembre 2007.
264. Rousselet E. Réponse cellulaire vis-à-vis de l'exposition au cadmium chez les animaux. 2007.
265. Panwar B, Gutiérrez OM, editors. *Disorders of iron metabolism and anemia in chronic kidney disease*. *Seminars in nephrology*; 2016: Elsevier.
266. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2018;33:227-38.
267. Brier ME, Gooding JR, Harrington JM, Burgess JP, McRitchie SL, Zhang X, et al. Serum trace metal association with response to erythropoiesis stimulating agents in incident and prevalent hemodialysis patients. *Scientific reports*. 2020;10(1):20202.

268. Dix-Cooper L, Kosatsky T. Blood mercury, lead and cadmium levels and determinants of exposure among newcomer South and East Asian women of reproductive age living in Vancouver, Canada. *The Science of the total environment*. 2018;619-620:1409-19.
269. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *American journal of epidemiology*. 2009;170(9):1156-64.
270. Ing-Marie Olsson IB, 2 Thomas Lundh,2 Helena Ottosson,2 Staffan Skerfving,2 and Agneta Oskarsson1. Cadmium in Blood and Urine—Impact of Sex, Age, Dietary Intake, Iron Status, and Former Smoking—Association of Renal Effects. December 2002;Volume 110.
271. Chen B, Lamberts LV, Behets GJ, Zhao T, Zhou M, Liu G, et al. Selenium, lead, and cadmium levels in renal failure patients in China. *Biol Trace Elem Res*. 2009;131(1):1-12.
272. Palaneeswari MS, Rajan PM, Silambanan S, Jothimalar. Blood Arsenic and Cadmium Concentrations in End-Stage Renal Disease Patients who were on Maintenance Haemodialysis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(5):809-13.
273. Jalili C, Kazemi M, Cheng H, Mohammadi H, Babaei A, Taheri E, et al. Associations between exposure to heavy metals and the risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in toxicology*. 2021;51(2):165-82.
274. Lyu Y, Zhao F, Qiu Y, Ding L, Qu Y, Xiong J, et al. Association of cadmium internal exposure with chronic kidney disease in Chinese adults. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2021;101:1921-8.
275. Chen X, Zhu G, Wang Z, Zhou H, He P, Liu Y, et al. The association between lead and cadmium co-exposure and renal dysfunction. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;173:429-35.
276. Emam A, Hamed S, Elmowafy A, Awad M, Eldakroory S, Elmansoury A. P0738 Relation Between Blood Lead And Cadmium Levels And Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(Supplement_3):gfaa142. P0738.
277. Satarug S, Boonprasert K, Gobe GC, Ruenweerayut R, Johnson DW, Na-Bangchang K, et al. Chronic exposure to cadmium is associated with a marked reduction in glomerular filtration rate. *Clinical kidney journal*. 2019;12(4):468-75.
278. Baba H, Tsuneyama K, Kumada T, Aoshima K, Imura J. Histopathological analysis for osteomalacia and tubulopathy in itai-itai disease. *J Toxicol Sci*. 2014;39(1):91-6.
279. Yan LJ, Allen DC. Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. *Biomolecules*. 2021;11(11).
280. Wilk A, Romanowski M, Wiszniewska B. Analysis of cadmium, mercury, and lead concentrations in erythrocytes of renal transplant recipients from northwestern Poland. *Biology*. 2021;10(1):62.
281. Satarug S, Vesey DA, Ruangyuttikarn W, Nishijo M, Gobe GC, Phelps KR. The Source and Pathophysiologic Significance of Excreted Cadmium. *Toxics*. 2019;7(4).
282. Amshi SA, Iliya I, Adamu A. Chronic Kidney Disease Associated With Heavy Metals (Cr, Pb, Cd) Analyzed From Irrigation Water of Gashua, Yobe, Nigeria. *IOSR Journal of Applied Chemistry (IOSR-JAC)*. 2019;12(5):53-8.
283. Benhaddya ML. Human health risk assessment of heavy metals from surface water of Chott Merouane, Algeria. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*. 2020:1-18.
284. S. Sylvain Rouamba¹, Filbert Guira², Fulbert Nikièma¹, Aïssama Sawadogo¹, Elie Kabré¹, Lassana Sangaré³, et al. Lead and cadmium contamination level in irrigation water and lettuce (*Lactuca sativa* L) from market gardening sites of Ouagadougou, Burkina Faso. *International Research Journal of Public and Environmental Health*. 11 May, 2021;8(3).

