

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

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

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2018

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

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

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Juillet 2018

Édition scientifique

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 31 juillet 2018

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques 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

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de sa mission permanente d'expertise en matière de VLEP, l'Anses a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour le cadmium et ses composés.

La France dispose actuellement à travers une circulaire¹ de 1992 d'une valeur moyenne d'exposition indicative sur 8 heures pour le cadmium et ses composés de 0,05 mg.m⁻³. Cette circulaire fixe, également pour l'oxyde de cadmium, une valeur limite d'exposition indicative sur 15 min de 0,05 mg.m⁻³ en cadmium mais pas de valeur moyenne indicative sur 8 heures.

La DGT a demandé à l'Agence de réévaluer ces valeurs et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Suite à l'analyse des données de la littérature, il a été jugé plus pertinent de démarrer les travaux d'expertise par l'évaluation des indicateurs biologiques du cadmium et ses composés (très

¹ Circulaire du 7 juillet 1992 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 modifiée relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail

documentés) en vue de la recommandation de valeurs biologiques, avant de réévaluer les valeurs atmosphériques.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et à la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cadmium et ses composés » (mai 2014).

Le CES VLEP (mandat 2010-2013) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 5 avril 2013. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 10 décembre 2013 au 10 janvier 2014. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 4 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté le rapport d'expertise collective ainsi que la note d'expertise collective le 12 mai 2014.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Le cadmium urinaire et le cadmium sanguin ont été retenus comme indicateurs biologiques d'exposition pertinents.

Le cadmium urinaire est retenu comme indicateur biologique de l'exposition chronique.

Le cadmium sanguin est un marqueur biologique de l'exposition récente au cadmium. Il reflète également partiellement la charge corporelle accumulée. Lors de modifications des doses d'exposition, c'est l'indicateur qui réagit le plus rapidement. À ce titre, il reflète en partie le taux de changement de la charge corporelle en cadmium et permet de vérifier que les expositions au cadmium sont bien contrôlées à court terme. Ainsi, il peut être utilisé comme indicateur biologique dans le cadre du suivi médical pour le contrôle des expositions (prise en compte de toutes les sources d'exposition, y compris la voie orale, souvent non négligeable dans le cas des métaux).

■ Choix des indicateurs biologiques d'effet

La néphrotoxicité du cadmium est connue depuis longtemps et sert généralement de base à la détermination de valeurs limites biologiques car elle correspond à l'effet généralement le mieux caractérisé suite à une exposition chronique au cadmium.

La β 2-microglobuline (β 2M) urinaire est la protéine la plus souvent étudiée pour relier les concentrations urinaires de cadmium et la cytotoxicité tubulaire du cadmium en l'absence d'autres

pathologies rénales. Cependant sa faible stabilité en milieu acide risque de fausser les résultats et de sous-estimer l'excrétion réelle.

La protéine transporteuse du rétinol (RBP) urinaire est de plus en plus étudiée car sa stabilité dans les urines en fait un biomarqueur plus facile à mettre en œuvre que la β 2M urinaire.

Il existe de nombreux autres marqueurs biologiques marquant de façon précoce la cytotoxicité tubulaire pouvant être liée à une exposition au cadmium, mais les données permettant de relier les concentrations urinaires de cadmium aux concentrations urinaires de ces marqueurs sont limitées.

Ainsi seules la β 2M et la RBP urinaires ont été retenues comme indicateurs biologiques d'effet.

Tous les prélèvements urinaires et sanguins peuvent être réalisés le matin avant la prise de poste (afin d'éviter tout risque de contamination des échantillons) quel que soit le jour de la semaine de travail. Pour la β 2M urinaire, les prélèvements doivent être effectués sur la deuxième miction du matin et tamponnés à pH 7 juste après le prélèvement. Pour le dosage du cadmium urinaire, aucun conservateur ne doit être ajouté aux prélèvements. Il est également recommandé de réaliser les prélèvements sanguins à distance d'un arrêt prolongé de travail.

■ **Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)**

Bien que le cadmium soit considéré comme un agent cancérigène selon l'IARC (1993), il n'a pas été possible de relier cet effet aux concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition.

Les données de la littérature permettent d'établir un potentiel lien de causalité entre les expositions au cadmium et une toxicité osseuse à long terme sans qu'une concentration critique ait pu être identifiée avec certitude, ni pour le cadmium sanguin ni pour le cadmium urinaire pour la population d'intérêt (travailleurs exposés). En effet, seules deux études d'Alfven et al. (2000 et 2004) sont disponibles en milieu professionnel concernant la toxicité osseuse du cadmium et elles ne permettent pas de disposer d'une relation dose-réponse qui soit quantitative. Le CES a donc fait le choix de construire une valeur limite biologique pour le cadmium urinaire à partir des données de toxicité rénale du cadmium beaucoup plus abondantes dans la littérature.

Différentes études indiquent qu'une élévation de la concentration urinaire de β 2M ou de RBP au-dessus de $1000 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine marque une cytotoxicité tubulaire irréversible. Il est également admis qu'une concentration urinaire supérieure à $300 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine marque les premiers signes d'une cytotoxicité tubulaire devant être prévenus (Prozialeck et Edwards, 2010 ; Hotz et al., 1999 ; Bernard, 2008 ; Jarup et al., 1998). C'est la raison pour laquelle une concentration urinaire de $300 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour la RBP ou la β 2M est souvent retenue comme seuil de toxicité rénale du cadmium.

- **Cadmium urinaire**

Les études récentes proposent des benchmark doses sur de grands échantillons et sont donc préférables pour la détermination de valeurs de référence. Les trois études proposant des benchmark doses sont celles de Jarup et Elinder (1994), EFSA (2009) et Chaumont et al. (2011). Il n'a pas été jugé pertinent de retenir les résultats présentés dans le rapport de l'EFSA dans la mesure où la population visée est la population générale et que les données étudiées proviennent d'une population très hétérogène qui ne comprend que 1 % de travailleurs.

La BMD_{10} calculée par Jarup et Elinder (1994), correspondant à une concentration critique de β 2M de $300 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, est égale à $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les travailleurs de moins de 60 ans. Il est à noter que l'intervalle de confiance à 90 ou 95 % de cette valeur n'est pas renseigné dans la publication.

L'étude de Chaumont et al. (2011) est la seule fournissant le calcul d'une benchmark-dose (et l'incertitude associée) sur une large population ($n = 599$) de travailleurs français, européens et américains en utilisant la réponse des marqueurs RBP et $\beta 2M$. Cette étude présente certains avantages méthodologiques, comme l'effectif étudié qui exclut les fumeurs (influence du tabagisme). La concentration la plus basse ($5,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) arrondie à la valeur inférieure a été retenue et une valeur limite biologique (VLB) égale à $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine est proposée sur la base d'une augmentation de la prévalence des concentrations urinaires de RBP ou de $\beta 2M$ anormales.

En raison de l'âge moyen des sujets de cette étude ($45 \text{ ans} \pm 10 \text{ ans}$) et compte tenu du caractère cumulatif du cadmium lié à sa très longue demi-vie, il apparaît souhaitable de coupler le contrôle du respect de la VLB à un suivi complémentaire pour veiller à préserver l'intégrité de la fonction rénale. Ce suivi devrait être déclenché à un niveau de concentration urinaire de cadmium, inférieur à la VLB.

Malgré les incertitudes méthodologiques de l'étude de Jarup et Elinder (1994), la valeur de $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine identifiée chez des travailleurs de plus de 60 ans, arrondie à $2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine de cadmium urinaire, est recommandée comme seuil pour débiter un suivi des marqueurs biologiques de la fonction rénale de type RBP et $\beta 2M$ (dans les urines). L'objectif d'un tel dispositif est de prendre en compte les paramètres de l'évaluation du risque qui ne peuvent pas être totalement intégrés dans la VLB proposée ; ceux-ci incluent principalement l'âge des travailleurs, le caractère très cumulatif de la charge rénale de cadmium en raison de sa très longue demi-vie et le tabagisme.

L'étude française ENNS, en population générale, peut-être retenue pour définir une valeur biologique de référence (VBR) de $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine chez les non-fumeurs et de $1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine chez les fumeurs (Fréry et al., 2009).

- **Cadmium sanguin**

L'ensemble des données disponibles jugées pertinentes, étudiant la relation entre le cadmium sanguin et urinaire d'une part et entre le cadmium sanguin et les marqueurs de toxicité rénale (RBP et $\beta 2M$) d'autre part, permet de recommander de façon prudente et raisonnable une VLB pour le cadmium sanguin de $4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. A noter que les résultats dans l'étude de Zwennis et Franssen (1992) menée sur 900 travailleurs exposés au cadmium dans 16 secteurs d'activité différents, suggère qu'à long terme et en moyenne, une exposition courante à une concentration de cadmium sanguin de $4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ correspondrait à une concentration urinaire de $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine.

A défaut de données en France, l'étude allemande GerES, en population générale, est retenue pour proposer une VBR de $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour les non-fumeurs et $3 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour les fumeurs (Becker et al. 2002).

- **Indicateurs biologiques d'effet : $\beta 2M$ et RBP dans les urines**

Si les VBR doivent être construites prioritairement en population générale pour les indicateurs biologiques d'exposition c'est principalement pour mettre en évidence une imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré. Il faut donc pouvoir s'assurer de l'absence d'exposition, ce qui dans des études de terrain, même si les professionnels sont considérés comme non-exposés à la substance considérée, ne peut pas être certain et/ou vérifié. En revanche, concernant les marqueurs biologiques d'effet, il est important de s'assurer que la population dans laquelle est mesurée le biomarqueur présente des caractéristiques physiologiques similaires à la population cible (adultes en âge de travailler). Les études de terrain chez des travailleurs non-exposés sont donc privilégiées. Seules deux études de terrain rapportant des concentrations urinaires de ces deux indicateurs biologiques d'effets précoces chez des travailleurs non exposés professionnellement au cadmium ont été identifiées (Chaumont et al. de 2010 ; Roels et al. de 1993).

Pour la β 2M, la concentration urinaire de $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine est proposée comme valeur biologique de référence (95^{ème} percentile chez des travailleurs non-exposés compris entre 230² et $280 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine environ).

Pour la RBP, la concentration urinaire de $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine est proposée comme valeur biologique de référence (95^{ème} percentile chez des travailleurs non-exposés compris entre 190 et $260 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine environ).

Les experts du CES ont également rapporté que les concentrations de cadmium, et plus particulièrement dans le sang, sont influencées par la consommation tabagique et dans une moindre mesure par l'alimentation. L'excrétion de la RBP et de la β 2M est influencée par l'âge, par certaines pathologies et par l'exposition à d'autres substances néphrotoxiques. Ces indicateurs ne sont pas spécifiques des effets du cadmium.

Les experts du CES ont souhaité ajouter des éléments de suivi biologique. Ainsi, il est recommandé d'effectuer une mesure de cadmium sanguin, urinaire et des marqueurs de tubulopathie (examen complet de la fonction rénale) à l'entrée en poste afin de disposer des niveaux de base. Puis, durant l'exposition, il est important de réaliser de façon périodique des mesures des concentrations sanguine et urinaire en cadmium. La mesure de l'évolution dans le temps des concentrations sanguines de cadmium reflète les expositions récentes et l'exposition par ingestion non négligeable dans le cas des expositions professionnelles aux métaux. Si la concentration urinaire en cadmium est supérieure à $2 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine mais inférieure à $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, le suivi périodique des concentrations urinaire et sanguine de cadmium devra être complété par un suivi périodique des marqueurs urinaires précoces de tubulopathie (RBP et β 2M) en comparant les résultats obtenus aux valeurs biologiques de référence proposées.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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 », l'Anses recommande les valeurs biologiques suivantes :

■ Pour le cadmium urinaire :

- Une VLB pragmatique basée sur la toxicité tubulaire de $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ;
- Une valeur seuil de $2 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour un suivi complémentaire périodique des marqueurs urinaires précoces de tubulopathie (protéine transporteuse de rétinol et bêta-2-microglobuline) ;
- Une VBR de $0,8 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les non-fumeurs et de $1 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour les fumeurs ;

■ Pour le cadmium sanguin :

- Une VLB pragmatique basée sur la toxicité tubulaire de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$;
- Une VBR de $0,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les non-fumeurs et de $3 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les fumeurs ;

■ Pour la protéine transporteuse de rétinol urinaire :

- Une VBR de $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ;

■ Pour la Bêta-2-microglobuline urinaire :

- Une VBR de $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

² En prenant une valeur par défaut pour la concentration urinaire de créatinine égale à $1,4 \text{g.L}^{-1}$

Les valeurs limites biologiques ici recommandées, qui sont des valeurs pragmatiques, ont été établies, au regard des données disponibles, pour protéger la fonction rénale des travailleurs exposés au cadmium et à ses composés mais celles-ci ne sont pas élaborées de façon à pouvoir apporter un niveau de protection défini vis à vis des effets cancérigènes. En outre, les VBR recommandées par l'Anses n'ont pas pour objectif de protéger d'effets sanitaires mais permettent de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs (au regard du 95^{ème} percentile des valeurs observées dans une population générale d'adultes).

Par ailleurs, l'Anses tient à souligner que :

- Certains composés du cadmium étant classés cancérigènes catégorie 1B, la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) par des substances, mélanges ou procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- Sur le site « substitution-cmr³», des démarches de substitutions⁴ sont disponibles pour certains composés du cadmium tels que l'oxyde de cadmium et le chlorure de cadmium ;
- Compte tenu de ce classement et de l'absence de seuil identifié à ce jour pour les effets cancérigènes, l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Valeur limite biologique, indicateur biologique d'exposition, indicateur biologique d'effet, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, cadmium.

KEY WORDS

Biological limit value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, biomarker of effect, exposure levels, occupational, chemical agents, cadmium.

³ <http://www.substitution-cmr.fr/>

⁴ A noter que l'ANSES ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme des pistes à considérer en vue d'engager une démarche de substitution.

ANNEXE

Éléments d'information complémentaires pouvant être utiles aux gestionnaires des risques

Selon les résultats de l'enquête Surveillance Médicale des Expositions aux Risques Professionnels (Sumer) de 2010, il semble que le nombre de salariés exposés au cadmium et à ses dérivés ait augmenté de 19% entre 2003 et 2010 passant de 27 700 à 33 000⁵.

L'Anses rappelle que le cadmium et ses composés sont inscrits à l'annexe XVII de REACH relative aux restrictions d'usage de certaines substances⁶. Ainsi cette réglementation restreint l'usage du cadmium et de ses composés pour la coloration des matières plastiques et des peintures, pour la stabilisation des polymères et copolymères du chlorure de vinyle, pour le cadmiage des métaux, pour la fabrication des bijoux et des métaux d'apport pour le brasage fort. Par dérogation, l'utilisation du cadmium et de ses composés reste possible dans les secteurs de l'aéronautique, l'aérospatiale, l'exploitation minière, secteurs « off shore », du nucléaire, de la défense et fabrication des contacts électriques. L'usage du cadmium est également limité dans les équipements électriques et électroniques, les piles et accumulateurs⁷.

Par ailleurs, le cadmium et huit de ses composés⁸ sont inclus sur la liste des substances extrêmement préoccupantes candidates (Substance of Very High Concern, SVHC) en vue d'une autorisation dans le cadre du règlement REACH⁹.

En 2017, le comité d'experts scientifiques en charge de la recommandation de valeurs limites d'exposition professionnelle (Scientific Committee for Occupational Exposure Limits, SCOEL) a recommandé pour le cadmium et ses composés inorganiques la fixation d'une VLEP-8 heures de 1 µg.m⁻³ pour la fraction inhalable. En matière de surveillance biologique, il a recommandé une BLV (Biological Limit Value ou valeur limite biologique en français) de 2 µg.g⁻¹ de créatinine pour le cadmium urinaire¹⁰.

⁵ DARES Analyses. (octobre 2015- N°074). Les expositions aux produits chimiques cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques – un zoom sur huit produits chimiques. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 10p.

⁶ Règlements (UE) n°552/2009 de la commission du 22 juin 2009, n°494/2011 de la Commission du 22 mai, n°835/2012 de la commission du 18 septembre 2012, n°2016/217 de la commission du 16 février 2016 modifiant l'annexe XVII du règlement CE n°1907/2006 du parlement européen et du conseil concernant l'enregistrement l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques ainsi que les restrictions à ces substances (REACH) en ce qui concerne les composés du cadmium

⁷ Directive 2011/65/UE du 8 juin 2011 relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques et la directive n° 2006/66/CE du 06/09/06 relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles et d'accumulateurs.

⁸ Oxyde de cadmium, sulfure de cadmium, sulfate de cadmium, chlorure de cadmium, fluorure de cadmium, carbonate de cadmium, hydroxyde de cadmium, nitrate de cadmium

⁹ Site de l'ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>) consulté le 15/03/2018

¹⁰ SCOEL. (2017). SCOEL/OPIN/336 Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for cadmium and its inorganic compounds. European Commission. 52p

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques 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**

**Mission permanente VLEP
Saisine n°2007-SA-0425**

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

12 mai 2014

Mots clés

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, indicateurs biologiques d'effets, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, cadmium.

Keywords

Biological limit value, biological indicator of exposure, biomarker of exposure, biomarker of effect, exposure levels, occupational, chemical agents, cadmium.

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2010 - 2013)

Président

M. Claude VIAU – Professeur et directeur de l'institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants.

Membres

Mme Michèle BERODE - Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; à démissionné le 25/02/2013.

M. Dominique BICOUT - Chercheur (Université Joseph Fourier, Grenoble) - Compétences : modélisation PBPK, expositions polluants chimiques.

Mme Mireille CANAL-RAFFIN - Enseignant-chercheur, praticien attaché (Université Bordeaux 2) - Compétences : Praticien hospitalo-universitaire, toxicologie.

M. Christian LAURENT - Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) – Compétences : Toxicologie génétique, biosurveillance.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL - Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

M Alain ROBERT - Chimiste analyste (INRS) - Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

ADOPTION DU RAPPORT POUR CONSULTATION PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES (2010 - 2013)

Président

M. François PAQUET – Coordinateur de recherches (IRSN) – Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques.

Membres

M. Billy AMZAL – Vice-président du groupe LASER – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation.

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie.

Mme Michèle Berode – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants ; a démissionné le 25/02/2013.

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division « Risques » / Ingénieur de recherche Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie, évaluation de la cancérogénèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département « Etudes et assistance médicale et responsable du pôle toxicologie » (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Professeur des universités et directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Praticien hospitalier (CHU Grenoble) – Compétences : toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe et co-directeur (ad interim) (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur et directeur de l'institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants.

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (2014 – 2017)**Président**

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement ; adjoint au chef du département Polluants et santé (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Epidémiologiste (InVS) - Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Co-directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IURST) (ad interim) – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS). Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

Coordination scientifique

Mme Mounia El Yamani¹

Mme Marie-Laure COINTOT²

Mme Dominique BRUNET

Contribution scientifique

Mme Marie-Laure COINTOT

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

¹ *Départ de l'ANSES en février 2013*

² *Départ de l'Anses en janvier 2015*

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
Préambule	27
Abréviations	28
1 Identification de la substance	29
2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....	32
2.1 Absorption	32
2.2 Distribution	32
2.3 Métabolisation	32
2.4 Excrétion.....	33
3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique.....	34
3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles	34
3.1.1 Informations générales	34
3.1.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles	35
3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles	36
3.2.1 Informations générales	36
3.2.2 Choix des indicateurs biologiques d'effet identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles	37
4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	38
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié.....	38
4.1.1 Effets rénaux.....	38
4.1.2 Toxicité osseuse	43
4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié	44
4.2.1 Cadmium sanguin.....	44
4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats.....	45
4.4 Modalités de prélèvement	46
4.4.1 Moment du prélèvement.....	46
4.4.2 Méthodes de prélèvement	47
4.4.3 Conservation, transport des prélèvements.....	47
5 Biométrie.....	49

6	Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence ...	50
6.1	Valeurs limites biologiques	50
6.1.1	Cadmium urinaire	50
6.1.2	Cadmium sanguin	51
6.2	Valeurs biologiques de référence.....	55
6.2.1	Indicateurs biologiques d'effets : marqueurs précoces de tubulopathie	55
6.2.2	Indicateurs biologiques d'exposition	56
6.3	Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu	57
6.3.1	Cadmium urinaire	57
6.3.2	Cadmium sanguin	57
6.3.3	β 2-microglobuline urinaire	57
6.3.4	Protéine transporteuse de rétinol urinaire	57
6.4	Données pouvant affecter l'interprétation des résultats	57
6.4.1	Cadmium sanguin et urinaire.....	57
6.4.2	β 2-microglobuline et protéine transporteuse de rétinol urinaire	58
7	Conclusions de l'expertise collective.....	59
8	Références bibliographiques	61
	Annexe 1 – données disponibles pour la NAG urinaire	69
	Annexe 2 : données disponibles (population générale) sur la relation entre le cadmium urinaire et le métabolisme osseux	71
	Annexe 3 : modèle toxicocinétique du cadmium (d'après Kjellström et Nordberg, 1979)	74
	Annexe 4 - Consultation publique	75
	Annexe 5 : Suivi des actualisations du rapport	76

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques 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

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Afsset, devenue ANSES en juillet 2010 a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le cadmium et ses composés. La France dispose à travers une circulaire³ de 1992 d'une VLEP-8h indicative pour le cadmium et ses composés de 0,05 mg.m⁻³. A noter que cette circulaire fixe, pour l'oxyde de cadmium, une valeur limite d'exposition indicative sur 15 min de 0,05 mg.m⁻³ en cadmium mais pas de VLEP-8h.

La direction générale du travail a demandé à l'Agence de réévaluer cette valeur et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le code du travail, dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

³ Circulaire du 7 juillet 1992 modifiant et complétant la circulaire du 19 juillet 1982 modifiée relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines **substances dangereuses dans l'atmosphère** des lieux de travail

Définitions du CES VLEP

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérogènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES VLEP recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques d'exposition (IBE) » (GT IBE) pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Un rapporteur au sein du CES a été mandaté par l'Agence pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents. Un agent de l'Anses a également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au cadmium est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2012. La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : Medline, Toxline, HSDB, ToxNet (CCRIS, GENE-TOX, IRIS), ScienceDirect. Le rapporteur a réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'il l'a estimé nécessaire ou que le CES lui en a fait la demande.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptées par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (mandat 2010 - 2013) le 5 avril 2013.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 10/12/2013 au 10/02/2014. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe 4. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014 - 2016) qui a adopté cette version le 12 mai 2014.

Résultat de l'expertise collective

Introduction

Les articles scientifiques retenus pour l'évaluation des données de suivi biologique du cadmium ont été recensés à partir des mots clés suivants : « cadmium », « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring » « urine », « blood » et « occupational » en limitant la recherche aux données chez l'homme.

Données de toxicocinétique

De nombreux éléments de toxicocinétique sont issus du rapport de l'ATSDR (2012)

L'inhalation est la principale voie d'exposition au cadmium (poussières, fumées) chez le travailleur. Chez l'humain, le taux d'absorption pulmonaire varie de 40 à 60 % et dépend des propriétés physico-chimiques du composé (Prozialeck et Edwards, 2010). Le cadmium peut également se retrouver dans l'organisme par ingestion et l'absorption par cette voie n'est pas négligeable (5 % de la quantité ingérée). En revanche, l'absorption percutanée du cadmium n'est pas significative (0,5 % environ) et ne s'observe que lorsque la substance est en contact avec la peau durant plusieurs heures.

Le cadmium est distribué par la circulation sanguine dans le corps. Dans le sang, la demi-vie du cadmium serait d'environ 80 à 100 jours. Dans l'organisme, le cadmium se lie à l'albumine, aux érythrocytes ou à la métallothionéine (MT) avant d'être distribué dans les tissus. Le cadmium s'accumule principalement dans les reins (30 % de la charge corporelle de cadmium) et le foie, et de façon moindre, dans les os, les muscles et la peau. Du fait de ses longues demi-vies (4 à 19 ans dans le foie et 10 à 20 ans dans le rein), la charge corporelle de cadmium augmente graduellement avec l'âge. De plus, le cadmium serait relargué très lentement, entraînant des concentrations sanguines non négligeables longtemps après l'arrêt de l'exposition. Très peu d'études de terrain ont cependant été réalisées pour décrire la cinétique d'élimination du cadmium sanguin après l'arrêt des expositions.

Dans les reins, la faible dimension du complexe Cd-MT facilite son passage à travers les glomérules vers les tubules rénaux. Au fur et à mesure de son absorption, le cadmium continue de s'accumuler (forme non-toxique) dans les reins jusqu'à ce que les MT rénales soient saturées (OEHHA, 2006).

En absence de dommages rénaux, le cadmium excrété par les reins ne représente qu'une petite portion de la quantité totale de cadmium accumulé dans l'organisme. Le cadmium qui est filtré au niveau du glomérule est presque entièrement réabsorbé par les cellules épithéliales du tubule proximal ; peu ou pas de cadmium est alors excrété dans l'urine la demi-vie serait comprise entre 10 et 20 ans voire jusqu'à 40 ans selon certains auteurs). Moins de 1 % du cadmium est excrété par voie fécale.

Choix des indicateurs biologiques d'exposition

La présence de cadmium et du complexe cadmium-MT dans les urines résulte généralement du renouvellement naturel des cellules épithéliales des tubules proximaux. Comme décrit précédemment, le cadmium est alors très peu excrété dans l'urine. Ce n'est qu'à partir du moment où la charge corporelle en cadmium est suffisamment importante ou que l'atteinte rénale commence à s'exprimer, que l'excrétion urinaire du cadmium augmente significativement (Prozialeck et Edwards, 2010). Cependant, en règle générale, une relation est retrouvée entre le niveau d'exposition au cadmium (les données concernent principalement l'ingestion) et la concentration en cadmium urinaire (Kido et al., 2004 ; Kobayashi et al., 2005 ; Shimbo et al., 2000).

Le cadmium sanguin est un marqueur biologique de l'exposition récente au cadmium. Il reflète également partiellement la charge corporelle accumulée. Toutefois, lors de modifications des doses d'exposition, c'est l'indicateur qui réagit le plus rapidement. À ce titre, il reflète en partie le taux de changement de la charge corporelle en cadmium et permet de vérifier que les expositions au cadmium sont bien contrôlées à court terme. Ainsi, il peut être utilisé comme indicateur biologique d'exposition dans le cadre du suivi médical pour le contrôle des expositions (prise en compte de toutes les sources d'exposition, y compris la voie orale, souvent non négligeable dans le cas des métaux).

Comme le montrent les nombreuses publications analysées, une corrélation existe entre la cadmiurie et l'augmentation des concentrations urinaires de certains marqueurs biologiques d'effets précoces d'une altération de la fonction rénale.

Ainsi, le cadmium urinaire est retenu comme indicateur biologique d'exposition chronique afin de prévenir la toxicité tubulaire du cadmium.

Choix des indicateurs biologiques d'effet

La néphrotoxicité du cadmium est connue depuis longtemps et sert généralement de base à la détermination de valeurs limites biologiques, car elle correspond à l'effet généralement le mieux caractérisé suite à une exposition chronique au cadmium. Récemment, une revue de Prozialeck et Edwards (2010) a décrit les mécanismes de la néphrotoxicité du cadmium et les biomarqueurs associés rapportés dans la littérature. Lors d'une exposition chronique au cadmium, le rein est en effet un organe cible de la toxicité du cadmium.

La β 2-microglobuline (β 2M) est la protéine la plus souvent étudiée pour relier les concentrations urinaires de cadmium et la cytotoxicité tubulaire du cadmium en l'absence d'autres pathologies rénales. Cependant, sa faible stabilité en milieu acide risque de fausser les résultats et de sous-estimer l'excrétion réelle. La protéine transporteuse de rétinol est de plus en plus étudiée car sa stabilité dans les urines en fait un biomarqueur plus facile à mettre en œuvre que la β 2M.

De nombreux autres marqueurs biologiques marquant de façon précoce une cytotoxicité tubulaire pouvant être liée à une exposition au cadmium sont présentés dans la littérature (N-acétyl- β -D-glucosaminidase NAG, α -glutathion-S-transférase, 6-céto-prostaglandine F1, acide sialique, transferrine et plus récemment la protéine Kim-1 à l'étude chez le rat). Les données

permettant de relier les concentrations urinaires de cadmium aux concentrations urinaires de tous ces marqueurs sont limitées (reproductibilité des dosages, existence d'études de terrain, etc.). Ainsi seules la β 2-microglobuline et la protéine transporteuse de rétinol ont été retenues comme indicateurs biologiques d'effet. Les données rapportées dans la littérature concernant la NAG urinaire sont présentées en annexe du rapport d'expertise.

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	CADMIUM URINAIRE	
Autres substances produisant cet IBE	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : 1 à 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	PM : 112,41 $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,009 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 112,41 \mu\text{g.L}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 1,006 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créatinine}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 0,993 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES (2 543 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 1,01 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (20 ans et plus) (CDC, 2012) Allemagne-GerES (4 822 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 0,91 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (fumeurs) ; 0,61 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (non-fumeurs) (Becker et al., 2003) La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de 0,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$ comme 95 ^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaires dans la population générale de non fumeurs, non exposés professionnellement et en âge de travailler (valeur BAR ⁴) (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012) France-ENNS (1 939 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 0,79 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (non-fumeurs) ; 1,00 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (fumeurs) (Fréry et al., 2011) 	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH (BEI)	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (ACGIH, 2001)
	USA - OSHA	3 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (OSHA, 2004)
	Québec - IRSST (IBE)	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (IRSST, 2012)
	Finlande - FIOH (BAL)	4,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (FIOH, 2010)
Nom	CADMIUM SANGUIN	
Autres substances produisant ces IBE	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : 1 à 170 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	$1 \mu\text{g.l}^{-1} = 0,009 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.l}^{-1} = 112,41 \mu\text{g.L}^{-1}$	
Concentration dans la population générale	USA-NHANES (2 543 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 1,55 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (20 ans et plus) (CDC, 2012) 	

⁴ Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte

	Allemagne-GerES (1998, 4822 personnes en population générale) - 95 ^{ème} percentile : 3,32 µg.L ⁻¹ (fumeurs) ; 0,71 µg.L ⁻¹ (non-fumeurs) (Becker et al., 2002) La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de 1 µg.L ⁻¹ comme 95 ^{ème} percentile de la distribution des concentrations sanguines dans la population générale de non fumeurs, non exposés professionnellement et en âge de travailler (valeur BAR) (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH (BEI)	5 µg.L ⁻¹ (ACGIH, 2001)
	USA - OSHA	5 µg.L ⁻¹ (OSHA, 2004)
	Québec - IRSST (IBE)	5 µg.L ⁻¹ (IRSST, 2012)
	Finlande - FIOH (BAL)	5,6 µg.L ⁻¹ (FIOH, 2010)

Informations concernant les indicateurs biologiques d'effets identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	B₂-MICROGLOBULINE URINAIRE	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : en moyenne comprise entre 45 à 300 µg.g⁻¹ de créatinine (de 4 à 136 000 µg.g⁻¹ de créatinine pour les valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 11,8 kDa	
Concentration dans la population générale	Belgique-Cadmibel (1 699 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée au cadmium) - 95 ^{ème} percentile : 283 µg.24h ⁻¹ (Buchet et al., 1990) Belgique-PheeCad (593 personnes de la cohorte de Cadmibel) - 95 ^{ème} percentile : 250 µg.g ⁻¹ créat (2,36 nmol.mmol ⁻¹ créat) (Hotz et al., 1999)	
Concentration retrouvées chez des travailleurs non-exposés	Chaumont et al. (2010) : 95 ^{ème} percentile = 276 µg.g ⁻¹ creat (n = 126) Roels et al. (1993) : 95 ^{ème} percentile = 324 µg.L ⁻¹ (n = 50)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	USA – ACGIH	Non renseigné
	USA - OSHA	300 µg.g ⁻¹ cr (OSHA, 2004)
	Québec – IRSST	Non renseigné
	Finlande – FIOH	Non renseigné
	Allemagne – DFG	Non renseigné

Nom	PROTEINE TRANSPORTEUSE DU RETINOL URINAIRE	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : en moyenne comprise entre 45 à 125 µg.g⁻¹ de créatinine (de 7 à 73 000 µg.g⁻¹ de créatinine pour les valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 21,4 kDa	
Concentration dans la population générale	Belgique-Cadmibel (1985-1989, 1699 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée au cadmium) - 95 ^{ème} percentile : 338 µg.24h ⁻¹ (Buchet et al., 1990) Belgique-PheeCad (1990-1995, 593 personnes de la cohorte de Cadmibel) - 95 ^{ème} percentile : 338 µg.24h ⁻¹ (Hotz et al., 1999)	
Concentration retrouvées chez des travailleurs non-exposés	Chaumont et al. (2010) : 95 ^{ème} percentile = 256 µg.g ⁻¹ creat (n = 177) Roels et al. (1993) : 95 ^{ème} percentile = 190 µg.g ⁻¹ creat (n = 50)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Aucune	

Etude de la relation entre les concentrations d'IBE et les effets sanitaires

Bien que le cadmium soit considéré comme un agent cancérigène selon l'IARC (1993), il n'a pas été possible de relier cet effet aux concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition.

Toxicité rénale

Jusque dans les années 2000, la plupart des études de terrain se sont attachées à rapporter les corrélations entre les concentrations urinaires de cadmium et les concentrations de marqueurs urinaires de toxicité tubulaire (β 2M et RBP, voire la NAG). Les valeurs de référence pour ces marqueurs de toxicité tubulaire correspondaient généralement à des valeurs usuelles de laboratoire, au 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations chez les témoins non exposés ou chez les professionnels exposés. Les auteurs déduisaient alors les concentrations urinaires de cadmium à partir des équations de régression. Par la suite, les auteurs ont préféré utiliser le principe de la benchmark-dose. Il s'agit alors d'identifier la concentration de cadmium au dessus de laquelle 5 à 10 % des travailleurs exposés au cadmium (dans l'étude considérée) présentent des concentrations urinaires de marqueurs de toxicité tubulaires « anormales⁵ ».

⁵ 95^{ème} percentile de la concentration de ces marqueurs dans un groupe de témoins non-exposés comme repère de la concentration « normale ». Au dessus, les concentrations sont alors considérées comme « anormales ».

Tableau 1 : synthèse des résultats des études rapportant une relation dose-réponse entre les paramètres de la fonction tubulaire et les concentrations urinaires de cadmium

β2-microglobuline urinaire (β2M)				
Méthode d'évaluation	n	Valeur de référence	Cdu calculée μg.g ⁻¹ créat	Référence
Régression log[β2Mu] (mg.g ⁻¹ créat) = 1,4 log[CdU] (μg.g ⁻¹ créat) + log(0,01) (déterminé graphiquement) r = 0,48	58	0,3 mg.g ⁻¹ créat ^a (300 μg.g ⁻¹ créat)	11	Bernard et al., 1990
Régression [β2Mu] (mg.L ⁻¹) = 0,7 log[CdU] (nmol.L ⁻¹) + 1,1 r = 0,42	34			Verschoor et al., 1987
Probabilité de 10 % de présenter une valeur de protéinurie anormale	90	324 μg.L ⁻¹ ^b	11,5	Lauwerys et al., 1994
Tous les travailleurs				
BMD ₅ (L ₉₅)	599	276 μg.g ⁻¹ creat ^c	9,6 (5,9)	Chaumont et al., 2011
Exclusion des fumeurs				
BMD ₅ (L ₉₅)			12,2 (5,5)	
Régression logarithmique log[β2Mu] (mg.mmol ⁻¹ créat) = 0,08 [CdU] (nmol.mmol ⁻¹ créat) + log(0,008) r = NR mais significatif	60	0,034 mg.mmol ⁻¹ créat ^d (300 μg.g ⁻¹ créat)	7,8	Elinder et al., 1985
Population caucasienne				
BMD ₁₀ (L ₉₀)			1,35 (1,15)	
BMD ₅ (L ₉₅)	NR	300 μg.g ⁻¹ créat ^e	1,2 (1)	EFSA, 2009
Toute population				
BMD ₁₀ (L ₉₀)			1,2 (0,6)	
BMD ₅ (L ₉₅)			0,3 (0,2)	
Travailleurs < 60 ans				
BMD ₁₀	561	34 μg.mmol ⁻¹ créat ^f (300 μg.g ⁻¹ créat)	5	Jarup et Elinder 1994
Travailleurs > 60 ans				
BMD ₁₀			1,5	
Protéine transporteuse de rétinol urinaire (RBP)				
Probabilité de 10 % de présenter une valeur de protéinurie anormale	90	190 μg.g ⁻¹ creat ^b	10,4	Lauwerys et al., 1994
Tous les travailleurs				
BMD ₅ (L ₉₅)	599	256 μg.g ⁻¹ creat ^c	5,1 (3)	Chaumont et al., 2011
Exclusion des fumeurs				
BMD ₅ (L ₉₅)			12,6 (6,6)	

NR : non renseigné ; Cdu : concentration urinaire de cadmium

^a Valeur de référence du laboratoire

^b 95^{ème} percentile de la distribution dans une population de témoins non professionnellement exposés (n = 50) dans une autre étude (Roels, 1993)

^c 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations chez les travailleurs considérés comme « peu exposés, ayant des concentrations urinaires de Cd < 1μg/g-1 cr (n = 126 pour β2M et 177 pour RBP).

^d 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations de la population de témoins non professionnellement exposés d'une autre étude (Buchet et al., 1980)

^e valeur cut-off

^f Selon les auteurs, valeur communément utilisée dans les études

Toxicité osseuse

La plupart des études traitant du potentiel ostéotoxique du cadmium ont été réalisées en population générale. Ces études ont permis d'établir un lien de causalité entre l'exposition au cadmium et l'augmentation du risque de fracture ou d'ostéoporose et sont rapportées en annexe du rapport. Seules deux études, menées par la même équipe, ont été réalisées en milieu professionnel concernant la toxicité osseuse du cadmium (Alfven et al., 2000 ; Alfven et al., 2004). Ce manque de données rend très incertaine la quantification de la relation entre les concentrations d'IBE et des marqueurs de toxicité osseuse ou les éléments cliniques (ostéoporose, fractures) spécifiquement pour la population d'intérêt des travailleurs.

Etude de la relation entre les concentrations des IBE du cadmium

Les effets du cadmium ont bien été étudiés en relation avec les concentrations urinaires de cadmium. Il apparaît donc possible d'identifier une concentration critique pour le cadmium urinaire mais pas pour le cadmium sanguin. Il est cependant possible de relier les concentrations sanguines de cadmium aux concentrations urinaires.

Nordberg et Kjellström (1979) ont publié un modèle toxicocinétique multi-compartimental qui permet de simuler l'absorption, l'accumulation et l'élimination du cadmium. Il comprend la modélisation du transfert de cadmium du tractus respiratoire vers le sang et les organes-cibles. Par ailleurs certaines études rapportent les corrélations calculées à partir de données de terrain (

Tableau 2).

Tableau 2 : synthèse des équations de corrélation rapportées dans les études de terrain

Verschoor et al. (1987)	Age moyen (ans)	Durée moyenne d'emploi (ans)	Cdu ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Cdsg* ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
			Moyenne géométrique (min – max)	
Usine 1	39	8,7	2,6 (1,2 - 5,4)	1,26 (0,37 – 4,3)
Usine 2	41	10,3	12,5 (3,4 – 46)	5,8 (2,1 – 14,7)
Log [Cdsg] (nmol.L^{-1}) = log [Cdu] (nmol.L^{-1}) - 0,3				r = 0,76 ; n = 34
Jakubowski et al. (1987)	Age moyen (ans)	Cd atmo* $\mu\text{g.m}^{-3}$	Cdu ($\mu\text{g.g}^{-1}$ créat)	Cdsg ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
			Moyenne géométrique (min – max)	
Chimie		570 (10 – 2 540)	27 (4 - 200)	40 (10 - 164)
Production	41	190 (10 – 4 300)	36 (11 - 120)	49 (11 - 120)
Assemblage		60 (20 - 890)	10 (0 - 110)	18 (5 - 110)
Log [Cdsg] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,7 log [Cdu] ($\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) + 1,2				r = 0,85 ; n = 100
Kawada et al. (1990)	Age moyen (ans)	Durée moyenne d'emploi (ans)	Cdu ($\mu\text{g.g}^{-1}$ créat)	Cdsg ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
			Moyenne arithmétique (\pm écart-type)	
Production	30,8	10,4	0,87 (\pm 1,67)	1,71 (\pm 1,29)
Production	33,1	11,3	0,86 (\pm 2,29)	1,21 (\pm 1,76)
Contrôle	37,4	14,6	2,00 (\pm 3,40)	2,44 (\pm 2,32)
Log [Cdsg] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = 0,4 log [Cdu] ($\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) + 0,1 (avec les non-exposés)				r = 0,4 ; n = 79
Borjesson et al. (1997)	Age moyen (ans)	Cdu ($\mu\text{g.g}^{-1}$ créat)	Cdsg ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	
			Médiane (min – max)	
Batteries nickel-cadmium	64	3,2 (0,5 – 10,7)	3,9 (0,6 – 11,2)	
[Cdsg] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = [Cdu] ($\mu\text{g.g}^{-1}$ cr) + 0,4 (en excluant les travailleurs retraités)				r = 0,51 ; n = 15

Zwennis et Franssen (1992)	Cdu ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créat)	Médiane (min - max)	Cdsg ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
Recyclage (métal)	-		0,5 (0,1 – 3,9)
Dépollution des sols	0,5 (0,1 – 0,8)		0,4 (0 – 2,9)
Soudage	0,7 (0,1 – 1,9)		0,5 (0,3 – 2,2)
Recyclage (câbles)	0,5 (0,3 – 2,5)		0,8 (0 – 2,2)
Impression	0,7 (0 – 2,5)		1,1 (0,2 – 3,4)
Emaillage	1,5 (0,2 – 2,9)		-
Plastique pigmenté	1,0 (0,1 – 3,4)		2,0 (0,1 – 6,0)
Verre	0,7 (0 – 3,7)		1,4 (0,1 – 1,9)
incinération	1,2 (0,1 – 3,9)		0,5 (0 – 4,2)
Pigment	0,5 (0 – 4,9)		1,6 (0 – 4,3)
Tubes cathodique	0,4 (0 – 5,5)		0,5 (0,1 – 1,9)
Peinture	0,5 (0 – 6,5)		1,5 (0,6 – 3,8)
Dorure	0,8 (0 – 7,8)		1,5 (0 – 11,9)
Cd stabilisateurs	1,1 (0,1 – 9,8)		1,6 (0 – 9,8)
Emaillage	1,1 (0 – 17,9)		0,9 (0,1 – 7,7)
Soudage	2,3 (0,2 – 60,4)		12,9 (2,7 – 48,4)
	[Cdsg] ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) = 0,6 [Cdu] ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr) + 0,8		r = 0,84 ; n = 598

Cdsg : cadmium sanguin ; Cd atmo : cadmium atmosphérique

Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

Cadmium urinaire

Les données de la littérature permettent d'établir un potentiel lien de causalité entre les expositions au cadmium et une toxicité osseuse à long terme sans qu'une concentration critique ait pu être identifiée avec certitude ni pour le cadmium sanguin ni pour le cadmium urinaire pour la population d'intérêt (travailleurs exposés). En effet, seules les deux études d'Alfven et al. sont disponibles en milieu professionnel concernant la toxicité osseuse du cadmium et ne permettent pas de disposer d'une relation dose réponse qui soit quantitative. Il a été préféré de construire une VLB pour le cadmium urinaire à partir des données de toxicité rénale du cadmium beaucoup plus abondantes dans la littérature.