285. Chi-Feng Pan, 2,3 Cheng-Jui Lin,1,2 Shu-Hua Chen,1 Chi-Feng Huang,1 Chun-Chuan Lee 3,4. Association between trace element concentrations and anemia in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional population-based study. 2018.

SUMMARY

Introduction

Interest in cadmium as an agent detrimental to human health has increased over the past decades. There are concerns about the spread of heavy metals in the environment, and human activities are one of the most important factors in their spread. These agents have a long half-life in the environment. Applied in different fields, ML are part of our daily lives.

Material and method

We sought to verify if there is a relationship between blood levels of Cd and the progressive stage of chronic renal failure . Cadmium pollution has become a real problem threatening our ecosystems, with detrimental effects on crop production and biodiversity. In our study we recruited 322 adult patients with chronic renal failure including 13% with mild CKD, 28.9% moderate, 11.5% severe, and 46.6% Terminal (hemodialysed).

Results

The average age of the cohort was 62.18 years ± 0.78 and women 52% of all patients, including 28.60% aged between 56 and 76 years. The highest CRF frequencies 50% are between 55 and 75 years old while only 3.2% were between 16 and 36 years old. 43% of patients consume mineral water and 57% tap water. 37.8% of patients had diabetic nephropathy as etiology, 32.4% hypertension, 5.4% polycystosis and 24.3% of undetermined cause. As noted in our study, after analysis by logistic regression, the stage factor is the only risk factor that most influences the blood cadmium level, the odds ratio (OR) is equal to 10.025, the difference between the different stages of the The IRC is significant ($p=0.00$), concluding that there is a 10-fold risk of increasing the probability of having an elevated Cd level in an advanced stage patient.

Conclusion

Female gender, smoking, and end-stage CKD were associated with elevated blood Cd levels. These factors were also independently correlated with elevated blood Cd, including CR patients without dialysis, non-smokers, and male patients.

ملخص

مقدمة

ازداد الاهتمام بالكادميوم كعامل ضار بصحة الإنسان خلال العقود الماضية. هناك مخاوف من انتشار المعادن الثقيلة في البيئة، وتعتبر الأنشطة البشرية من أهم عوامل انتشارها. هذه العوامل لها نصف عمر طويل في البيئة. يتم تطبيق معادن ثقيلة في مجالات مختلفة، وهي جزء من حياتنا اليومية.

المواد وطريقة

سعيًا للتحقق مما إذا كانت هناك علاقة بين مستويات الكادميوم في الدم والمرحلة التدريجية للفشل الكلوي المزمن. أصبح تلوث الكادميوم مشكلة حقيقية تهدد أنظمتنا البيئية، مع تأثيرات ضارة على إنتاج المحاصيل والتنوع البيولوجي. في دراستنا، قمنا بتجنيد 322 مريضًا بالغًا يعانون من الفشل الكلوي المزمن، بما في ذلك 13% مصابين بمرض الكلى المزمن الخفيف، و28.9% معتدلاً، و11.5% شديداً، و46.6% طرفياً (غسيل الكلى).

نتائج

كان متوسط عمر الفوج 62.18 سنة ± 0.78 والنساء 52% من جميع المرضى، بما في ذلك 28.60% الذين تتراوح أعمارهم بين 56 و 76 سنة. تتراوح أعمار أعلى ترددات CRF بنسبة 50% بين 55 و 75 عامًا بينما تتراوح أعمار 3.2% فقط بين 16 و 36 عامًا. 43% من المرضى يستهلكون المياه المعدنية و57% ماء الصنبور. 37.8% من المرضى يعانون من اعتلال الكلية السكري كمسببات، 32.4% ارتفاع ضغط الدم، 5.4% كثرة الكيسات و24.3% سبب غير محدد. كما لوحظ في دراستنا، بعد التحليل عن طريق الانحدار اللوجستي، فإن عامل المرحلة هو عامل الخطر الوحيد الذي يؤثر بشكل كبير على مستوى الكادميوم في الدم، ونسبة الأرجحية (OR) تساوي 10.025، والفرق بين المراحل المختلفة ل-IRC هو مهم ($p = 0.00$)، واستنتج أن هناك خطرًا بمقدار 10 أضعاف لزيادة احتمال وجود مستوى مرتفع من الكادميوم في مريض في مرحلة متقدمة.

خاتمة

ارتبط الجنس الأنثوي والتدخين والمرحلة النهائية لمرض الكلى المزمن بارتفاع مستويات الكادميوم في الدم. ارتبطت هذه العوامل أيضًا بشكل مستقل بارتفاع ضغط الدم، بما في ذلك مرضى CR دون غسيل الكلى، وغير المدخنين، والمرضى الذكور.