Il est accepté dans les différentes études qu'une élévation de la concentration urinaire de $\beta 2\text{M}$ ou de RBP au-dessus de $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine marque une cytotoxicité tubulaire irréversible. Il est également admis qu'une concentration urinaire supérieure à $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine marque les premiers signes d'une cytotoxicité tubulaire devant être prévenus (Prozialeck et Edwards, 2010 ; Hotz et al., 1999 ; Bernard, 2008 ; Jarup et al., 1998). C'est la raison pour laquelle une concentration urinaire de $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine pour la RBP ou la $\beta 2\text{M}$ est souvent retenue comme seuil de toxicité du cadmium.

Les études récentes proposent des benchmark doses sur des grands échantillons et sont donc préférables pour la détermination de valeurs de référence. Les trois études proposant des benchmark doses sont celles de Jarup et Elinder (1994), EFSA (2009) et Chaumont et al. (2011). Il n'a pas été jugé pertinent de retenir les résultats présentés dans le rapport de l'EFSA dans la mesure où la population visée est la population générale et que les données étudiées proviennent d'une population très hétérogène qui ne comprend que 1 % de travailleurs.

La BMD_{10} calculée par Jarup et Elinder (1994) correspondant à une concentration critique de $\beta 2\text{M}$ de $300\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine est égale à $5\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine pour les travailleurs de moins de 60 ans. Il est à noter que l'intervalle de confiance à 90 ou 95 % de cette valeur n'est pas renseigné dans la publication.

La récente étude Chaumont et al. (2011) est la seule fournissant le calcul d'une benchmark-dose (et le calcul d'incertitude) sur une large population (n = 599) de travailleurs français, européens et américains en utilisant la réponse des marqueurs RBP et $\beta 2\text{M}$. Cette étude

présente certains avantages méthodologiques, comme l'effectif étudié qui exclut les fumeurs (influence du tabagisme).

La concentration la plus basse ($5,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) arrondie à la valeur inférieure a été retenue et une VLB égale à $5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine est proposée sur la base d'une augmentation de la prévalence des concentrations urinaires de RBP ou de $\beta 2\text{M}$ anormales.

L'âge moyen des travailleurs de l'étude de Chaumont et al. (2011) étant de 45 ans (± 10 ans), en retenant cette étude pour construire une VLB, celle-ci pourrait être moins protectrice pour les jeunes travailleurs. Idéalement, il serait prudent d'y appliquer un facteur de sécurité. La littérature scientifique ne permet pas de valider avec certitude cette hypothèse et encore moins d'évaluer la valeur à attribuer à un tel facteur. Jarup et Elinder (1994) calculent une BMD_{10} à $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine chez les travailleurs de plus de 60 ans. Il est à noter que la méthodologie de cette étude a été critiquée par Bernard et Lauwerys (1997) qui indiquent que les valeurs seuil de $\beta 2\text{M}$ urinaire utilisées n'étaient pas pertinentes pour les personnes de plus de 60 ans (modifications de la physiologie rénale). La littérature scientifique ne permet pas de valider avec certitude cette hypothèse et encore moins d'évaluer un tel facteur. Néanmoins, compte tenu du caractère cumulatif du cadmium dans l'organisme lié à sa très longue demi-vie, il apparaît souhaitable de coupler le contrôle du respect de la VLB à un suivi complémentaire pour veiller à préserver l'intégrité de la fonction rénale. Ce suivi devrait être déclenché à un niveau de concentration urinaire de cadmium, inférieur à la VLB.

Malgré les incertitudes méthodologiques de l'étude de Jarup et Elinder (1994), il est proposé de la retenir afin d'identifier une valeur seuil pour un suivi médical complémentaire. Ainsi, la valeur de $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine identifiée chez des travailleurs de plus de 60 ans, arrondie à $2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine de cadmium urinaire, est recommandée comme seuil pour débiter un suivi des marqueurs biologiques de la fonction rénale de type RBP et $\beta 2\text{M}$ (dans les urines). L'objectif d'un tel dispositif est de prendre en compte les paramètres de l'évaluation du risque qui ne peuvent pas être totalement intégrés dans la VLB proposée ; ceux-ci incluent principalement l'âge des travailleurs, le caractère très cumulatif de la charge rénale de cadmium en raison de sa très longue demi-vie et le tabagisme.

L'étude française ENNS, en population générale, peut-être retenue pour définir une valeur biologique de référence (2 000 personnes en distinguant le statut tabagique) (Fréry et al., 2009). Les valeurs biologiques de référence retenues pour le cadmium urinaire sont de $0,80 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine chez les non-fumeurs et de $1,00 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine chez les fumeurs.

Cadmium sanguin

Jakubowski et al. (1987) ont étudié la relation entre le cadmium sanguin et urinaire, d'une part, et des marqueurs de toxicité rénale à savoir la RBP et la $\beta 2\text{M}$, d'autre part. L'étude a été menée chez 102 travailleurs exposés et 85 témoins. Ils rapportent une probabilité d'augmentation des marqueurs de néphrotoxicité chez 10% des sujets lorsque l'indice d'exposition cumulée excède 300 à $400 \mu\text{g}\cdot\text{année}\cdot\text{L}^{-1}$. Pour une vie de travail de 30 à 40 ans, cela représente une concentration de cadmium sanguin de $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Notons cependant qu'il ne s'agit pas d'une concentration sans effet, mais plutôt d'une valeur qui s'apparente à une BMD_{10} . Par ailleurs, la concentration moyenne (géométrique) retrouvée chez les témoins est élevée à $4,8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ alors que les valeurs correspondantes chez les exposés allaient de 7,5 à $49 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ selon le secteur d'activité.

Chia et al. (1989) ont étudié certains paramètres de dysfonction rénale dans un groupe de 65 femmes exposées au cadmium comparées à 9 témoins. Les exposées avaient une concentration moyenne de cadmium sanguin (étendue) de $7,6 (1 - 26) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ alors que les valeurs correspondantes chez les témoins étaient de $0,8 (0,2 - 1,4) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Pour le cadmium urinaire, les concentrations étaient de $1,73 (0,05 - 21) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez les exposées et de $0,09 (0,02 - 0,2) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez les témoins. Les auteurs ont noté une corrélation entre le cadmium sanguin et, d'une part, l'excrétion de la NAG et, d'autre part, celle de la $\beta 2\text{M}$. L'excrétion urinaire de NAG était augmentée chez les sujets à partir de $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de cadmium sanguin. Elle

atteignait ensuite un plateau pour remonter à partir de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ de cadmium sanguin. Quant à l'excrétion de $\beta 2\text{M}$, son augmentation n'était observée que pour des concentrations sanguines de cadmium au-delà de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Bernard et al. (1990) ont examiné plusieurs paramètres de néphrotoxicité chez 58 travailleurs d'une fonderie de métaux non ferreux par comparaison à un nombre équivalent de témoins. Les moyennes géométriques (écart) des concentrations sanguines de cadmium étaient respectivement de 0,89 (0,3 – 2,9) et 6,54 (1,6 – 51) $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les témoins et les exposés. En regroupant l'ensemble de ces sujets pour étudier la prévalence d'anomalies des paramètres de néphrotoxicité par tranches de cadmium sanguin (<2 ; 2-5 ; 5-10 et >10 $\mu\text{g.L}^{-1}$), les auteurs observent une augmentation statistiquement significative d'anomalies uniquement dans la catégorie > 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'ensemble des paramètres néphrotoxicité, suggérant un NOAEL compris entre 5 et 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Notons que les seuils de valeurs anormales utilisées par les auteurs étaient respectivement de 324 et 240 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine pour la $\beta 2\text{M}$ et la RBP.

Jarup et al. (1988) ont examiné la relation entre un indice d'exposition cumulée au cadmium correspondant à la concentration sanguine moyenne pondérée de cadmium fois la durée de l'exposition et l'excrétion urinaire de la $\beta 2\text{M}$ chez 440 travailleurs (326 hommes, 114 femmes) d'une usine de fabrication de batteries. Les auteurs montrent qu'il existe une corrélation entre cet indice sanguin d'exposition cumulée et l'autre indice atmosphérique d'exposition cumulée exprimé en $\mu\text{g.année.m}^{-3}$. Ils présentent également une relation dose-réponse entre une protéinurie tubulaire anormale, définie comme une valeur de $\beta 2\text{M}$ supérieure à 311 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine, et l'indice sanguin d'exposition cumulée. En interpolant à partir du graphique de la figure 3b de l'article, une augmentation de 10 % de protéinurie anormale correspond à environ 12 500 nmol.mois.L^{-1} . Pour une durée de travail de 30 à 40 ans, cette valeur correspond à une concentration sanguine moyenne de cadmium comprise entre 2,9 et 3,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Roels et al. (1991) ont examiné la réserve de filtration glomérulaire chez des travailleurs exposés au cadmium ou retraités au moment de l'étude en plus d'un groupe témoin. Parmi les 36 sujets exposés de moins de 50 ans, aucun ne présentait de protéinurie anormale définie comme $\beta 2\text{M} > 300 \mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine, RBP > 300 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine ou albumine > 15 mg.g^{-1} créatinine. Leur concentration sanguine moyenne de cadmium était de 4,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Chez les sujets de plus de 50 ans, 31 exposés ne présentaient pas de protéinurie anormale et leur concentration sanguine moyenne de cadmium était de 3,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Douze exposés de plus de 50 ans avaient une protéinurie anormale et une concentration sanguine moyenne de 7,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Jarup et Elinder (Jarup et al., 1995) ont examiné la relation entre la filtration glomérulaire et la concentration sanguine de cadmium chez 42 soudeurs exposés au cadmium depuis au moins 5 ans. Les auteurs rapportent une chute de 20% ou plus de la filtration glomérulaire par rapport à la valeur normale attendue chez 3,4 %, 33 % et 100 % des sujets ayant une concentration sanguine de cadmium < 5,6 $\mu\text{g/L}$, comprise entre 5,6 et 8,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et supérieure à 8,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement. Notons que cette chute de filtration glomérulaire est considérée comme un phénomène irréversible.

Du côté des modèles toxicocinétiques, celui de Nordberg et Kjellström (1979) n'a pas été retenu dans la mesure où il n'a pas été validé pour les concentrations sanguines et pour des expositions professionnelles.

Finalement, en ce qui concerne les relations entre cadmium sanguin et cadmium urinaire, les corrélations rapportées dans les études de terrain permettent de calculer des concentrations sanguines de cadmium comprises entre 3 et 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour une concentration urinaire égale à 5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine. Certaines études n'ont pas été retenues car elles présentaient des limites méthodologiques ou des incertitudes dans la présentation des résultats (Jakubowski et al., 1987; Kawada et al., 1990). L'étude de Zwennis et Franssen (1992) est particulièrement intéressante dans la démarche de construction d'une VLB pour le cadmium sanguin dans la mesure où elle a été menée sur plus de 900 travailleurs et que la corrélation entre les concentrations sanguines et urinaires de cadmium a été étudiée sur environ 600 travailleurs exposés au cadmium dans 16 secteurs d'activité différents. A partir de l'équation rapportée, pour une concentration urinaire de cadmium égale à 5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, la concentration sanguine calculée est égale à 4 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Certes, dans le domaine des faibles concentrations, il y

a une grande dispersion des points sur le graphique de la figure 1 de l'article. Néanmoins, ces résultats suggèrent qu'à long terme et en moyenne, une exposition courante correspondant à une concentration sanguine de cadmium de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ produirait une concentration urinaire de $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

L'ensemble de ces observations sont résumées au Tableau 3.

Tableau 3 : synthèse des concentrations sanguines de cadmium en lien avec des concentrations de marqueurs de toxicité tubulaire rapportées dans les études de terrain

Critère urinaire	Paramètre	Cadmium sanguin ($\mu\text{g/L}$)	Référence
$\beta 2\text{M}$, RBP	Augmentation de 10 % de valeurs anormales	10	(Jakubowski et al., 1987)
NAG, $\beta 2\text{M}$	Seuil d'augmentation de valeurs anormales	1 (NAG) 10 ($\beta 2\text{M}$)	(Chia et al., 1989)
$\beta 2\text{M}$, RBP	Seuil d'augmentation de valeurs anormales	10	(Bernard et al., 1990)
$\beta 2\text{M}$	Augmentation de 10 % de valeurs anormales	2,9 à 3,9	(Jarup et al., 1988)
$\beta 2\text{M}$, RBP, Albumine	Pas d'anomalies Anomalies présentes	3,2 7,5	(Roels et al., 1991)
Filtration glomérulaire	3,4 % d'anomalies 33 % d'anomalies 100 % d'anomalies	< 5,6 5,6 à 8,4 >8,4	(Jarup et al., 1995)
Cadmium urinaire	VLB de 5 $\mu\text{g/g}$ créatinine	4	(Zwennis and Franssen, 1992)

D'après l'ensemble de ces données, une VLB de cadmium sanguin de $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ apparaît à la fois prudente et raisonnable.

A défaut de données en France, l'étude allemande GerES, en population générale, peut-être retenue pour définir une valeur biologique de référence pour le cadmium sanguin (4 000 personnes en distinguant le statut tabagique) (Becker et al., 2002). Il est à noter que l'enquête nationale américaine NHANES, a été menée plus récemment mais ne rapporte pas les résultats en fonction du statut tabagique (CDC, 2012). Les valeurs biologiques de référence retenues pour le cadmium sanguin sont de $0,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les non-fumeurs et de $3 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les fumeurs.

$\beta 2$ -microglobuline et protéine transporteuse de rétinol dans les urines

Si les VBR doivent être construites prioritairement en population générale pour les indicateurs biologiques d'exposition c'est principalement pour mettre en évidence une imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré. Il faut donc pouvoir s'assurer de l'absence d'exposition, ce qui dans des études de terrain, même si les professionnels sont considérés comme non-exposés à la substance considérée, ne peut pas être certain et/ou vérifié. En revanche, concernant les marqueurs biologiques d'effet il est plus important de s'assurer que la population dans laquelle est mesurée le biomarqueur présente des caractéristiques physiologiques similaires à la population cible (adultes en âge de travailler) ce qui n'est pas le cas des études en population générale.

La recherche bibliographique n'a permis d'identifier que deux études de terrain rapportant des concentrations urinaires de ces deux marqueurs chez des travailleurs non-exposés professionnellement au cadmium. L'étude de Chaumont et al. (2010) rapporte un 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de RBP égal à $256 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat (177 travailleurs considérés comme non-exposés au cadmium ; Cdu < $1 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créat) et de $\beta 2\text{M}$ égal à $276 \mu\text{g.g}^{-1}$ créat (126 travailleurs considérés comme non-exposés au cadmium ; Cdu < $1 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créat). L'étude de Roels rapporte des 95^{ème} percentiles des concentrations urinaires de RBP et

de $\beta 2M$ respectivement de $190 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créat et $324 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez 50 travailleurs non-exposés au cadmium. En prenant une valeur par défaut pour la concentration urinaire de créatinine égale à $1,4 \text{ g.L}^{-1}$ (Cocker et al. 2011 ; Bader et al. 2012), le 95^{ème} percentile de la concentration urinaire de $\beta 2M$ serait égal à $231 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créat.

Ainsi, pour la $\beta 2M$, la concentration urinaire de $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine est proposée comme valeur biologique de référence (95^{ème} percentile chez des travailleurs non-exposés compris entre 230 et $280 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine environ).

Pour la RBP, la concentration urinaire de $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine est proposée comme valeur biologique de référence (95^{ème} percentile chez des travailleurs non-exposés compris entre 190 et $260 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine environ).

A titre de complément d'information, des données disponibles concernant la population générale sont rapportées. De 1985 à 1991, une grande cohorte belge a fait l'objet d'un suivi (cohorte Cadmibel 1 700 personnes et sous cohorte PheeCad 600 personnes, 5 ans après) (Buchet et al., 1990 ; Buchet et al., 1996 ; Hotz et al. 1999). Le 95^{èmes} percentile des concentrations urinaires de $\beta 2M$ était compris entre 190 et $250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine et d'environ $225 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine pour la RBP⁶.

Conclusions de l'expertise collective

Il n'a pas été possible de construire une/des valeurs limites biologiques sur la base de la cancérogénicité du cadmium. A défaut, c'est l'effet rénal qui a été retenu pour la construction des VLB pour le cadmium urinaire et plus indirectement pour celle du cadmium sanguin (VLB pragmatiques).

Indicateurs biologiques d'exposition

Cadmium urinaire

VLB pragmatique (toxicité tubulaire)	$5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine
Valeur seuil pour un suivi médical complémentaire	$2 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine
Valeurs biologiques de référence	$0,8 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (non-fumeurs) $1 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (fumeurs)

Cadmium sanguin

VLB pragmatique (toxicité tubulaire)	$4 \mu\text{g.L}^{-1}$
Valeurs biologiques de référence	$0,7 \mu\text{g.L}^{-1}$ (non-fumeurs) $3 \mu\text{g.L}^{-1}$ (fumeurs)

Indicateurs biologiques d'effets précoces

Protéine transporteuse de rétinol urinaire

Valeur biologique de référence	$250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine
--------------------------------	--

Bêta-2-microglobuline urinaire

Valeur biologique de référence	$250 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine
--------------------------------	--

Éléments de suivi biologique

⁶ Valeurs calculées à partir du taux moyen de créatinine d'environ $1,5 \text{ g.24 h}^{-1}$ (valeur arrondie) en considérant la moyenne des taux rapportés chez les hommes et les femmes, rapporté dans les publications de Buchet et al. (1990), Buchet et al. (1996), Hotz et al. (1999).

A l'entrée au poste (niveaux de base) : cadmium sanguin, cadmium urinaire et marqueurs de tubulopathie (examen complet de la fonction rénale)

Pendant l'exposition (examens périodiques)

Cadmium sanguin (mesure de l'évolution des concentrations dans le temps : reflet des expositions récentes et de l'exposition par ingestion souvent non négligeable dans le cas des expositions professionnelles aux métaux).

Cadmium urinaire :

- si la concentration est inférieure à $2 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, le dosage des marqueurs précoces de tubulopathie (RBP et $\beta 2\text{M}$) n'est pas nécessaire ;
- si la concentration est supérieure à $2 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine et inférieure à $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, le suivi périodique des concentrations urinaire et sanguine de cadmium devra être complété par un suivi périodique des marqueurs urinaires précoces de tubulopathie (RBP et $\beta 2\text{M}$) en comparant les résultats obtenus aux valeurs biologiques de référence proposées.

Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Tous les prélèvements urinaires peuvent être réalisés avec le matériel habituel. Pour simplifier les modalités de suivi, tous les prélèvements urinaires peuvent être réalisés le matin, avant la prise de poste (évite le risque de contamination des échantillons), quel que soit le jour de la semaine de travail. Pour le dosage de la $\beta 2\text{M}$ il est important de noter que les prélèvements urinaires doivent être effectués sur la deuxième miction du matin et que les échantillons doivent être tamponnés à pH 7 juste après le prélèvement.

Pour le dosage du cadmium urinaire aucun conservateur ne doit être ajouté aux prélèvements.

Les échantillons d'urine peuvent être conservés à 4°C pour l'analyse de tous les marqueurs urinaires (cadmium, $\beta 2\text{M}$ et RBP) à condition que l'analyse soit réalisée le plus rapidement possible, au plus tard dans les 15 jours suivant le prélèvement (Anouar et al. 2011 ; FIOH, 2010 ; INRS, 2012 ; Perret et al., 1994 ; UCL, 2010). Les échantillons urinaires pour l'analyse de la $\beta 2\text{M}$ peuvent être conservés plus longtemps à -20°C .

Il est recommandé de réaliser les prélèvements sanguins avant la prise de poste pour éviter le risque de contamination des échantillons, quel que soit le jour de la semaine de travail. Il est également recommandé de les réaliser à distance d'un arrêt prolongé de travail. Les échantillons sont conservés dans des tubes contenant un anticoagulant (héparinate de sodium ou EDTA) et aucun conservateur ne doit être ajouté. Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire le plus rapidement possible, au plus tard dans les 5 jours suivant le prélèvement (FIOH, 2010 ; INRS, 2012 ; UCL, 2007).

Les concentrations de cadmium, et plus particulièrement dans le sang, sont influencées par la consommation tabagique et dans une moindre mesure par l'alimentation.

L'excrétion de la RBP et de la $\beta 2\text{M}$ est influencée par l'âge, par certaines pathologies et par l'exposition à d'autres substances néphrotoxiques. Ces indicateurs ne sont pas spécifiques des effets du cadmium.

Biométrie

La β 2M peut être dosée dans l'urine par test immuno-enzymatique (Kawada et al., 1990 ; Chaumont et al., 2011), par test radioimmunologique (Roels et al., 1978), ou par méthode d'immuno-diffusion simple (Garçon et al., 2004 et 2007) ou par immuno-néphélométrie (Bernard et al., 1981). La RBP peut être dosée dans l'urine par méthode d'immuno-diffusion simple (Nogawa et al., 1979), par la technique d'immuno-néphélométrie automatisée (Roels et al., 1978) ou par test immuno-enzymatique (Garçon et al., 2004 et 2007 ; Chaumont et al., 2011).

CADMIUM URINAIRE					
Contrôle qualité interlaboratoire		Institut scientifique de santé publique (Belgique) : Quality Control Belgium University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS Institut national de santé publique du Québec (Canada) : PCI et QMEQAS			
Technique d'analyse	Limite détection Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectroscopie d'absorption atomique électrothermique	0,07 $\mu\text{g.L}^{-1}$				Komarek et al., 1991 ; Moreira et al., 1995
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence	0,01 $\mu\text{g.L}^{-1}$ 0,02 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Non renseigné		Standard commercial	Lu et al., 1993 ; Subramanian et al., 1983 ; Gouille et al., 2004 ; Chaumont et al., 2011
CADMIUM SANGUIN					
Contrôle qualité interlaboratoire		Institut scientifique de santé publique (Belgique) : Quality Control Belgium Institut national de santé publique du Québec (Canada) : PCI et QMEQAS			
Spectrométrie d'absorption atomique	< 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ -			Standard commercial (Cd hautement purifié)	Sharma et al., 1982
Spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique	0,1 - 0,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ -			Standard commercial	Roberts et Clark, 1986
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence	0,01 - 0,04 $\mu\text{g.L}^{-1}$ -	Non renseigné		Standard commercial multi-éléments	Stroh, 1993
Absorption atomique à flamme / système d'injection de flux	0,15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ -			Standard commercial	Welz et al., 1991
Analyse par redissolution potentiométrique	< 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ -			Non renseigné	Ostapczuk, 1993

Rapport d'expertise collective

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet sanitaire, mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à partir de données de population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

Abréviations

ACGIH : american conference of governmental industrial hygienists
ATSDR : agency for toxic substances and disease registry
AGS : Ausschuss für Gefahrstoffe (comité pour les substances dangereuses)
BEI : biological exposure index
BAT : biologische arbeitsstoff toleranzwerte
CAS : chemical abstract service
CES : comité d'experts spécialisés
CMR : cancérigène, mutagène, réprotoxique
CIRC : centre international de recherche sur le cancer ou IARC en anglais
CV : coefficient de variation
DFG : deutsche Forschung Gemeinschaft (Allemagne)
DP : début de poste
DS : début de semaine
ECB : european chemical bureau
FIOH : finnish institute of occupational health
FP : fin de poste
FS : fin de semaine
HPLC : chromatographie liquide haute performance
HSE : health and safety executive
GESTIS : Gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)
IBE : indicateur biologique d'exposition
IC : intervalle de confiance
INRS : institut national de recherche et de sécurité (France)
kPa : kilopascal
MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration (concentration maximale des lieux de travail)
MS : milieu de semaine
NHANES : national health and nutrition examination survey
NIOSH : national institut for occupational safety and health (USA)
NOAEL : no observed adverse effect level
NR : non renseigné
OSHA : occupational safety and health administration (USA)
PBPK : physiologically based pharmacokinetic
PEL : permissible exposure limits (valeurs définies par l'OSHA : limites d'exposition acceptables)
PM : poids moléculaire
ppm : parties par millions
REL : recommended exposure limits (valeurs définies par le NIOSH)
SM : spectrométrie de masse (MS en anglais)
TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)
VBR : valeur biologique de référence
VLB : valeur limite biologique
VLCT : valeur limite court terme
VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle
VME : valeur moyenne d'exposition
W : watts

1 Identification de la substance

Nom	CADMIUM OU COMPOSÉS DE CADMIUM	OXYDE DE CADMIUM
N° CAS	7440-43-9	1306-19-0
N° EINECS	231-152-8	215-146-2
Formule brute	Cd	CdO
VLEP 8h (IFA, 2012)	<p><u>Poussières totales de Cd</u> (mg.m⁻³) USA - OSHA : 0,005 France : 0,05 Suède : 0,02</p> <p><u>Particules alvéolaires</u> (mg.m⁻³) Belgique : 0,002 Espagne : 0,01 (<i>particules inhalables</i>) et 0,002 (<i>particules alvéolaires</i>) Suède : 0,005</p>	<p><u>Fumée ou particules alvéolaires</u> (mg Cd.m⁻³) Belgique : 0,002 Espagne : 0,01 (<i>particules inhalables</i>) ; 0,002 (<i>particules alvéolaires</i>) Suisse : 0,002 (<i>particules alvéolaires</i>)</p>
Classification CMR (JRC, 2012) CIRC (IARC, 1993)	CMR : CARC 2 / MUTA 3 / REPRO 3 CIRC : GROUPE 1	CMR : CARC 2 (Oxyde de cadmium) CMR : CARC 2 / MUTA 3 / REPRO 3 (Oxyde de cadmium en poudre) CIRC : GROUPE 1

Nom	HYDROXYDE DE CADMIUM	CHLORURE DE CADMIUM
N° CAS	21041-95-2	10108-64-2
N° EINECS	244-168-5	233-296-7
Formule brute	Cd(OH) ₂	CdCl ₂
VLEP 8h (mg.m ⁻³) (IFA, 2012)	NR	Suisse : 0,015 (<i>particules alvéolaires</i>) Pays-Bas : 0,005
Classification CMR (JRC, 2012) CIRC (IARC, 1993)	CMR : Non CIRC : GROUPE 1	CMR : CARC 2 / MUTA 2 / REPRO 2 CIRC : GROUPE 1

Nom	SULFATE DE CADMIUM	SULFURE DE CADMIUM
N° CAS	10124-36-4	1306-23-6
N° EINECS	233-331-6	215-147-8
Formule brute	CdSO ₄	CdS
VLEP 8h (mg.m ⁻³) (IFA, 2012)	Pays-Bas : 0,005	NR
Classification CMR (JRC, 2012) CIRC (IARC, 1993)	CMR : CARC 2 / MUTA 2 / REPRO 2 (cadmium en poudre) CIRC : GROUPE 1	CMR : CARC 2 / MUTA3 / REPRO 3 CIRC : GROUPE 1

Nom	NITRATE DE CADMIUM	ACETATE DE CADMIUM
N° CAS	10325-94-7	543-90-8
N° EINECS	233-710-6	208-853-2
Formule brute	Cd(NO ₃) ₂	CdC ₄ H ₆ O ₄ ou Cd(CH ₃ COO) ₂
VLEP 8h	NR	NR
Classification CMR (JRC, 2012) CIRC (IARC, 1993)	CMR : Non CIRC : GROUPE 1	CMR : Non CIRC : GROUPE 1

Nom	CARBONATE DE CADMIUM	FLUORURE DE CADMIUM	STEARATE DE CADMIUM
N° CAS	513-78-0	7790-79-6	2223-93-0
N° EINECS	208-168-9	232-222-0	218-743-6
Formule brute	CdCO ₃	CdF ₂	Cd(C ₃₆ H ₇₀ O ₄)
VLEP 8h (mg.m ⁻³) (IFA, 2012)	NR	Autriche : 0,015 (aérosols inhalables)	NR
Classification CMR (JRC, 2012) CIRC (IARC, 1993)	CMR : Non CIRC : GROUPE 1	CMR : CARC 2 / MUTA 2 / REPRO 2 CIRC : NR	CMR : Non CIRC : GROUPE 1

Les autres formes de cadmium

Substances	Formule brute	CAS	Substances	Formule brute	CAS
antimoniure de cadmium,	CdSb	12014-29-8	Niobate de Cadmium	Cd ₂ Nb ₂ O ₇	12187-14-3
arséniure de cadmium	Cd ₃ As ₂	12006-15-4	Nitrate de Cadmium, tetrahydrate	Cd(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	10022-68-1
azoture de cadmium	Cd(N ₃) ₂	14215-29-3	ortho phosphate de cadmium	Cd ₃ (PO ₄) ₂	13847-17-1
bromate de cadmium	Cd(BrO ₃) ₂	14518-94-6	Ortho tungstate de Cadmium	CdWO ₄	
Bromure de cadmium	CdBr ₂	7789-42-6	Oxalate de Cadmium	CdC ₂ O ₄	814-88-0
Bromure de cadmium , dihydrate	CdBr ₂ ·2H ₂ O		perchlorate de Cadmium, hydrate	Cd(ClO ₄) ₂ ·xH ₂ O	79490-00-9
Bromure de cadmium, tetrahydrate	CdBr ₂ ·4H ₂ O	13464-92-1	phosphure de cadmium	Cd ₃ P ₂	1214-28-7
chlorate de cadmium	CdClO ₃		phosphate Cadmium	Cd ₃ (PO ₄) ₂	13477-1-3
Chlorure de	CdCl ₂ ·2.5H ₂ O	7790-78-5	Pyroniobate	Cd ₂ Nb ₂ O ₇	

Substances	Formule brute	CAS	Substances	Formule brute	CAS
cadmium, hemipentahydrate			deCadmium		
Chromate de cadmium	CdCrO ₄	14312-00-6	Sélénate de Cadmium	CdSeO ₄	
Cyanure de cadmium	Cd(CN) ₂	542-83-6	Séléniure de Cadmium	CdSe	1306-24-7
Fluoborate de cadmium	Cd(BF ₄) ₂	14486-19-2	Sélénite de Cadmium	CdSeO ₃	
Fluorosilicate de cadmium	CdF ₆ Si	17010-21-8	Succinate de Cadmium	CdC ₄ H ₄ O ₄	141-00-4
formate Cadmium	Cd(CHO ₂) ₂	4464-23-7	Sulfate de Cadmium hydrate	CdSO ₄ . H ₂ O	7790-84-3
Iodate Cadmium	Cd(IO ₃) ₂	7790-81-0	Sulfate de Cadmium monohydrate		13477-20-8
Iodure de cadmium	CdI ₂	7790-80-9	tetrahydrate		13477-21-9
Lactate Cadmium	CdC ₆ H ₁₀ O ₆	16039-55-7	Sulfure de cadmium	CdSO ₃	13477- 23-1
Metasilicate de Cadmium	CdSiO ₃	13477-19-5	Tellurate de cadmium	CdTeO ₄	
Metatantalate de cadmium	Cd(TaO ₃) ₂		Tellure de cadmium	CdTe	1306-25-8
Metazirconate de cadmium	CdZrO ₃		Titanate de cadmium	CdTiO ₃	12104-14-1
Molybdate de cadmium	CdMoO ₄	13972-68-4	Tungstate de cadmium	CdWO ₄	7790-85-4

2 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas ceci est précisé dans le texte.

De nombreux éléments de toxicocinétique sont issus du rapport de l'ATSDR (2012)

2.1 Absorption

L'inhalation est la principale voie d'exposition au cadmium (poussières, fumées) chez le travailleur. Le taux d'absorption pulmonaire du cadmium dépend étroitement de sa taille particulaire et sa solubilité. Chez l'humain, le taux d'absorption pulmonaire varie de 40 à 60 % (Prozialeck et Edwards, 2010).

Le cadmium peut également se retrouver dans l'organisme par ingestion. L'absorption gastro-intestinale de ce métal représente environ 5 % de la quantité ingérée. Cette absorption dépend surtout de l'état physiologique de l'individu (âge, taux de fer, calcium et zinc dans l'organisme, grossesse...), mais aussi de la concentration d'autres minéraux et ions (tels que le zinc) contenus dans le bol alimentaire. Moins il y a de fer ou autres nutriments dans le régime alimentaire, plus l'absorption de cadmium contenu dans l'aliment est importante (Prozialeck et Edwards, 2010).

L'absorption percutanée du cadmium n'est pas significative (0,5 % environ) et ne s'observe que lorsque la substance est en contact avec la peau durant plusieurs heures.

2.2 Distribution

Le cadmium est largement distribué par la circulation sanguine dans le corps. Dans le sang la demi-vie du cadmium serait d'environ 80 à 100 jours. Il serait possible, d'après des données de modélisation, que le cadmium puisse avoir 2 phases d'élimination dans le sang. Une première phase avec une demi-vie d'environ 60 jours puis une seconde phase avec une demi-vie d'environ 120 jours (Nordeberg et Kjellström, 1979). Le cadmium dans l'organisme se lie à l'albumine, aux érythrocytes ou à la métallothionéine avant d'être distribué dans les tissus. Il s'accumule principalement dans les reins (30 % de la charge corporelle de cadmium) et le foie, et de façon moindre dans les os, les muscles et la peau. Du fait de ses longues demi-vies (4 à 19 ans dans le foie et 10 à 20 ans dans le rein), la charge corporelle de cadmium augmente graduellement avec l'âge. De plus, le cadmium serait relargué très lentement, entraînant des concentrations sanguines non négligeables très longtemps après l'arrêt de l'exposition. Très peu d'études de terrain ont cependant été réalisées pour décrire la cinétique d'élimination du cadmium sanguin après l'arrêt des expositions.

2.3 Métabolisation

Le Cd (2+) présente la propriété de se lier facilement à des groupes anioniques, notamment les groupements sulfhydriles des protéines ou autres molécules et cette propriété est déterminante dans le métabolisme du cadmium. Ainsi, les complexants privilégiés du cadmium sont les métallothionéines (MT) qui sont des protéines de faible poids moléculaire (6 000 daltons), riches en cystéine et comportant des groupements sulfhydriles. Les MT sont synthétisées dans le foie, les reins et également d'autres organes, dont les intestins et les poumons (OEHA, 2006). Le transport du cadmium dans le sang s'effectue sous forme liée à des MT, à l'albumine ou dans les érythrocytes.

Dans les reins, la faible dimension du complexe Cd-MT facilite son passage à travers les glomérules vers les tubules rénaux où il pénètre facilement par pinocytose. Dans les tubules, les vacuoles de pinocytose fusionnent avec les lysosomes dont les enzymes dégradent les MT et libèrent ainsi le cadmium. Le cadmium se recombine alors avec les MT synthétisées par les cellules tubulaires et peut s'accumuler dans les reins, sous forme complexée, non toxique, durant plusieurs dizaines d'années (OEHHA, 2006).

Au fur et à mesure de son absorption, le cadmium continue de s'accumuler dans les reins jusqu'à ce que les MT rénales soient saturées.

2.4 Excrétion

En absence de dommages rénaux, le cadmium excrété par les reins ne représente qu'une petite portion de la quantité totale de cadmium accumulé dans l'organisme. Le cadmium qui est filtré au niveau du glomérule est presque entièrement réabsorbé par les cellules épithéliales du tubule proximal ; peu de cadmium est alors excrété dans l'urine (la demi-vie serait comprise entre 10 et 20 voire jusqu'à 40 ans selon certains auteurs). Moins de 1 % du cadmium est excrété par voie fécale. Presque tout le cadmium fécal représente la portion non absorbée par voie gastro-intestinale (notons qu'une partie du cadmium inhalé peut se retrouver dans l'intestin par action mucociliaire et déglutition du mucus).

Le cadmium peut aussi être excrété via le lait maternel, les cheveux, les ongles et la sueur. Mais ces voies d'excrétion, beaucoup moins importantes, n'affectent pas significativement le temps de demi-vie du cadmium dans l'organisme.

3 Identification des différents indicateurs biologiques d'exposition et indicateurs biologiques d'effets associés à la substance chimique

3.1 Indicateurs biologiques d'exposition disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
Cadmium	Urine
	Sang

3.1.1 Informations générales

Nom	CADMIUM URINAIRE	
Autres substances produisant cet IBE	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : 1 à 200 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	PM : 112,41 $1 \mu\text{g.L}^{-1} = 0,009 \mu\text{mol.L}^{-1}$ $1 \mu\text{mol.L}^{-1} = 112,41 \mu\text{g.L}^{-1}$ $1 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat} = 1,006 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créatinine}$ $1 \mu\text{mol.mol}^{-1} \text{ créat} = 0,993 \mu\text{g.g}^{-1} \text{ créat}$	
Concentrations dans la population générale	USA-NHANES (2 543 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 1,01 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (20 ans et plus) (CDC, 2012) Allemagne-GerES (4 822 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 0,91 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (fumeurs) ; 0,61 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (non-fumeurs) (Becker et al., 2003) La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de 0,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$ comme 95 ^{ème} percentile de la distribution des concentrations urinaire dans la population générale de non fumeurs, non exposés professionnellement et en âge de travailler (valeur BAR ⁷) (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012) France-ENNS (1 939 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 0,79 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (non-fumeurs) ; 1,00 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat (fumeurs) (Fréry et al., 2011) 	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH (BEI)	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (ACGIH, 2001)
	USA - OSHA	3 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (OSHA, 2004)
	Québec - IRSST (IBE)	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (IRSST, 2012)
	Finlande - FIOH (BAL)	4,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (FIOH, 2010)

Nom	CADMIUM SANGUIN	
Autres substances produisant ces IBE	Aucune	

⁷ Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte

Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : 1 à 170 µg.L⁻¹ (valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	1 µg.l ⁻¹ = 0,009 µmol.L ⁻¹ 1 µmol.l ⁻¹ = 112,41 µg.L ⁻¹	
Concentration dans la population générale	USA-NHANES (2 543 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 1,55 µg.L⁻¹ (20 ans et plus) (CDC, 2012) Allemagne-GerES (1998, 4822 personnes en population générale) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 3,32 µg.L⁻¹ (fumeurs) ; 0,71 µg.L⁻¹ (non-fumeurs) (Becker et al., 2002) La Commission MAK en Allemagne indique une concentration de 1 µg.L ⁻¹ comme 95 ^{ème} percentile de la distribution des concentrations sanguines dans la population générale de non fumeurs, non exposés professionnellement et en âge de travailler (valeur BAR) (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2012)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (INRS, 2012)	USA - ACGIH (BEI)	5 µg.L ⁻¹ (ACGIH, 2001)
	USA - OSHA	5 µg.L ⁻¹ (OSHA, 2004)
	Québec - IRSST (IBE)	5 µg.L ⁻¹ (IRSST, 2012)
	Finlande - FIOH (BAL)	5,6 µg.L ⁻¹ (FIOH, 2010)

3.1.2 Choix des indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

La présence de cadmium et du complexe cadmium-MT dans les urines résulte généralement du renouvellement naturel des cellules épithéliales des tubules proximaux. Comme décrit précédemment, le cadmium est alors très peu excrété dans l'urine. Ce n'est qu'à partir du moment où la charge corporelle en cadmium est suffisamment importante ou que l'atteinte rénale commence à s'exprimer, que l'excrétion urinaire du cadmium augmente significativement (Prozialeck et Edwards, 2010). Cependant, en règle générale, une relation est retrouvée entre le niveau d'exposition au cadmium (les données concernent principalement l'ingestion) et la concentration en cadmium urinaire (Kido et al., 2004 ; Kobayashi et al., 2005 ; Shimbo et al., 2000).

Le cadmium sanguin est un marqueur biologique de l'exposition récente au cadmium. Il reflète également partiellement la charge corporelle accumulée. Toutefois, lors de modifications des doses d'exposition, c'est l'indicateur qui réagit le plus rapidement. À ce titre, il reflète en partie le taux de changement de la charge corporelle en cadmium et permet de vérifier que les expositions au cadmium sont bien contrôlées à court terme. Ainsi, il peut être utilisé comme indicateur biologique d'exposition dans le cadre du suivi médical pour le contrôle des expositions (prise en compte de toutes les sources d'exposition, y compris la voie orale, souvent non négligeable dans le cas des métaux).

Comme le montrent les nombreuses publications analysées, une corrélation existe entre la cadmiurie et l'augmentation des concentrations urinaires de certains marqueurs biologiques d'effets précoces d'une altération de la fonction rénale.

Ainsi, le cadmium urinaire est retenu comme indicateur biologique reflet de l'exposition chronique afin de prévenir la toxicité tubulaire du cadmium à long terme.

3.2 Indicateurs biologiques d'effets disponibles

Nom de l'indicateur biologique d'exposition	Matrice de prélèvement
β2-microglobuline	Urine
Protéine transporteuse de rétinol	Urine

3.2.1 Informations générales

Nom	BETA 2-MICROGLOBULINE URINAIRE	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : en moyenne comprise entre 45 à 300 µg.g⁻¹ de créatinine (de 4 à 136 000 µg.g⁻¹ de créatinine pour les valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 11,8 kDa	
Concentration dans la population générale	Belgique-Cadmibel (1 699 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée (cadmium) confondues) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 283 µg.24h⁻¹ (Buchet et al., 1990) Belgique-PheeCad (593 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée (cadmium) confondues, sous-cohorte de Cadmibel) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 250 µg.g⁻¹ créat (2,36 nmol.mmol⁻¹ créat) (Hotz et al., 1999) 	
Concentration retrouvées chez des travailleurs non-exposés	Chaumont et al. (2010) : 95 ^{ème} percentile = 276 µg.g ⁻¹ creat (n = 126) Roels et al. (1993) : 95 ^{ème} percentile = 324 µg.L ⁻¹ (n = 50)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés (OSHA, 2004)	USA - OSHA	300 µg.g ⁻¹ cr (2004)

Nom	PROTEINE TRANSPORTEUSE DU RETINOL URINAIRE	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etudes de terrain</u> : en moyenne comprise entre 45 à 125 µg.g⁻¹ de créatinine (de 7 à 73 000 µg.g⁻¹ de créatinine pour les valeurs extrêmes) - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR 	
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 21,4 kDa	
Concentration dans la population générale	Belgique-PheeCad (1990-1995, 593 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée (cadmium) confondues sous-cohorte de Cadmibel) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 338 µg.24h⁻¹ (Hotz et al., 1999) Belgique-Cadmibel (1985-1989, 1699 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée (cadmium) confondues) <ul style="list-style-type: none"> - 95^{ème} percentile : 338 µg.24h⁻¹ (Buchet et al., 1990) 	
Concentration retrouvées chez des travailleurs non-exposés	Chaumont et al. (2010) : 95 ^{ème} percentile = 256 µg.g ⁻¹ creat (n = 177) Roels et al. (1993) : 95 ^{ème} percentile = 190 µg.g ⁻¹ creat (n = 50)	
Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	Aucune	

3.2.2 Choix des indicateurs biologiques d'effet identifiés comme pertinents pour le suivi biologique des expositions professionnelles

La néphrotoxicité du cadmium est connue depuis longtemps et sert généralement de base à la détermination de valeurs limites biologiques car elle correspond à l'effet généralement le mieux caractérisé suite à une exposition chronique au cadmium. Récemment, une revue de Prozialeck et Edwards (2010) a décrit les mécanismes de la néphrotoxicité du cadmium et les biomarqueurs associés rapportés dans la littérature. Lors d'une exposition chronique au cadmium, le rein est en effet un organe cible de la toxicité du cadmium. Il s'accumule dans les cellules épithéliales des tubules proximaux entraînant une altération de la réabsorption tubulaire caractérisée par une polyurie, une glycosurie et une élévation des concentrations urinaires des protéines de bas poids moléculaire. Les marqueurs urinaires de la toxicité du cadmium peuvent être divisés en deux catégories :

- protéines et enzymes tubulaires (marqueurs d'effets précoces, les plus sensibles) ;
- protéines circulantes de bas poids moléculaire excrétées dans l'urine (marqueurs d'effets précoces, sensibilité moindre que les précédents).

La β 2-microglobuline est la protéine la plus souvent étudiée pour relier les concentrations urinaires de cadmium et la cytotoxicité tubulaire du cadmium en l'absence d'autres pathologies rénales. Cependant, sa faible stabilité en milieu acide risque de fausser les résultats et de sous-estimer l'excrétion réelle. La protéine transporteuse de rétinol est de plus en plus étudiée car sa stabilité dans les urines en fait un biomarqueur plus facile à mettre en œuvre que la β 2M.

De nombreux autres marqueurs biologiques marquant de façon précoce une cytotoxicité tubulaire pouvant être liée à une exposition au cadmium sont présentés dans la littérature (N-acétyl- β -D-glucosaminidase⁸ NAG, α -glutathion-S-transférase, 6-céto-prostaglandine F1, acide sialique, transferrine). L'excrétion urinaire de ce groupe de marqueurs serait le résultat d'une perte de l'intégrité membranaire des cellules épithéliales des tubules proximaux lors d'une nécrose de celles-ci. Il y a notamment des études qui actuellement mettent en évidence, chez le rat, que la protéine Kim-1 serait un marqueur très précoce des tubulopathies induites par le cadmium (Prozialeck et al., 2009a et 2009b). Les auteurs ont mis en évidence que les concentrations de cette protéine augmenteraient de façon significative dans les urines (normalement indétectable si pas d'altération rénale) plus précocement que la NAG (marqueur considéré jusqu'à présent comme le plus précoce). La NAG existe sous les isoformes A et B. L'isoforme B, qui est plus abondante au niveau des cellules épithéliales des tubules proximaux, est considérée comme étant un indicateur biologique plus sensible et plus spécifique d'une tubulopathie cadmique que l'isoforme A. Les éléments de dosage de la NAG ne sont cependant pas suffisants pour pouvoir élaborer des recommandations sur cet indicateur biologique d'effet. Peu d'études dissocient par exemple les deux isoformes. Enfin il semble que la mesure de l'activité de cette enzyme ne soit pas facilement reproductible et influencée par de nombreux facteurs.

Les éléments retrouvés dans la littérature concernant l'augmentation de l'activité de la NAG dans les urines suite à une cytotoxicité tubulaire liée à une exposition au cadmium sont présentées en Annexe 1 de ce rapport.

Les données permettant de relier les concentrations urinaires de cadmium aux concentrations urinaires de tous ces marqueurs très précoces étant limitées, seules la β 2-microglobuline et la protéine transporteuse de rétinol ont été retenues comme indicateurs biologiques d'effet.

D'autres marqueurs associés à une toxicité osseuse seront présentés dans ce rapport, mais n'ont pas été largement étudiés en milieu professionnel.

⁸ Pour le cas de la NAG, par simplification, le terme concentration urinaire de NAG correspondra au ratio entre l'activité enzymatique de la NAG excrétée dans les urines et le volume urinaire ou la quantité de créatinine

4 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

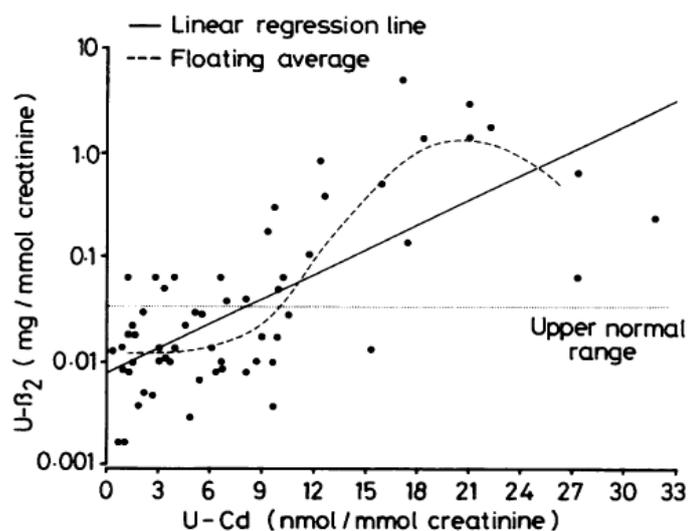
4.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les niveaux biologiques et les effets sur la santé pour chaque IBE identifié

Bien que le cadmium soit considéré comme un agent cancérogène selon l'IARC (1993), il n'a pas été possible de relier cet effet aux concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition.

4.1.1 Effets rénaux

Les publications rapportées dans ce chapitre ont été sélectionnées en milieu professionnel et sur des effets pour lesquels des données de surveillance biologique (cadmium dans les urines et dans le sang) étaient renseignées.

L'étude d'Elinder et al. (1985) porte sur 60 ouvriers (58 hommes, âgés de 27 à 78 ans et 2 femmes âgées de 29 et 30 ans, la moyenne d'âge de l'ensemble des ouvriers suivis est de 48 ans) d'une usine utilisant le cadmium pour les soudures. Tous les employés ont été exposés durant cinq ans, puis l'exposition a cessé en 1978 (les co-expositions ne sont pas renseignées). Les concentrations atmosphériques ne sont pas renseignées. L'étude des corrélations (régression linéaire) entre les concentrations urinaire de cadmium et de β_2M , montre des corrélations significatives (coefficients de corrélation non renseignés) après transformation logarithmique des concentrations urinaires de β_2M . La courbe dose (Cdu)- effet (β_2M) mise en évidence est en forme de S similaire à celle observée dans la population générale (EFSA, 2009). Cela suggère un effet de seuil, situé entre 3 et 10 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine (3 et 10 $\text{nmol}\cdot\text{mmol}^{-1}$ de créatinine) de Cdu.



D'après Elinder et al. (1985).

Une étude de Verschoor et al. (1987) porte sur 27 ouvriers utilisant des pigments de cadmium (composé non précisé) dans la production de plastique (première usine, 19 ouvriers) ou utilisant

le cadmium dans le soudage de radiateurs jusqu'à l'année précédant l'étude (deuxième usine, 8 ouvriers). Un groupe de 8 témoins non professionnellement exposés est également suivi. Les concentrations atmosphériques ne sont pas renseignées. Dans la première usine, la moyenne d'âge des travailleurs suivis est de 39 ans (21 à 58 ans), leur durée moyenne d'emploi est égale à 8,7 ans (1 à 22 ans), leur consommation quotidienne de tabac est en moyenne de 7 cigarettes (0 à 20). Dans la seconde usine, la moyenne d'âge des travailleurs suivis est de 41 ans (22 à 59 ans), leur durée moyenne d'emploi est égale à 10,3 ans (1 à 20 ans), la consommation quotidienne de tabac est en moyenne de 6 cigarettes (0 à 20). Dans le groupe de témoins non professionnellement exposés, la moyenne d'âge des travailleurs suivis est de 45 ans (28 à 59 ans), leur durée moyenne d'emploi est égale à 14,4 ans (1 à 43 ans), leur consommation quotidienne de tabac est en moyenne de 6 cigarettes (0 à 20). Dans les deux usines, aucune exposition à d'autres agents néphrotoxiques n'a été repérée dans l'historique des activités professionnelles des employés. Toutes les concentrations urinaires rapportées sont ajustées pour une densité urinaire de 1,020 g.ml⁻¹. Dans la première usine, la moyenne géométrique des concentrations urinaires de cadmium est égale à 2,6 µg.L⁻¹ (1,2 à 5,4 µg.L⁻¹), des concentrations sanguines à 1,26 µg.L⁻¹ (0,37 à 4,3 µg.L⁻¹), les moyennes géométriques des concentrations urinaires de RBP et β2M sont respectivement égales à 86 µg.L⁻¹ (44 à 169 µg.L⁻¹) et 109 µg.L⁻¹ (62 à 191 µg.L⁻¹). Dans la seconde usine, la durée moyenne d'emploi est égale à 10,3 ans, la moyenne géométrique des concentrations urinaires de cadmium est égale à 12,5 µg.L⁻¹ (3,4 à 46 µg.L⁻¹), des concentrations sanguines à 5,8 µg.L⁻¹ (2,1 à 17,4 µg.L⁻¹) et les moyennes géométriques des concentrations urinaires de RBP et de β2M sont respectivement égales à 158 µg.L⁻¹ (73 à 339⁹ µg.L⁻¹) et 297 µg.L⁻¹ (129 à 6849 µg.L⁻¹). Les auteurs rapportent que la corrélation la plus forte entre les concentrations urinaires de cadmium et les marqueurs de l'altération rénale est trouvée pour la β2M (r = 0,42, les autres coefficients de corrélation ne sont pas renseignés).

Une étude de Jakubowski et al. (1987) porte sur 102 ouvriers (36 % de femmes) employés depuis au moins 5 ans dans une fabrique de piles alcalines répartis dans quatre secteurs : chimie (14 ouvriers), production (19 ouvriers), assemblage (31 ouvriers) et maintenance, logistique et transport (38 ouvriers). La moyenne d'âge est égale à 41 ans (26 à 59 ans) et 44 % sont fumeurs. Un groupe de 85 témoins (47 % de femmes) non professionnellement exposés est également suivi. La moyenne d'âge dans ce groupe est également de 41 ans (22 à 59 ans) et 32 % sont fumeurs. Les moyennes géométriques des concentrations atmosphériques de cadmium et de concentrations urinaires de cadmium et de protéines sont indiquées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : données d'exposition et concentrations urinaires (moyenne géométrique, min et max) chez les travailleurs exposés (Jakubowski et al. 1987)

	N	Cd atmosphérique mg.m ⁻³	Cdu µg.g ⁻¹ créat	Cdsg µg.L ⁻¹	β2Mu µg.g ⁻¹ créat	RBPu µg.g ⁻¹ créat
Chimie	14	0,57 (0,01 à 2,54)	27 (4 à 200)	40 (10 à 164)	244 (10 à 5000)	125 (11 à 1340)
Production	19	0,19 (0,01 à 4,3)	36 (11 à 120)	49 (11 à 120)	200 (5 à 8900)	121 (16 à 800)
Assemblage	31	0,06 (0,02 à 0,89)	10 (0 à 110)	18 (5 à 110)	45 (4 à 730)	45 (14 à 148)
Maintenance, transport...	38		5,5 (0 à 49)	7,5 (1,5 à 96)	45 (4 à 490)	37 (7 à 180)
				r		n
				Log β2Mu (µg.g ⁻¹ cr) = 0,662 log[Cdu] (µg.g ⁻¹ cr) + 2,81	0,52	78
				Log RBPu (µg.g ⁻¹ cr) = 0,444 log[Cdu] (µg.g ⁻¹ cr) + 3,01	0,55	100

Cdsg : cadmium sanguin ; Cdu : cadmium urinaire

⁹ Concentrations significativement augmentées par rapport au groupe de témoins non professionnellement exposés

Une étude de Kawada et al. (1990) porte sur 26 ouvriers d'une fabrique de pigments de cadmium et 53 travailleurs non exposés au cadmium, les concentrations atmosphériques ne sont pas renseignées. Les moyennes géométriques (\pm écart-type) des concentrations urinaires de cadmium et de protéines sont renseignées dans le Tableau 5, ainsi que les moyennes d'âge et de durée d'emploi. La corrélation avec la β 2M n'est pas statistiquement significative.

Tableau 5 : données d'exposition et concentrations urinaires (moyenne géométriques \pm écarts types géométriques) chez les travailleurs exposés (Kawada et al. 1990)

	N	Age ans	Durée d'emploi ans	Cdu $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat	Cdsg $\mu\text{g.L}^{-1}$	β 2Mu $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat	MTu $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat	NAGu U.g^{-1} créat
groupe peu exposés (production de résine)	9	30,8	10,4	0,87 (\pm 1,67)	1,71 (\pm 1,29)	249 (\pm 1,75)	8,32 (\pm 2,04)	2,14 (\pm 1,50)
Production	8	33,1	11,3	0,86 (\pm 2,29)	1,21 (\pm 1,76)	300 (\pm 1,58)	16,27 (\pm 2,10)	2,32 (\pm 1,79)
contrôle qualité	9	37,4	14,6	2,00 (\pm 3,40)	2,44 (\pm 2,32)	197 (\pm 2,25)	33,77 (\pm 3,68)	3,48 (\pm 1,56)

Une étude de Bernard et al. (1990) porte sur 58 ouvriers (hommes) dans une fonderie de métaux non ferreux depuis 10 ans en moyenne et 58 témoins non professionnellement exposés. Dans le groupe d'ouvriers de la fonderie, la moyenne d'âge est de 43,5 ans et la durée moyenne d'emploi est de 10,4 ans. Dans le groupe de témoins non professionnellement exposés, la moyenne d'âge est de 43,1 ans et la durée moyenne d'emploi n'est pas renseignée. Les concentrations atmosphériques de cadmium ne sont pas renseignées et selon les auteurs, les employés ne sont pas exposés au plomb ni au mercure. La moyenne géométrique des concentrations urinaires de cadmium est égale à $6,23 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ($0,87$ à $165 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine), de cadmium sanguin à $6,54 \mu\text{g.L}^{-1}$ ($1,6$ à $51 \mu\text{g.L}^{-1}$), les moyennes géométriques des concentrations urinaires de β 2M, RBP, ALB, transferrine et NAG sont respectivement égales à $107 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ($11,7$ à $136\ 000 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine), $78 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (20 à $73\ 000 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine), $8,8 \text{mg.g}^{-1}$ de créatinine ($2,6$ à 331mg.g^{-1} de créatinine) et $1,3 \text{U.g}^{-1}$ de créatinine ($0,46$ à $8,76 \text{U.g}^{-1}$ de créatinine). La meilleure corrélation entre les concentrations urinaires de cadmium et les concentrations urinaires des marqueurs de l'altération rénale est avec la RBP ($r = 0,58$) puis viennent la NAG ($r = 0,49$) et la β 2M ($r = 0,48$). Les 95^{èmes} percentiles de la distribution des concentrations pour la RBP et la β 2M sont de $300 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (dans leur laboratoire).

Une étude de Roels et al. (1993) porte sur une cohorte de 100 ouvriers d'une fonderie de zinc et de cadmium (35 ouvriers employés pendant l'étude dans la raffinerie, 5 ouvriers anciennement employés dans la partie raffinerie, 10 ouvriers anciennement employés au niveau des fours et 50 employés non professionnellement exposés). Dans le groupe des professionnels exposés, la moyenne d'âge est égale à 45 ans, 15 travailleurs sont fumeurs (depuis 7 ans en moyenne et fument en moyenne 28 cigarettes par jour). Les concentrations atmosphériques de cadmium ne sont pas renseignées. La moyenne géométrique des concentrations urinaires de cadmium dans le groupe des travailleurs exposés est égale à $5,4 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine ($2,1$ à $16,4 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) et les moyennes géométriques des concentrations urinaires de l'ALB, la β 2M, la RBP et la NAG sont respectivement de $11,1 \text{mg.L}^{-1}$ ($3,8$ à 198mg.L^{-1}), $112 \mu\text{g.L}^{-1}$ (19 à $5\ 508 \mu\text{g.L}^{-1}$), $94 \mu\text{g.L}^{-1}$ (34 à $2\ 737 \mu\text{g.L}^{-1}$) et $1,62 \text{U.L}^{-1}$ ($0,7$ à $5,91 \text{U.L}^{-1}$) dans le groupe des travailleurs exposés. Dans cette étude, pour une concentration urinaire de cadmium inférieure ou égale à $10 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, la plupart des concentrations urinaires des protéines ne sont pas significativement augmentées (β 2M, ALB, RBP et NAG). En revanche, au-dessus de $10 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, ces concentrations sont significativement augmentées. Dans cette étude il est possible de déterminer des concentrations de cadmium (Tableau 6) associées à une probabilité de 10 % de dépasser les concentrations normales de

certaines marqueurs de l'altération rénale (95^{ème} percentile de la distribution des concentrations des témoins non professionnellement exposés). Roels et al. (1993) ont trouvé une corrélation significative entre le cadmium urinaire et l'albumine urinaire chez des travailleurs exposés au cadmium. Cette protéine était aussi significativement corrélée à la durée de l'exposition.

Une étude de Lauwerys et al. (1994) portant sur la même cohorte que Roels et al. (1993) rapporte, en analysant les concentrations urinaires de cadmium par une régression multivariée, que celles-ci sont significativement associées à une augmentation des concentrations urinaires de certaines protéines pouvant marquer plus ou moins sensiblement une toxicité rénale (Tableau 6). Selon les auteurs, pour une concentration urinaire de cadmium comprise entre 2 et 4 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, des altérations biochimiques avec des augmentations des concentrations urinaires de 6-céto-prostaglandine F1 et d'acide sialique peuvent être observées. Au-dessus de 4 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, des effets cytotoxiques apparaissent dans les tubules proximaux, avec une augmentation des concentrations urinaires d'une enzyme tubulaire, la NAG. Au-dessus de 10 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine des dysfonctionnements irréversibles des tubules proximaux apparaissent avec l'augmentation des concentrations urinaires des protéines de faible poids moléculaire (RBP, β 2M). Chez certains travailleurs une diminution de la filtration glomérulaire peut être observée (élévation des concentrations urinaires des protéines de haut poids moléculaire, transferrine et albumine) conjointement aux signes précoces de cytotoxicité des tubules proximaux. Selon l'auteur, la cytotoxicité tubulaire induite par le cadmium peut exacerber la réduction de la filtration glomérulaire induite par l'âge.

Tableau 6 : concentrations urinaires de cadmium associées à une probabilité de 10 % de dépassement des concentrations urinaires normales de certaines protéines

Marqueurs de néphrotoxicité	Valeurs de référence ^a	Concentrations de cadmium urinaire ($\mu\text{g.g}^{-1}$ créat)	
NAG	2,19 U.L ⁻¹	4,0	3,4
RBP	190 $\mu\text{g.g}^{-1}$ créat	10,4	8,1
β 2M urine	324 $\mu\text{g.L}^{-1}$	11,5	10
Références		Lauwerys et al., 1994 ^b	Roels et al., 1993 ^c

^a 95^{ème} percentile de la distribution des concentrations chez les témoins non exposés de l'étude de Roels et al., 1993.

^b concentrations, calculées par régression multivariée, correspondant à un dépassement des concentrations normales des biomarqueurs de néphrotoxicité

^c concentrations déterminées graphiquement correspondant à 10 % de dépassement des concentrations normales des marqueurs de néphrotoxicité

Une étude de Jarup et Elinder (1994) porte sur une cohorte de travailleurs suédois dont 394 ouvriers d'une fabrique de batteries. La distribution du groupe en fonction de l'âge et du sexe des travailleurs est la suivante :

- moins de 60 ans : 221 hommes et 79 femmes
- plus de 60 ans : 79 hommes et 7 femmes

Les concentrations atmosphériques ne sont pas très bien renseignées, il est indiqué qu'avant 1947 la concentration moyenne de cadmium était égale à 1 mg.m^{-3} , entre 1947 et 1963, à 300 $\mu\text{g.m}^{-3}$, entre 1963 et 1974, à 50 $\mu\text{g.m}^{-3}$ et depuis 1974, à 20 $\mu\text{g.m}^{-3}$. Les auteurs étudient plus particulièrement la relation dose-réponse de l'exposition au cadmium chez les travailleurs. Une Benchmark dose (BMD₁₀) est déterminée sur la base d'une réponse définie par une concentration urinaire de β 2M dépassant 300 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (34 $\mu\text{g.mmol}^{-1}$ de créatinine) (selon les auteurs, il s'agit de la réponse seuil communément utilisée dans les études évaluant les effets tubulaires du cadmium). La BMD₁₀ calculée pour tous les travailleurs est égale à 3 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine de cadmium urinaire (sans mesure d'incertitude disponible). Jarup et Elinder (1994) ont également calculé des BMD₁₀ égales à 5 et 1,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine en fonction de l'âge des travailleurs, respectivement plus ou moins de 60 ans. Cette approche a été critiquée par Bernard et Lauwerys (1997) qui rappellent notamment que les valeurs seuil de β 2Mu utilisées doivent être calculées sur une population de référence avec la même distribution des âges que celle des groupes de travailleurs étudiés.

Plus récemment Chaumont et al., 2011 ont étudié une cohorte de 599 travailleurs (dont 148 femmes) de la fabrication de batteries nickel-cadmium répartis sur quatre sites de production, deux en France, un en Suède et un aux Etats-Unis. Cette étude rapporte des concentrations urinaires de cadmium correspondant à une élévation des concentrations urinaires de RBP et de $\beta 2M$ chez 5 % des travailleurs (BMD_5). La moyenne d'âge est égale à 45,4 ans, la durée moyenne d'emploi est égale à 18,8 ans. 30 % de l'effectif est fumeur, avec une moyenne 14,7 paquets/année. Les 95^{èmes} percentiles des concentrations urinaires de RBP et $\beta 2M$ dans cette population sont respectivement de 256 (n = 177) et 276 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine (n = 126). Les auteurs ont calculé les concentrations de cadmium correspondant, chez 5 % des travailleurs à une élévation des concentrations urinaires de RBP et de $\beta 2M$. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : BMD_5 et limite à 95 % (BMD_5L_{95}) correspondant à des mesures anormales de RBP et $\beta 2M$ dans les urines de travailleurs, d'après Chaumont et al., 2011

Marqueur urinaire présentant une concentration anormale		Concentration urinaire de cadmium ($\mu g.g^{-1}$ créatinine)	
		Inclusion des fumeurs	Exclusion des fumeurs
$\beta 2M$	BMD_5	5,1	12,6
	BMD_5L_{95}	3	6,6
RBP	BMD_5	9,6	12,2
	BMD_5L_{95}	5,9	5,5

Le rapport de l'EFSA (2009) reprend 54 études en milieu professionnel (1 % de la population étudiée) et environnemental (99 % de la population étudiée) pour réaliser une méta-analyse en retenant en particulier les 35 études mettant en relation des concentrations urinaires de cadmium et de $\beta 2M$. Après application d'un facteur d'incertitude de 3,9 (variabilité interindividuelle et incertitudes statistiques due à l'utilisation des données agrégées), les $BMD_{10}(L_{90})$ sont égales à 1,2 (0,6) $\mu g Cdu.g^{-1}$ de créatinine pour l'ensemble de la population (concentration de $\beta 2M$ de 300 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine) et les $BMD_5(L_{95})$ sont égales à 0,3 (0,2) $\mu g Cdu.g^{-1}$ de créatinine. En ne retenant que la population caucasienne, les $BMD_{10}(L_{90})$ sont égales à 1,35 (1,15) $\mu g Cdu.g^{-1}$ de créatinine et les $BMD_5(L_{95})$ sont égales à 1,2 (1) $\mu g Cdu.g^{-1}$ de créatinine.

Enfin, la concentration urinaire de cadmium serait reliée de façon linéaire à la concentration de cadmium dans le cortex rénal sous certaines conditions (hors exposition aigüe et lésions rénales développées) (Bernard, 2008 ; Lauwerys et al., 1999 ; Jarup et al., 1998). L'étude de Roels et Hoet (1999) sur des travailleurs masculins exposés au cadmium montrent que le risque de la survenue d'une microprotéinurie augmente significativement lorsque le cadmium urinaire excède généralement 10 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine, ce qui correspond à la concentration critique de cadmium du cortex rénal d'environ 200 $\mu g.g^{-1}$ du poids humide estimé par analyse *in vivo* d'activation neutronique. Selon Jarup et al. (1998), les effets rénaux apparaissent pour une concentration de Cd dans le cortex rénal comprise entre 150 et 200 $\mu g.g^{-1}$ de rein. En effet, en réalisant une méta-analyse à partir d'études concernant l'exposition de la population générale et des expositions professionnelles au cadmium, publiées jusqu'en 1997, les auteurs, déterminent que pour une concentration urinaire de cadmium égale à 6,25 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine, correspondant à une concentration de cadmium dans le rein d'environ 125 $\mu g.g^{-1}$ de rein, 10 % de la population étudiée pourrait présenter des altérations rénales. Ils déterminent également que la concentration urinaire de cadmium doit être inférieure à 2,5 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine pour que moins de 1 % de la population présente des altérations rénales. Ainsi, une concentration urinaire de cadmium égale à 2,5 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine correspondrait à une concentration de cadmium dans le rein, égale à 50 $\mu g.g^{-1}$ de rein. Cependant, ces résultats sont difficilement interprétables dans la mesure où la définition d'une altération rénale n'est pas claire. Il pourrait s'agir d'une élévation significative des concentrations urinaires de la $\beta 2M$ et de la NAG. De plus, aucun renseignement n'est associé aux concentrations urinaires de cadmium présentées (moyennes, médianes, intervalle de confiance).

Des études récentes soulignent le fait que les femmes, les enfants et les individus porteurs de pathologies, telles que le diabète, peuvent être particulièrement sensibles à la néphrotoxicité du cadmium, et ce même pour de faibles niveaux d'exposition (Prozialeck et Edwards, 2010).

Il est important de souligner que la cadmiurie reflète l'exposition chronique tout au long de la vie, elle est donc étroitement dépendante de l'âge des individus (Zwennis et Franssen, 1992). De plus, la fonction rénale est naturellement altérée avec le vieillissement à partir de 60 ans environ, ce qui rend plus complexe l'interprétation de la courbe dose-effet basée sur les marqueurs de type $\beta 2M$ (Jarup et Elinder, 1994 ; Bernard et Lawerys, 1997).

Jarup et Elinder (1994) concluent à une importante diminution du seuil de la cadmiurie (divisée par trois) associée à une prévalence de 10 % de concentrations urinaires de $\beta 2M$ anormale chez les travailleurs de plus de 60 ans. L'augmentation, avec l'âge, de la prévalence des concentrations urinaires de $\beta 2M$ anormales chez les travailleurs du cadmium pourrait être expliquée par l'accumulation du cadmium au niveau du rein. L'étude de Jarup est cependant critiquée par Bernard et Lawerys (1997). La BMD divisée chez les 60-80 ans pourrait être expliquée par une valeur seuil sous-estimée de $\beta 2Mu$. Si celle-ci peut être fixée à $300 \mu g.g^{-1}$ de créatinine dans le groupe 40-60 ans, le 95^{ème} percentile dans une population de plus de 60 ans pourrait atteindre plus de $1\ 000 \mu g.g^{-1}$ de créatinine (triplement) conduisant à une BMD artificiellement divisée.

4.1.2 Toxicité osseuse

Alfven et al. (2000) ont étudié le risque d'ostéoporose associé à une exposition au cadmium, sur la base de la densité minérale osseuse. L'étude portait sur 200 hommes et 64 femmes travaillant dans une fabrique de batteries nickel-cadmium (moyenne d'âge 58,5 ans chez les hommes et 56,5 ans chez les femmes, la durée moyenne d'emploi n'est pas renseignée). Les auteurs rapportent un risque d'ostéoporose doublé (association significative, $OR^{10} = 1,9$ IC à 95 % [1,0 - 3,8]) dans le groupe présentant des concentrations urinaires de cadmium supérieures à $3 \mu g.g^{-1}$ de créatinine par rapport au groupe présentant des concentrations urinaires de cadmium inférieures à $0,5 \mu g.g^{-1}$ de créatinine. En revanche, le risque d'ostéoporose n'est pas significativement augmenté dans le groupe présentant des concentrations urinaires comprises entre 0,5 et $3 \mu g.g^{-1}$ de créatinine par rapport au groupe présentant des concentrations urinaires inférieures à $0,5 \mu g.g^{-1}$ de créatinine.

Alfven et al. (2004) estiment également (à partir de la même population que précédemment citée) que le risque de fracture est significativement augmenté dans les groupes présentant des concentrations urinaires supérieures à $2 \mu g.g^{-1}$ de créatinine ($2 \mu mol.mol^{-1}$ de créatinine). L'augmentation du risque de fracture est significativement associée à l'exposition au cadmium. Les odds-ratios sont de 3,5 (IC¹¹ à 90 % [1,1 - 11]) pour le groupe présentant des concentrations comprises entre 2 et $4 \mu g.g^{-1}$ de créatinine (2 à $4 \mu mol.mol^{-1}$ de créatinine) et 8,8 (IC à 90 % [2,6 - 30]) pour le groupe présentant des concentrations urinaires supérieures à $4 \mu g.g^{-1}$ de créatinine ($4 \mu mol.mol^{-1}$ de créatinine).

Une synthèse des études menées en population générale qui rapportent des données de toxicité osseuse en fonction de l'exposition au cadmium est présentée en Annexe 2.

¹⁰ Odds-ratio

¹¹ Intervalle de confiance

4.2 Données bibliographiques sur la corrélation entre l'exposition et les niveaux biologiques observés pour chaque IBE identifié

La réalisation du profil toxicologique du cadmium et de ses composés met en évidence le potentiel cancérigène des poussières cadmiques au niveau du poumon. L'absence de données robustes pour quantifier cette relation a nécessité de retenir un autre effet sanitaire pour construire les valeurs limites (pragmatiques) d'exposition en milieu professionnel (biologiques et atmosphériques).

Comme présenté précédemment les effets du cadmium ont particulièrement été étudiés en relation avec les concentrations urinaires de cadmium. Il apparaît donc possible d'identifier une concentration critique pour le cadmium urinaire. En revanche, il a été vu dans la partie précédente que très peu d'études en milieu professionnel rapportaient une relation entre les concentrations sanguines de cadmium et certains effets sanitaires, notamment la toxicité rénale ou osseuse. Ainsi cette partie concerne uniquement les relations identifiées dans la littérature entre les concentrations sanguines de cadmium et les concentrations urinaires.

4.2.1 Cadmium sanguin

4.2.1.1 Modélisation

Nordberg et Kjellström (1979) ont publié un modèle toxicocinétique multi-compartimental qui permet de simuler l'absorption, l'accumulation et l'élimination du cadmium à travers 8 compartiments qui représentent les poumons, le tractus gastro-intestinal, le sang (lui-même divisé en 3 compartiments, le plasma, les érythrocytes et la métallothionéine), le foie, les reins et « autre tissu ». Il comprend la modélisation du transfert de cadmium du tractus respiratoire vers le sang et les organes-cibles. Les données de paramétrisation du modèle sont présentées en Annexe 3.

4.2.1.2 Corrélation

Dans l'étude de Jakubowski et al. (1987) citée précédemment, une très forte corrélation ($r = 0,85$) entre les concentrations sanguines de cadmium et les concentrations urinaires est rapportée.

Une étude de Zwennis et Franssen (1992) porte sur 919 travailleurs (1 550 échantillons d'urine et 1 295 échantillons de sang) d'une très grande cohorte en Hollande (16 secteurs d'activité). Les auteurs rapportent une forte corrélation ($r = 0,84$) entre les concentrations sanguines de cadmium et les concentrations urinaires.

Dans l'étude de Verschoor et al. (1987) les auteurs rapportent également une forte corrélation ($r = 0,76$) entre les concentrations sanguines de cadmium et les concentrations urinaires.

Borjesson et al. (1997) rapportent les concentrations sanguines et urinaires de 30 ouvriers (15 encore en poste et 15 retraités) d'une fabrique de batteries nickel-cadmium. La moyenne d'âge est de 64 ans et la durée d'emploi est égale à 35 ans. Les données brutes ont été rapportées, ainsi il est possible de calculer la corrélation ($r = 0,5$) entre les concentrations sanguines et les concentrations urinaires de cadmium.

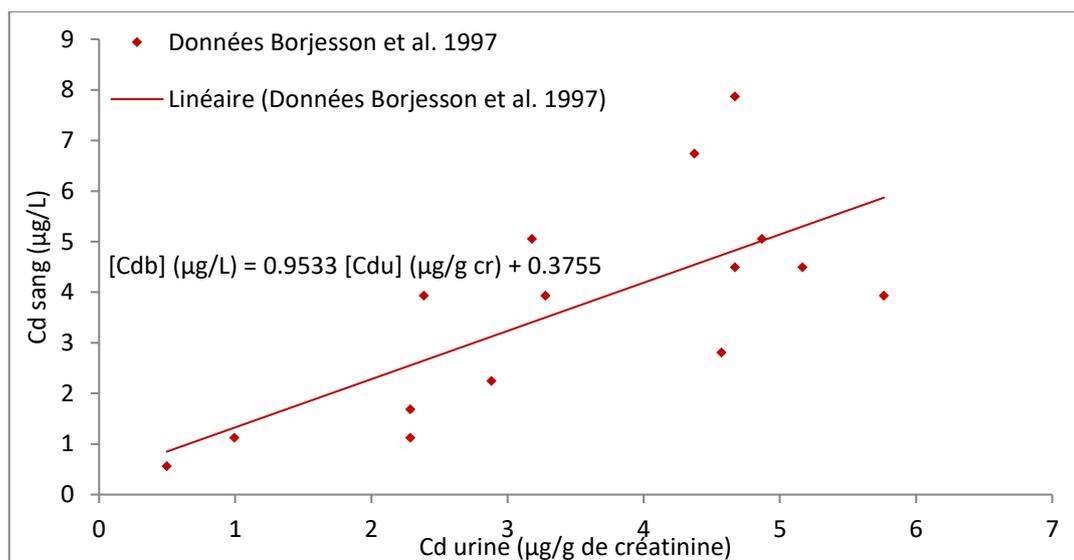


Figure 1 : concentrations sanguines ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) en fonction des concentrations urinaires ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$), d'après Borjesson et al. (1997)

Dans l'étude de Kawada et al. (1990) les auteurs rapportent une corrélation moins forte ($r = 0,4$) entre les concentrations urinaires de cadmium et les concentrations sanguines même pour des concentrations urinaires peu élevées, en intégrant les professionnels non exposés.

4.3 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

L'exposition de la population générale peut atteindre des niveaux très élevés même en France, notamment par le biais de l'alimentation et du tabac.

Cadmium URINAIRE et sanguin	
Traitement médicamenteux	NR
Prise alimentaire	La quantité moyenne de Cd ingérée par les individus dépend de la contamination des eaux et des sols et par suite de certains types d'aliments pouvant être contaminés (céréales, riz, poissons, crustacés, abats de gibier). Cette exposition alimentaire au cadmium est donc très variable selon les individus.
Tabac	Oui (Becker et al., 2002 et 2003 ; CDC, 2009)
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Variation diurne. L'excrétion urinaire du cadmium est maximale le matin et minimale le soir (Perret et al., 1994). Du fait de sa faible élimination après absorption par l'organisme, le cadmium s'accumule au cours du temps et sa concentration urinaire augmente donc avec l'âge. Pratiques d'hygiène (absorption gastro-intestinale)
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	NR
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Absorption cutanée
Activité physique, effort	Non
Fréquence et durée de l'exposition	Le cadmium s'accumule dans le sang et les urines au cours de toute la vie de travail. Un retrait prolongé (à partir d'un mois) de l'exposition entraîne une réduction significative des concentrations sanguines de cadmium (demi-vie de 80 à 100 ou 60 à 120 jours, selon les auteurs)

	BETA 2-MICROGLOBULINE URINAIRE	PROTEINE TRANSPORTEUSE DE RETINOL URINAIRE
Traitement médicamenteux	NR Cancer de la prostate métastasé	NR
Prise alimentaire	Non	Non
Tabac	Non	Non
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Age Lésions traumatiques rénales Néphrite interstitielle secondaire à une intoxication médicamenteuse Intoxication à la gentamicine (Anouar et al., 2011)	Age Néphrite interstitielle induite par une intoxication médicamenteuse
Activité physique, effort	Un exercice physique intense augmenterait les concentrations urinaires de la β 2-microglobuline (Anouar et al., 2011)	NR

4.4 Modalités de prélèvement

4.4.1 Moment du prélèvement

4.4.1.1 Cadmium urinaire

L'élimination urinaire du cadmium est très lente (plusieurs années). Ainsi les prélèvements peuvent être réalisés quel que soit le jour de la semaine de travail. Il est à noter que dans une étude de terrain, Perret et al. (1994) ont montré que les concentrations urinaires pourraient suivre un rythme circadien et préconisent de réaliser les prélèvements en fin de journée pour limiter la variabilité intra- et inter-individuelle.

Cependant pour simplifier les modalités de suivi, sachant que les marqueurs de tubulopahtie sont à mesurer dans les urines prélevées le matin, les prélèvements urinaires pourraient être réalisés le matin pour le dosage de l'ensemble des marqueurs d'exposition et d'effet du cadmium, y compris celui du cadmium urinaire. Par ailleurs, des prélèvements réalisés avant la prise de poste en dehors des locaux de travail permettent de limiter le risque de contamination des échantillons.

4.4.1.2 Cadmium sanguin

La demi-vie du cadmium dans le sang serait comprise entre 60 et 120 jours. Ainsi les prélèvements peuvent être réalisés quel que soit le jour de la semaine de travail. Il ne semble pas que le moment de prélèvement dans la journée influence les résultats.

En revanche, il est important de noter que cela peut influencer l'interprétation des mesures. En effet, les mesures réalisées très proches d'un arrêt prolongé de l'exposition (1 mois par exemple) pourraient sous-estimer l'exposition à l'état stationnaire.

4.4.1.3 β 2-microglobuline urinaire

Les prélèvements urinaires sont effectués le matin sur la deuxième miction. La première miction du matin ne convient pas. Les urines ayant séjourné longtemps dans la vessie, le risque de destruction de la protéine à un pH acide est augmenté (Anouar et al., 2011).

4.4.1.4 Protéine transporteuse de rétinol urinaire

Il n'est pas rapporté dans la littérature de moment préférentiel dans la journée pour le prélèvement urinaire en vue du dosage de la RBP.

4.4.2 Méthodes de prélèvement

4.4.2.1 Cadmium urinaire

Les prélèvements doivent être réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains de manière à limiter le risque de contamination des échantillons (INRS, 2012).

Les prélèvements urinaires ne nécessitent pas d'autre précaution particulière, le matériel habituel peut être utilisé (flacons en polyéthylène ou polypropylène).

4.4.2.2 Cadmium sanguin

La prise de sang doit être effectuée au mieux après une douche et au minimum après un lavage des mains et des bras pour éviter la contamination des échantillons.

Les échantillons sont conservés dans des tubes contenant un anticoagulant (héparinate de sodium ou EDTA) (INRS, 2012).

4.4.2.3 β 2-microglobuline urinaire

Aucun matériel de prélèvement spécifique n'est requis pour le dosage de la β 2-microglobuline, le matériel habituel peut être utilisé (flacons en polyéthylène ou polypropylène).

Les échantillons doivent être tamponnés à pH 7 juste après le prélèvement.

4.4.2.4 Protéine transporteuse de rétinol urinaire

Aucun matériel de prélèvements spécifique n'est requis pour le dosage de la RBP, le matériel habituel peut être utilisé (flacon en polyéthylène ou polypropylène).

La plupart des études de terrain indique que les échantillons ont été tamponnés à pH 7, mais cette précaution a été prise en vu du dosage de la β 2M car il n'est pas rapporté dans la littérature d'instabilité particulière de la RBP dans les urines.

4.4.3 Conservation, transport des prélèvements

4.4.3.1 Cadmium urinaire

Aucun conservateur ne doit être ajouté aux échantillons (FIOH, 2010). Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire le plus rapidement possible, au plus tard dans les 15 jours suivant le prélèvement (UCL, 2010).

4.4.3.2 Cadmium sanguin

Aucun conservateur ne doit être ajouté aux échantillons (FIOH, 2010). Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire le plus rapidement possible, au plus tard dans les 5 jours suivant le prélèvement (UCL, 2007).

4.4.3.3 β 2-microglobuline urinaire

Les échantillons urinaires peuvent être conservés entre + 2 et + 8°C et l'analyse doit être effectuée le plus rapidement possible (Anouar et al., 2011). Les prélèvements peuvent être conservés plus longtemps à -20°C (Terrier et al., 2004).

4.4.3.4 Protéine transporteuse de rétinol urinaire

Les échantillons peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire le plus rapidement possible (FIOH, 2010).

5 Biométrie

CADMIUM URINAIRE					
Contrôle qualité interlaboratoire		Institut scientifique de santé publique (Belgique) : Quality Control Belgium University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS Institut national de santé publique du Québec (Canada) : PCI et QMEQAS			
Technique d'analyse	Limite détection Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectroscopie d'absorption atomique électrothermique	0,07 µg.L ⁻¹				Komarek et al., 1991 ; Moreira et al., 1995
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence	0,01 µg.L ⁻¹ 0,02 µg.L ⁻¹	Non renseigné		Standard commercial	Lu et al., 1993 ; Subramanian et al., 1983 ; Goulle et al., 2004 ; Chaumont et al., 2011
CADMIUM SANGUIN					
Contrôle qualité interlaboratoire		Institut scientifique de santé publique (Belgique) : Quality Control Belgium Institut national de santé publique du Québec (Canada) : PCI et QMEQAS			
Spectrométrie d'absorption atomique	< 1 µg.L ⁻¹ -			Standard commercial (Cd hautement purifié)	Sharma et al., 1982
Spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique	0,1 - 0,4 µg.L ⁻¹ -			Standard commercial	Roberts et Clark, 1986
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence	0,01 - 0,04 µg.L ⁻¹ -	Non renseigné		Standard commercial multi-éléments	Stroh, 1993
Absorption atomique à flamme / système d'injection de flux	0,15 µg.L ⁻¹ -			Standard commercial	Welz et al., 1991
Analyse par redissolution potentiométrique	< 0,1 µg.L ⁻¹ -			Non renseigné	Ostapczuk, 1993

La β 2M peut être dosée dans l'urine par test immuno-enzymatique (Kawada et al., 1990 ; Chaumont, 2011), par test radioimmunologique (Roels et al., 1978), ou par méthode d'immuno-diffusion simple (Garçon et al., 2004 et 2007).

La RBP peut être dosée dans l'urine par méthode d'immuno-diffusion simple (Nogawa et al., 1979), par la technique d'immuno-néphélométrie automatisée (Roels et al., 1978) ou par test immuno-enzymatique (Garçon et al., 2004 et 2007 ; Chaumont et al., 2011).

6 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

6.1 Valeurs limites biologiques

6.1.1 Cadmium urinaire

Toxicité osseuse du cadmium

Les données de la littérature permettent d'établir un potentiel lien de causalité entre les expositions au cadmium et une toxicité osseuse à long terme, sans qu'une concentration critique ait pu être identifiée avec certitude ni pour le cadmium sanguin ni pour le cadmium urinaire pour la population d'intérêt (travailleurs exposés). Le potentiel ostéotoxique du cadmium a surtout été exploré dans la population générale, seules deux études, menées par la même équipe, concernent des professionnels exposés au cadmium (Alfven et al., 2000 et 2004).

Il a été préféré de construire une VLB pour le cadmium urinaire à partir des données de toxicité rénale du cadmium, mieux documentées dans la littérature quant à la relation de l'effet avec l'exposition.

Toxicité rénale du cadmium

Roels et al. (1991) montrent une réduction persistante de la réserve fonctionnelle rénale chez des travailleurs exposés à long terme (plus de 20 ans) au cadmium et présentant une légère élévation des concentrations urinaires de $\beta 2M$ et RBP (comprises entre 300 et 500 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine). Roels et al. (1997) montrent qu'une protéinurie tubulaire débutante est réversible, en cas d'arrêt des expositions, à condition que la concentration urinaire de $\beta 2M$ reste inférieure à 300 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine et que la concentration urinaire de cadmium ne dépasse jamais 20 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine. Si la concentration de $\beta 2M$ dépasse 1 500 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine, et qu'elle est associée à des concentrations de cadmium supérieures à 20 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine, la tubulopathie évolue malgré la réduction ou l'arrêt de l'exposition. Dans les situations intermédiaires ($\beta 2M$ entre 300 et 1 500 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine et cadmium n'ayant jamais atteint 20 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine), la tubulopathie peut être encore réversible. En conclusion, il est accepté dans les différentes études qu'une élévation de la concentration urinaire de $\beta 2M$ ou de RBP au-dessus de 1 000 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine marque une cytotoxicité tubulaire irréversible. Il est également admis qu'une concentration urinaire supérieure à 300 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine marque les premiers signes d'une cytotoxicité tubulaire devant être prévenus (Prozialeck et Edwards, 2010 ; Hotz et al., 1999 ; Bernard, 2008 ; Jarup et al., 1998). C'est la raison pour laquelle une concentration urinaire de 300 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine pour la RBP ou la $\beta 2M$ est souvent retenue comme seuil de toxicité du cadmium pour investiguer le potentiel tubulotoxique du cadmium.

Les études les plus anciennes rapportent des corrélations ($r \approx 0,5$) entre les concentrations urinaires de cadmium et de $\beta 2M$ difficilement utilisables pour la détermination fiable de VLB car elles ne concernent que de faibles effectifs (Bernard et al., 1990 ; Elinder et al., 1985 ; Jakubowski et al., 1987 ; Verschoor et al., 1987). Elles fournissent néanmoins des fourchettes de référence utilisables pour l'interprétation des VLB retenues.

Les études plus récentes proposent des benchmark doses sur des échantillons plus grands et sont donc préférables pour la détermination de valeurs de référence. Les trois études proposant des benchmark doses sont celles de Jarup et Elinder (1994), EFSA (2009) et Chaumont et al. (2011).

La BMD_{10} calculée par Jarup et Elinder (1994) pour une concentration critique de $\beta 2M$ de 300 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine est égale à 5 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine pour les travailleurs de moins de 60

ans. Il est à noter que l'intervalle de confiance à 90 ou 95 % n'est pas renseigné dans la publication.

Dans la méta-analyse de l'EFSA (2009), lorsque le facteur de variabilité de 3,9 est appliqué aux résultats, les BMD_{10L90} varient entre 1,2 et 1,3 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine de cadmium urinaire selon la définition de la BMD employée et l'ajustement ou non à l'ethnicité. Ces valeurs sont très inférieures à celles retrouvées dans les études précédemment citées. Cependant, il ne semble pas pertinent de retenir les résultats présentés dans le rapport de l'EFSA dans la mesure où la population visée est la population générale et les données étudiées proviennent d'une population très hétérogène qui ne comprend que 1 % de travailleurs.

Enfin, la récente étude Chaumont et al. (2011) est la seule fournissant le calcul d'une benchmark-dose (et le calcul d'incertitude) sur une large population ($n = 599$) de travailleurs français, européens ou américains en utilisant la réponse des marqueurs RBP et $\beta 2\text{M}$. Les BMD_{5L95} sont de 5,5 et 6,6 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine respectivement pour les réponses de $\beta 2\text{M}$ et RBP, pour les non-fumeurs. La RBP et la $\beta 2\text{M}$ étant deux marqueurs de l'absorption de petites protéines par endocytose, il semble cohérent de retrouver des BMD_{5L95} du même ordre de grandeur. Cette étude présente certains avantages méthodologiques, comme l'effectif étudié qui exclut les fumeurs dans la mesure où les concentrations urinaires de cadmium sont influencées par le statut tabagique.

Une concentration urinaire comprise entre 5,5 et 6,6 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine pourrait être retenue pour la construction d'une valeur limite biologique sur la base d'une augmentation de la prévalence des concentrations urinaires de RBP ou de $\beta 2\text{M}$ anormales. La concentration la plus basse (5,5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) arrondie à la valeur inférieure a été retenue et une VLB égale à 5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine est proposée.

L'âge moyen des travailleurs de l'étude de Chaumont et al. (2011) étant de 45 ans (± 10 ans), en retenant cette étude pour construire une VLB, celle-ci pourrait être moins protectrice pour les jeunes travailleurs. Idéalement, il serait prudent d'y appliquer un facteur de sécurité. La littérature scientifique ne permet pas de valider avec certitude cette hypothèse et encore moins d'évaluer la valeur à attribuer à un tel facteur. Jarup et Elinder (1994) suggère que la cadmiurie associée à une prévalence de 10 % de concentrations urinaires de $\beta 2\text{M}$ anormales est divisée par trois chez les travailleurs de plus de 60 ans, mais comme souligné précédemment, ce résultat est contesté du point de vue méthodologique par Bernard et Lauwerys (1997) qui indiquent que les valeurs de $\beta 2\text{M}$ utilisées comme « cut-off » ne sont pas pertinentes pour les personnes de plus de soixante ans. Néanmoins, compte tenu du caractère cumulatif du cadmium dans l'organisme lié à sa très longue demi-vie et de l'augmentation du risque d'altération rénale à long terme, il apparaît souhaitable de coupler le contrôle du respect de la VLB à un suivi complémentaire pour veiller à préserver l'intégrité de la fonction rénale. Ce suivi devrait être déclenché à un niveau de concentration urinaire de cadmium, inférieur à la VLB.

Malgré les incertitudes méthodologiques de l'étude de Jarup et Elinder (1994), il est proposé de la retenir afin d'identifier une valeur seuil pour un suivi médical complémentaire. Ainsi, la valeur 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine identifiée chez des travailleurs de plus de 60 ans, arrondie à 2 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine de cadmium urinaire, est recommandée comme seuil pour débiter un suivi des marqueurs biologiques de la fonction rénale de type RBP et $\beta 2\text{M}$ (dans les urines). L'objectif d'un tel dispositif est de prendre en compte les paramètres de l'évaluation du risque qui ne peuvent pas être totalement intégrés dans la VLB proposée ; ceux-ci incluent principalement l'âge des travailleurs, le caractère très cumulatif de la charge rénale de cadmium en raison de sa très longue demi-vie et le tabagisme.

6.1.2 Cadmium sanguin

Jakubowski et al. (1987) ont étudié la relation entre le cadmium sanguin et urinaire, d'une part, et des marqueurs de toxicité rénale à savoir la RBP et la $\beta 2\text{M}$, d'autre part. L'étude a été menée chez 102 travailleurs exposés et 85 témoins. Ils rapportent une probabilité d'augmentation des

marqueurs de néphrotoxicité chez 10% des sujets lorsque l'indice d'exposition cumulée excède 300 à 400 $\mu\text{g}\cdot\text{année}\cdot\text{L}^{-1}$. Pour une vie de travail de 30 à 40 ans, cela représente une concentration de cadmium sanguin de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Notons cependant qu'il ne s'agit pas d'une concentration sans effet, mais plutôt d'une valeur qui s'apparente à une BMD_{10} . Par ailleurs, la concentration moyenne (géométrique) retrouvée chez les témoins est élevée à 4,8 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ alors que les valeurs correspondantes chez les exposés allaient de 7,5 à 49 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ selon le secteur d'activité.

Chia et al. (1989) ont étudié certains paramètres de dysfonction rénale dans un groupe de 65 femmes exposées au cadmium comparées à 9 témoins. Les exposées avaient une concentration moyenne de cadmium sanguin (étendue) de 7,6 (1 - 26) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ alors que les valeurs correspondantes chez les témoins étaient de 0,8 (0,2 - 1,4) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Pour le cadmium urinaire, les concentrations étaient de 1,73 (0,05 - 21) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez les exposées et de 0,09 (0,02 - 0,2) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez les témoins. Les auteurs ont noté une corrélation entre le cadmium sanguin et, d'une part, l'excrétion de la NAG et, d'autre part, celle de la β2M . L'excrétion urinaire de NAG était augmentée chez les sujets à partir de 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de cadmium sanguin. Elle atteignait ensuite un plateau pour remonter à partir de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de cadmium sanguin. Quant à l'excrétion de β2M , son augmentation n'était observée que pour des concentrations sanguines de cadmium au-delà de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Bernard et al. (1990) ont examiné plusieurs paramètres de néphrotoxicité chez 58 travailleurs d'une fonderie de métaux non ferreux par comparaison à un nombre équivalent de témoins. Les moyennes géométriques (écart) des concentrations sanguines de cadmium étaient respectivement de 0,89 (0,3 - 2,9) et 6,54 (1,6 - 51) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ chez les témoins et les exposés. En regroupant l'ensemble de ces sujets pour étudier la prévalence d'anomalies des paramètres de néphrotoxicité par tranches de cadmium sanguin (<2 ; 2-5 ; 5-10 et >10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), les auteurs observent une augmentation statistiquement significative d'anomalies uniquement dans la catégorie > 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour l'ensemble des paramètres néphrotoxicité, suggérant un NOAEL compris entre 5 et 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Notons que les seuils de valeurs anormales utilisées par les auteurs étaient respectivement de 324 et 240 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine pour la β2M et la RBP.

Jarup et al. (1988) ont examiné la relation entre un indice d'exposition cumulée au cadmium correspondant à la concentration sanguine moyenne pondérée de cadmium fois la durée de l'exposition et l'excrétion urinaire de la β2M chez 440 travailleurs (326 hommes, 114 femmes) d'une usine de fabrication de batteries. Les auteurs montrent qu'il existe une corrélation entre cet indice sanguin d'exposition cumulée et l'autre indice atmosphérique d'exposition cumulée exprimé en $\mu\text{g}\cdot\text{année}\cdot\text{m}^{-3}$. Ils présentent également une relation dose-réponse entre une protéinurie tubulaire anormale, définie comme une valeur de β2M supérieure à 311 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine, et l'indice sanguin d'exposition cumulée. En interpolant à partir du graphique de la figure 3b de l'article, une augmentation de 10 % de protéinurie anormale correspond à environ 12 500 $\text{nmol}\cdot\text{mois}\cdot\text{L}^{-1}$. Pour une durée de travail de 30 à 40 ans, cette valeur correspond à une concentration sanguine moyenne de cadmium comprise entre 2,9 et 3,9 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Roels et al. (1991) ont examiné la réserve de filtration glomérulaire chez des travailleurs exposés au cadmium ou retraités au moment de l'étude en plus d'un groupe témoin. Parmi les 36 sujets exposés de moins de 50 ans, aucun ne présentait de protéinurie anormale définie comme $\beta\text{2M} > 300 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine, RBP > 300 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine ou albumine > 15 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine. Leur concentration sanguine moyenne de cadmium était de 4,3 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Chez les sujets de plus de 50 ans, 31 exposés ne présentaient pas de protéinurie anormale et leur concentration sanguine moyenne de cadmium était de 3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Douze exposés de plus de 50 ans avaient une protéinurie anormale et une concentration sanguine moyenne de 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Jarup et Elinder (Jarup et al., 1995) ont examiné la relation entre la filtration glomérulaire et la concentration sanguine de cadmium chez 42 soudeurs exposés au cadmium depuis au moins 5 ans. Les auteurs rapportent une chute de 20% ou plus de la filtration glomérulaire par rapport à la valeur normale attendue chez 3,4 %, 33 % et 100 % des sujets ayant une concentration sanguine de cadmium < 5,6 $\mu\text{g}/\text{L}$, comprise entre 5,6 et 8,4 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ et supérieure à 8,4 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,

respectivement. Notons que cette chute de filtration glomérulaire est considérée comme un phénomène irréversible.

Du côté des modèles toxicocinétiques, celui de Nordberg et Kjellström (1979) n'a pas été retenu dans la mesure où il n'a pas été validé pour les concentrations sanguines et pour des expositions professionnelles.

Certaines études rapportent des corrélations entre les concentrations urinaires de cadmium et les concentrations sanguines de cadmium (tableau ci-dessous). Les concentrations sanguines ont été calculées pour une concentration urinaire de cadmium égale à $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine. Il est à noter que l'âge moyen est important dans cette partie du fait de l'accumulation du cadmium dans le rein (distribué par le sang). En effet, à exposition équivalente, les concentrations sanguines et urinaires ne seront pas les mêmes à 20, 40 et 60 ans. Ces résultats présentent donc des incertitudes.

			Pour [Cdu] = $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ cr
Kawada et al. (1990)			
	Age moyen (ans)	Durée moyenne d'emploi (ans)	
Production	30,8	10,4	
Production	33,1	11,3	
Contrôle	37,4	14,6	
Log [Cdsg] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $0,4 \log [\text{Cdu}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) + 0,1$ $r = 0,4$; $n = 79$ (avec les non-exposés)			[Cdsg] = $3 \mu\text{g.L}^{-1}$
Verschoor et al. (1987)			
	Age moyen (ans)	Durée moyenne d'emploi (ans)	
Usine 1	39	8,7	
Usine 2	41	10,3	
Log [Cdsg] (nmol.L^{-1}) = $\log [\text{Cdu}] (\text{nmol.L}^{-1}) - 0,3$ $r = 0,76$; $n = 34$ Le calcul a été effectué avec $62,3 \text{ nmol.L}^{-1}$ pour le cadmium urinaire, en prenant $1,4 \text{ g.L}^{-1}$ comme valeur par défaut pour la créatininurie quotidienne.			[Cdsg] = $4 \mu\text{g.L}^{-1}$
Zwennis et Franssen (1992)			
[Cdsg] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $0,6 [\text{Cdu}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) + 0,8$ $r = 0,84$; $n = 598$			[Cdsg] = $4 \mu\text{g.L}^{-1}$
Borjesson et al. (1997) – âge moyen = 60 ans (les travailleurs retraités n'ont pas été inclus dans le calcul de la régression)			
[Cdsg] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $[\text{Cdu}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) + 0,4$ $r = 0,51$; $n = 15$ – en excluant les travailleurs retraités pour le calcul			[Cdsg] = $5 \mu\text{g.L}^{-1}$
Jakubowski et al. (1987) – âge moyen = 41 ans			
Log [Cdsg] ($\mu\text{g.L}^{-1}$) = $0,7 \log [\text{Cdu}] (\mu\text{g.g}^{-1} \text{ cr}) + 1,2$ $r = 0,85$; $n = 100$			[Cdsg] = $50 \mu\text{g.L}^{-1}$

Les corrélations rapportées dans les études de terrains permettent de calculer des concentrations sanguines de cadmium comprises entre 3 et $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour une concentration urinaire égale à $5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine.

L'étude de Kawada et al. (1990) comprend les travailleurs non exposés au cadmium dans le calcul de l'équation de régression, ce qui limite son utilisation dans le cas de la construction de valeurs limites chez les professionnels exposés au cadmium. Par ailleurs, les témoins non

exposés sont largement plus nombreux dans cette étude que les professionnels exposés (53 vs 26). Cette étude n'a donc pas été retenue pour la construction d'une VLB pour le cadmium sanguin.

Par ailleurs, dans l'étude de Jakubowski et al. (1987), l'équation de régression rapportée entre les concentrations urinaires et sanguines de cadmium semble présenter une erreur. En utilisant cette équation, les concentrations sanguines de cadmium calculées pour 4 concentrations urinaires (les moyennes géométriques des concentrations dans chaque groupe de travailleurs) sont très supérieures à celles mesurées (tableau suivant). Il a donc été jugé plus prudent de ne pas retenir cette étude pour le calcul de la VLB.

Concentration urinaire mesurée dans l'étude ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ cr)	Concentration sanguine mesurée dans l'étude ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	Concentration sanguine calculée avec l'équation de régression ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
5,5	7,5	49
10	18	75
27	40	153
36	49	188

En conclusion, les concentrations sanguines de cadmium calculées sont plutôt comprises entre 4 et $5\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour une concentration urinaire égale à $5\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine.

Il est à noter que l'étude de Zwennis et Franssen (1992) est particulièrement intéressante dans la démarche de construction d'une VLB pour le cadmium sanguin dans la mesure où cette étude a été menée sur plus de 900 travailleurs et que la corrélation entre les concentrations sanguines et urinaires de cadmium a été étudiée sur environ 600 travailleurs exposés au cadmium dans 16 secteurs d'activité différents. A partir de l'équation rapportée, pour une concentration urinaire de cadmium égale à $5\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine, la concentration sanguine calculée est égale à $4\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Certes, dans le domaine des faibles concentrations, il y a une grande dispersion des points sur le graphique de la figure 1 de l'article. Néanmoins, ces résultats suggèrent qu'à long terme et en moyenne, une exposition courante correspondant à une concentration sanguine de cadmium de $4\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ produirait une concentration urinaire de $5\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de créatinine.

L'ensemble de ces observations est résumé dans le tableau ci-dessous.

Critère urinaire	Paramètre	Cadmium sanguin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Référence
β2M , RBP	Augmentation de 10 % de valeurs anormales	10	(Jakubowski et al., 1987)
NAG, β2M	Seuil d'augmentation de valeurs anormales	1 (NAG) 10 (β2M)	(Chia et al., 1989)
β2M , RBP	Seuil d'augmentation de valeurs anormales	10	(Bernard et al., 1990)
β2M	Augmentation de 10 % de valeurs anormales	2,9 à 3,9	(Jarup et al., 1988)
β2M , RBP, Albumine	Pas d'anomalies	3,2	(Roels et al., 1991)

	Anomalies présentes	7,5	
Filtration glomérulaire	3,4 % d'anomalies 33 % d'anomalies 100 % d'anomalies	< 5,6 5,6 à 8,4 >8,4	(Jarup et al., 1995)
Cadmium urinaire	VLB de 5 µg/g créatinine	4	(Zwennis and Franssen, 1992)

D'après l'ensemble de ces données, une VLB de cadmium sanguin de 4 µg.L⁻¹ apparaît à la fois prudente et raisonnable.

6.2 Valeurs biologiques de référence

6.2.1 Indicateurs biologiques d'effets : marqueurs précoces de tubulopathie

Si les VBR doivent être construites prioritairement en population générale pour les indicateurs biologiques d'exposition c'est principalement pour mettre en évidence une imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré. Il faut donc pouvoir s'assurer de l'absence d'exposition, ce qui dans des études de terrain, même si les professionnels sont considérés comme non-exposés à la substance considérée, ne peut pas être certain et/ou vérifié. En revanche, concernant les marqueurs biologiques d'effet il est plus important de s'assurer que la population dans laquelle est mesurée le biomarqueur présente des caractéristiques physiologiques similaires à la population cible (adultes en âge de travailler) ce qui n'est pas le cas des études en population générale.

La méthodologie consiste alors à retenir le 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration du biomarqueur considéré pour proposer une VBR.

La recherche bibliographique n'a permis d'identifier que deux études de terrain rapportant des concentrations urinaires de ces deux marqueurs chez des travailleurs non-exposés professionnellement au cadmium. L'étude de Chaumont et al. (2010) rapporte un 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de RBP égal à 256 µg.g⁻¹ créat (177 travailleurs considérés comme non-exposés au cadmium ; Cdu < 1 µg.g⁻¹ de créat) et de β2M égal à 276 µg.g⁻¹ créat (126 travailleurs considérés comme non-exposés au cadmium ; Cdu < 1 µg.g⁻¹ de créat). L'étude de Roels (1993) rapporte des 95^{ème} percentiles des concentrations urinaires de RBP et de β2M respectivement de 190 µg.g⁻¹ de créat et 324 µg.L⁻¹ chez 50 travailleurs non-exposés au cadmium. En prenant une valeur par défaut pour la concentration urinaire de créatinine égale à 1,4 g.L⁻¹ (Cocker et al. 2011 ; Bader et al. 2012), le 95^{ème} percentile de la concentration urinaire de β2M serait égal à 231 µg.g⁻¹ de créat.

Ainsi, pour la β2M, la concentration urinaire de 250 µg.g⁻¹ de créatinine est proposée comme valeur biologique de référence (95^{ème} percentile chez des travailleurs non-exposés compris entre 230 et 280 µg.g⁻¹ de créatinine environ).

Pour la RBP, la concentration urinaire de 250 µg.g⁻¹ de créatinine est proposée comme valeur biologique de référence (95^{ème} percentile chez des travailleurs non-exposés compris entre 190 et 260 µg.g⁻¹ de créatinine environ).

A titre de complément d'information, des données identifiées pour la population générale sont rapportées.

De 1985 à 1989, une grande cohorte Belge de 1 700 personnes, la cohorte Cadmibel, a fait l'objet d'un premier suivi. Cette étude de cohorte portait sur des populations vivant dans des régions proches ou à distance d'une usine de cadmium. Une seconde étude portant sur une sous-cohorte, PheeCad, de Cadmibel, de 600 personnes a été conduite de 1991 à 1995. La

sous-cohorte PheeCad avait pour objectif de refaire des mesures 5 ans après les mesures réalisées à partir de la cohorte Cadmibel. Les résultats des paramètres biologiques mesurés pour l'exploration de la fonction rénale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : concentrations urinaires des β 2M et RBP rapportées des cohortes Cadmibel et PheeCad (d'après Buchet et al., 1990 ; Buchet et al., 1996 ; Hotz et al. 1999)

	β 2M	RBP
	95 ^{ème} percentile	
Cadmibel	283 $\mu\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ (190 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{ cr}$)*	338 $\mu\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ (225 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{ cr}$)*
PheeCad	2,36 nmol.mol ⁻¹ cr (250 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{ cr}$)	338 $\mu\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ (225 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{ cr}$)*

* Dans les deux études le taux moyen de créatinine était d'environ 1,5 g.24 h⁻¹ (valeur arrondie) en considérant la moyenne des taux rapportés chez les hommes et les femmes.

6.2.2 Indicateurs biologiques d'exposition

6.2.2.1 Cadmium urinaire

L'étude française ENNS, en population générale, peut-être retenue pour définir une valeur biologique de référence :

- les conditions de dosage du cadmium sont bien renseignées ;
- la population suivie inclut quasiment 2 000 personnes en distinguant fumeurs et non-fumeurs ;
- la population suivie est française.

Les concentrations de cadmium dans les urines, correspondant aux 95^{èmes} percentiles des distributions dans cette étude sont de 0,79 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ de créatinine chez les non-fumeurs et de 1,00 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ de créatinine chez les fumeurs (Fréry et al., 2009).

Les valeurs biologiques de référence retenues pour le cadmium urinaire sont de 0,80 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ de créatinine chez les non-fumeurs et de 1,00 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ de créatinine chez les fumeurs.

6.2.2.2 Cadmium sanguin

A défaut de données en France, l'étude allemande GerES, en population générale, peut-être retenue pour définir une valeur biologique de référence pour le cadmium sanguin :

- les conditions de dosage du cadmium sont bien renseignées ;
- la population suivie inclut plus de 4000 personnes en distinguant fumeurs et non-fumeurs ;
- la population suivie est proche de la population française (Allemagne).

La concentration de cadmium dans le sang, correspondant au 95^{ème} percentile de la distribution dans cette étude est de 0,71 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ chez les non-fumeurs et 3,32 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ chez les fumeurs (Becker et al., 2002). Il est à noter que l'enquête nationale américaine NHANES, menée plus récemment, rapporte une concentration sanguine de cadmium égale à 1,55 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. Cette étude ne présente cependant pas les résultats en fonction du statut tabagique (CDC, 2012).

Les valeurs biologiques de référence retenues pour le cadmium sanguin sont de 0,7 pour les non-fumeurs et de 3 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ pour les fumeurs.

6.3 Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques pour chaque IBE retenu

6.3.1 Cadmium urinaire

Pour simplifier les modalités de suivi, il est recommandé de réaliser les prélèvements le matin, comme pour les marqueurs de tubulopathie, avant la prise de poste (évite le risque de contamination des échantillons), quel que soit le jour de la semaine de travail. Les prélèvements peuvent être réalisés avec le matériel de prélèvement urinaire habituel (flacons en polyéthylène ou polypropylène).

Aucun conservateur ne doit être ajouté aux prélèvements. Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire le plus rapidement possible, au plus tard dans les 15 jours suivant le prélèvement.

6.3.2 Cadmium sanguin

Les prélèvements sanguins peuvent doivent réalisés préférentiellement avant la prise de poste (évite le risque de contamination des échantillons), quel que soit le jour de la semaine de travail. Il est également recommandé de les réaliser à distance d'un arrêt prolongé de travail.

Les échantillons sont conservés dans des tubes contenant un anticoagulant (héparinate de sodium ou EDTA) et aucun conservateur ne doit être ajouté. Ils peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire le plus rapidement possible, au plus tard dans les 5 jours suivant le prélèvement.

6.3.3 β 2-microglobuline urinaire

Les prélèvements urinaires sont effectués le matin sur la deuxième miction, avec le matériel habituel (flacons de polypropylène ou polyéthylène) et les échantillons doivent être tamponnés à pH 7 juste après le prélèvement.

Les échantillons urinaire peuvent être conservés entre + 2 et + 8°C si l'analyse est réalisée le plus rapidement possible. Les échantillons peuvent être conservés plus longtemps à -20°C.

6.3.4 Protéine transporteuse de rétinol urinaire

Pour simplifier les modalités de suivi, il est recommandé de réaliser les prélèvements le matin comme pour l'analyse de la β 2M. Il est à noter que les prélèvements urinaires peuvent réalisés quel que soit le jour de la semaine et *a priori* quel que soit le moment de la journée avec le matériel habituel (tube en polyéthylène ou polypropylène).

Les échantillons peuvent être conservés à 4°C avant analyse mais celle-ci doit se faire le plus rapidement possible.

6.4 Données pouvant affecter l'interprétation des résultats

6.4.1 Cadmium sanguin et urinaire

Les concentrations de cadmium et plus particulièrement dans le sang sont influencées par la consommation tabagique et dans une moindre mesure par l'alimentation.

6.4.2 β 2-microglobuline et protéine transporteuse de rétinol urinaire

L'excrétion de ces protéines est influencée par l'âge, par certaines pathologies et par l'exposition à d'autres substances néphrotoxiques. Ces indicateurs ne sont pas spécifiques des effets du cadmium.

7 Conclusions de l'expertise collective

Il n'a pas été possible de construire une/des valeurs limites biologiques sur la base de la cancérogénicité du cadmium. A défaut, c'est l'effet rénal qui a été retenu pour la construction des VLB pour le cadmium urinaire et plus indirectement pour celle du cadmium sanguin (VLB pragmatiques).

Les valeurs limites biologiques (VLB) proposées pour le suivi de l'exposition au cadmium sont :

Cadmium urinaire	
VLB pragmatique (toxicité tubulaire)	5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine
Valeur seuil pour un suivi médical complémentaire	2 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine
Valeurs biologiques de référence	0,8 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (non-fumeurs) 1 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine (fumeurs)
Cadmium sanguin	
VLB pragmatique (toxicité tubulaire)	4 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Valeurs biologiques de référence	0,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (non-fumeurs) 3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (fumeurs)
Protéine transporteuse de rétinol urinaire	
Valeur biologique de référence	250 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine
Bêta-2-microglobuline urinaire	
Valeur biologique de référence	250 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine

Eléments de suivi biologique

A l'entrée au poste (niveaux de base)

Cadmium sanguin

Cadmium urinaire

Marqueurs de tubulopathie (examen complet de la fonction rénale)

Pendant l'exposition (examens périodiques)

Cadmium sanguin (mesure de l'évolution des concentrations dans le temps : reflet des expositions récentes et de l'exposition par ingestion souvent non négligeable dans le cas des expositions professionnelles aux métaux).

Cadmium urinaire :

- si la concentration est inférieure à 2 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, le dosage des marqueurs précoces de tubulopathie (RBP et β 2M) n'est pas nécessaire ;
- si la concentration est supérieure à 2 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine et inférieure à 5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, le suivi périodique des concentrations urinaire et sanguine de cadmium devra être complété par un suivi périodique des marqueurs urinaires précoces de tubulopathie (RBP et β 2M) en comparant les résultats obtenus aux valeurs biologiques de référence proposées.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 12/05/2014

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES

« Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel »

M. Viau

Président du CES

8 Références bibliographiques

- ACGIH. (2001). Cadmium and inorganic compounds in 'Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices'. 7th ed. (American Conference of Industrial Hygienists: Cincinnati, USA).
- Akesson A., Bjellerup P., Lundh T., et al. (2006). Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environmental Health Perspectives*. 114(6): 830-834.
- Alfven T., Elinder C. G., Carlsson M. D., et al. (2000). Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 15(8): 1579-1586.
- Alfven T., Elinder C. G., Hellstrom L., et al. (2004). Cadmium exposure and distal forearm fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 19(6): 900-905.
- Anouar M. R., Idmoussa A., El Jahiri Y., et al. (2001). Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 436: 77-82.
- ATSDR. (2012). Toxicological Profile for Cadmium. (Agency for toxic substances and disease registry: Atlanta, USA). 487 p.
- Bader M., Messerer P., Will W. (2012). Urinary creatinine concentrations in an industrial workforce and comparison with reference values of the general population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 Aug 7. [Epub ahead of print].
- Batariova A., Spevackova V., Benes B., et al. (2006). Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 209(4): 359-366.
- Becker K., Schulz C., Kaus S., et al. (2003). German Environmental Survey 1998 (GerES III): Environmental pollutants in the urine of the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 206(1): 15-24.
- Becker K., Kaus S., Krause C., et al. (2002). German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 205(4): 297-308.
- Bernard A. M. (2008). Cadmium and its adverse effects on human health. *Indian Journal of Medical Research*. 128: 557-554.
- Bernard A. M., Lauwerys R. D. (1997). Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in adult workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 31:116-8.
- Bernard A. M., Roels H., Cardenas A., et al. (1990). Assessment of urinary protein 1 and transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity. *British Journal of Industrial Medicine*. 47(8): 559-565.
- Bhattacharyya M.H. (2009). Cadmium osteotoxicity in experimental animals: mechanisms and relationship to human exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 238(3): 258-265.
- Börjesson J., Bellander T., Järup L., et al. (1997). In vivo analysis of cadmium in battery workers versus measurements of blood, urine, and workplace air. *Occupational and Environmental Medicine*. 54(6): 424-431.
- Buchet J. P., Lauwerys R., Roels H., et al. (1990). Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*. 336(8717): 699-702. Erratum in: *Lancet*. (1991). 337(8756): 1554.
- Buchet J. P., Roels H., Bernard A., et al. (1980). Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, calcium or mercury vapor. *Journal of Occupational Medicine*. 22(11):741-50.
- CDC. (2009). Cadmium. In 'Fourth national report on human exposure to environmental chemicals'. (Center for Disease Control: Atlanta, USA).

- CDC. (2012). Cadmium. In 'Fourth national report on human exposure to environmental chemicals – Updated tables'. (Center for Disease Control: Atlanta, USA).
- Chaumont A., de Winter F., Dumont X., et al. (2011). The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 68(4): 257-264.
- Chia K.S. , ONG C. Endo G., (1989). Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium. *British Journal of Industrial Medicine*. 46:165-170
- Cocker J, Mason HJ, Warren ND, Cotton RJ. (2011). Creatinine adjustment of biological monitoring results. *Occup Med (Lond)*. 61(5):349-353.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. (2012). BAR, in List of MAK and BAT Values 2012: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. (Wiley-VCH: Weinheim, Germany). 298 p.
- Elinder C. G., Edling C., Lindberg E., et al. (1985). Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *British Journal of Industrial Medicine*. 42(11): 754-760.
- EFSA. (2009). Meta-analysis of dose-effect relationship of cadmium for Benchmark dose evaluation. EFSA Scientific Report n°254. 62 p.
- FIOH. (2010). Cadmium. In 'Biomonitoring of exposure to chemicals – Guideline for specimen collection 2009-2010'. (Finnish Institute of Occupational Health: Helsinki, Finland).
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. (2011). Cadmium. In 'Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Tome 1'. (Institut de veille sanitaire: Saint-Maurice, France).
- Gallagher C. M., Kovach J. S., Meliker J. R. (2008). Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women \geq 50 years of age: NHANES 1988-1994 and 1999-2004. *Environmental Health Perspectives*. 116(10):1338-1343.
- Garçon G., Leleu B., Marez T., et al. (2007). Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: usefulness of alpha-glutathione S-transferase. *Science of the Total Environment*. 377(2-3): 165-172.
- Garçon G., Leleu B., Zerimech F., et al. (2004). Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 46(11): 1180-1186.
- Goulle J. P., Mathieu L., Neveu N., et al. (2004). Biological fluids ICP-MS multi-elementary metal and metalloid determination : 100 healthy reference values. *Annales de Toxicologie Analytique*. 16(4): 261-268.
- Hotz P., Buchet J. P., Bernard A, et al.(1999). Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet*. 354(9189): 1508-1513.
- IARC. (1993). Volume 58: beryllium, cadmium, mercury and exposure in the glass manufacturing industry. IARC monographs on the evaluation of carcinogens risks to human. (International Agency for Research on Cancer: Lyon, France). 453 p.
- IFA. (2012). Cadmium. In 'GESTIS – International limit values for chemical agents'. (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung: Sankt Augustin, Germany). Available on website http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp consulted October 2012.
- INRS. (2012). Cadmium. In 'Base Biotox'. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris, France). Available on website <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> consulted August 2012.

IRSST. (2012). Guide technique T-03. Guide de surveillance biologique de l'exposition - Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. In 'Etudes et Recherches'. (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail: Montréal, Canada).

Jakubowski M., Trojanowska B., Kowalska G., et al. (1987). Occupational exposure to cadmium and kidney dysfunction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 59(6): 567-577.

Jarup L., Akesson A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 238(3): 201-208.

Jarup L., Berglund M., Elinder C. G., et al. (1998). Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and risk estimate. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*. 24(suppl 1): 1-51.

Jarup L., Persson B., Elinder C. G., (1995). Decreased glomerular filtration rate in solderers exposed to cadmium. *Occupational and Environmental Medicine*. 52:818-822

Jarup L., Elinder C. G. (1994). Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium-exposed workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 26(6): 759-769.

Jarup L., Elinder C. G., Spang G. (1988). Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 60: 223-229

JRC. (2012). European chemical substances information system (ESIS). (Joint Research Center: Brussels, Belgium). Available on website <http://esis.jrc.ec.europa.eu/> consulted October 2012.

Kawada T., Tohyama C., Suzuki S. (1990). Significance of the excretion of urinary indicator proteins for a low level of occupational exposure to cadmium. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 62(1): 95-100.

Kazantzis G. (2004). Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biometals*. 17(5): 493-498.

Kido T., Sunaga K., Nishijo M., et al. (2004). The relation of individual cadmium concentration in urine with total cadmium intake in Kakehashi River basin, Japan. *Toxicology Letters*. 152(1): 57-61.

Kobayashi E., Suwazono Y., Uetani M., et al. (2005). Association between lifetime cadmium intake and cadmium concentration in individual urine. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 74(5): 817-821.

Kjellström T, Nordberg GF. (1978). A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environmental Research*. 16(1-3): 248-269.

Komarek J., Slaninova M., Vrestal J., et al. (1991). Determination of cadmium by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 56(10): 2082-2095.

Lauwerys R. R., Hoet P., Lison D. (1999). *Toxicologie industrielles et intoxications professionnelles*. 4th ed. (Masson: Issy-les-Moulineaux, France). 1252 p.

Lauwerys R. R., Bernard A. M., Roels H. A., et al. (1994). Cadmium: exposure markers as predictor of nephrotoxic effects. *Clinical Chemistry*. 40: 1391-1394.

Loeb W. F., Das S. R., Trout J. R. (1997). The effect of erythritol on the stability of gamma-glutamyl transpeptidase and N-acetyl glucosaminidase in human urine. *Toxicologic Pathology*. 25(3): 264-267.

Lu P. L., Huang K. S., Jiang S. J. (1993). Determination of traces of copper, cadmium and lead in biological and environmental samples by flow-injection isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. 284(1): 181-188.

- Melosi A., Ricci F. (1983). [Determination of N-acetyl-glucosaminidase (NAG) in diabetic subjects]. *Quaderni Sclavo di Diagnostica Clinica e di Laboratorio*. 19(1): 113-120. Italian.
- Moreira M. d. F., Curtius A. J., de Campos R. C. (1995). Determination of cadmium in whole blood and urine electrothermal atomic absorption spectrometry using palladium-based modifiers and in situ decontamination. *The Analyst*. 120(3): 947-950.
- Nogawa K., Kobayashi E. Honda R. (1979). A study of the relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environmental Health Perspectives*. 28: 161-168.
- Nordberg G. F., Kjellström T. (1979). Metabolic model for cadmium in man. *Environmental Health Perspectives*. 28: 211-217.
- OEHHA. (2006). Cadmium. In 'Public health goals for chemicals in drinking water'. (Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency: Sacramento, CA).
- OSHA. (2004). OSHA 3136-06R: Cadmium. (Occupational Safety and Health Administration: United States). 27 p.
- Ostapczuk P. (1993). Present potentials and limitations in the determination of trace elements by potentiometric stripping analysis. *Analytica Chimica Acta*. 273: 35-40.
- Perret, D., Bilat, D., Schenk, O., Maillard, J. M. (1994). Circadian Rhythms in the Urinary Excretion of Cadmium: Consequences for Biological Monitoring. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 9: 36-39.
- Prozialeck W. C., Edwards J. R., Lamar P. C., et al. (2009a). Expression of kidney injury molecule-1 (Kim-1) in relation to necrosis and apoptosis during the early stages of Cd-induced proximal tubule injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 238(3): 306-314.
- Prozialeck W. C., Edwards J. R., Vaidya V. S., et al. (2009b). Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 238(3): 301-305.
- Prozialeck W. C., Edwards J. R. (2010). Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. *Biometals*. 23(5): 793-809.
- Roberts C. A. and Clark J. M. (1986). Improved determination of cadmium in blood and plasma by flameless atomic absorption spectroscopy. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 36(4): 496-499.
- Roels H., Bernard A., Buchet J. P., et al. (1978). Urinary excretion of beta2-microglobulin and other proteins in workers exposed to cadmium, lead or mercury. *Pathologie Biologie*. 26(6): 329-331.
- Roels H., Bernard A. M., Cardenas A., et al. (1993). Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III Application to workers exposed to cadmium. *British Journal of Industrial Medicine*. 50(1): 37-48.
- Roels H. A., Hoet P. (1999). Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity. *Renal Failure*. 21(3-4): 251-262.
- Roels H. A., Lauwerys R. R., Bernard A. M., et al. (1991). Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *British Journal of Industrial Medicine* 48(6): 365-374.
- Roels H. A., Van Assche F. J., Oversteyns M., et al. (1997). Reversibility of microproteinuria in cadmium workers with incipient tubular dysfunction after reduction of exposure. *American Journal of Industrial Medicine*. 31(5): 645-652.

- Sanchez-Hueso M. C., Mateo-Caas J., Zamora-Madaria E. (1995). [Influence of glycemic blood glucose control and incipient diabetic nephropathy on the urinary excretion of N-acetylglucosaminidase (NAG) in diabetes mellitus]. *Anales de Medicina Interna*. 12(5): 216-220. Spanish.
- Schmieder R. E., Ruddel H., Schlebusch H., Rockstroh J., Schachinger H., Schulte W. Impact of antihypertensive therapy with isradipine and metoprolol on early markers of hypertensive nephropathy. *Am J Hypertens*. 1992;5(5 Pt 1):318-21.
- Schutte R., Nawrot T. S., Richart T., et al. (2008). Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environmental Health Perspectives*. 116(6): 777-783.
- Sharma R. P., McKenzie J. M. and Kjellstrom T. (1982). Analysis of submicrogramme levels of cadmium in whole blood, urine and hair by graphite furnace atomic absorption spectroscopy. *Journal of Analytical Toxicology* 6(3): 135-138.
- Shimbo S., Zhang Z.W., Moon C.S., et al. (2000). Correlation between urine and blood concentrations, and dietary intake of cadmium and lead among women in the general population of Japan. *International Archive of Occupational and Environmental Health*. 73(3):163-70.
- Stengel B., Watier L., Chouquet C., et al.(1999). Influence of renal biomarker variability on the design and interpretation of occupational and environmental studies. *Toxicology Letters*. 106(1): 69-77.
- Stroh A. (1993). Determination of Pb and Cd in whole blood using isotope dilution ICP-MS. *Atomic Spectroscopy*. 14: 141-143.
- Subramanian K. S., Meranger J. C., MacKeen J. E. (1983). Graphite furnace atomic absorption spectrometry with matrix modification for determination of cadmium and lead in human urine. *Analytical Chemistry*. 55(7): 1064-1067.
- Suwazono Y., Sand S., Vahter M., et al. (2006). Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environmental Health Perspectives*. 114(7): 1072-1076.
- Terrier N, Bonardet A, Descomps B, et al. (2004). Détermination de la bêta-2-microglobuline dans les liquides biologiques par immunoanalyse : comparaison RIA, immunochémiluminescence et immunoturbidimétrie. *Immuno-analyse Biol Spéc*. 19:219-24.
- Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Szymczak W., et al. (2010). The effects of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environmental Research*. 110(3): 286-293.
- UCL. (2010). Cadmium: urine. In 'Monitoring biologique de l'exposition aux substances industrielles'. (UCL, Unité de Toxicologie Industrielle et de Médecine du Travail: Brussels, Belgium). Available on website http://www.toxi.ucl.ac.be/cd_u.htm consulted August 2012.
- UCL. (2007). Cadmium: sang. In 'Monitoring biologique de l'exposition aux substances industrielles'. (UCL, Unité de Toxicologie Industrielle et de Médecine du Travail: Brussels, Belgium). Available on website http://www.toxi.ucl.ac.be/cd_sg.htm consulted August 2012.
- Verschoor M., Herber R., van Hemmen J., et al. (1987). Renal function of workers with low-level cadmium exposure. *Scandinavian Journal of Work Health and Environment*. 13(3): 232-238.
- Welz B., Xu S., Sperling M. (1991). Flame Atomic Absorption Spectrometric Determination of Cadmium, Cobalt, and Nickel in Biological Samples Using a Flow Injection System with On-Line Preconcentration by Co-precipitation without Filtration. *Applied Spectroscopy*. 45(9): 1391-1570.
- Wu Q., Magnus J. H., Hentz J. G. (2010). Urinary cadmium, osteopenia, and osteoporosis in the US population. *Osteoporosis International*. 21(8): 1449-1454.
- Zwennis W. C., Franssen A. C. (1992). Assessment of occupational exposure to cadmium in the Netherlands, 1980-1989. *American Journal of Industrial Medicine*. 21(6): 793-805.

ANNEXES

Annexe 1 – données disponibles pour la NAG urinaire

NAG urinaire		
Poids moléculaire	150 kDa	
Concentrations retrouvées dans la population générale ou dans une population de témoins non professionnellement exposés	France (Etude statistique sur la sensibilité des marqueurs d'altération rénale) - Valeur de référence du laboratoire : 4,2 U.g ⁻¹ créat (0,5 U.mmol ⁻¹ créat) (Stengel et al., 1999)	
	Belgique-PheeCad (1990-1995, 593 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée (cadmium) confondues sous-cohorte de Cadmibel) - 95 ^{ème} percentile : 3,6 U.24h ⁻¹ (Hotz et al., 1999)	
	Belgique-Cadmibel (1985-1989, 1699 personnes vivant dans des zones faiblement et fortement polluée (cadmium) confondues) - 95 ^{ème} percentile : 3,6 U.24h ⁻¹ (Buchet et al., 1990)	
	Suède (790 femmes en population générale) Concentration modélisée - 95 ^{ème} percentile : 3,6 U.g ⁻¹ créat (Suwazono et al., 2006)	
	Belgique (50 témoins non professionnellement exposés) - 95 ^{ème} percentile : 2,19 U.l ⁻¹ (Roels et al., 1993)	
	Valeurs limites recommandées pour les professionnels exposés	NR

Données bibliographiques sur la relation dose-effet corrélant les indicateurs biologiques d'exposition et les effets sur la santé

L'effet sur les concentrations urinaires de la NAG s'observe aux mêmes ordres de grandeur d'exposition au cadmium. (Roels et al., 1993 ; Lauwerys et al., 1994) mettent cependant en avant que la NAG est un marqueur plus sensible d'une altération tubulaire que la β 2M, avec un dépassement des concentrations urinaires normales (95^{ème} percentile) de la NAG chez les travailleurs exposés observé dès que le cadmium urinaire atteint 4 μ g.g⁻¹ de créatinine.

Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la population professionnelle. Une étude de Stengel et al. (1999) sur 142 travailleurs rapporte que l'excrétion urinaire de la NAG est significativement influencée (association positive) par l'âge, le statut tabagique et la consommation d'alcool. L'ensemble de ses facteurs compte, dans cette étude, pour 12 % de la variabilité interindividuelle.

L'excrétion urinaire de la NAG urinaire peut être augmentée précocement à une néphropathie diabétique chez certains patients diabétiques (Sanchez-Hueso et al., 1995 ; Melosi et Ricci, 1983). Elle peut être augmentée par certains traitements antihypertenseurs (bétabloquants, inhibiteurs calciques) (Schmieder et al., 1992).

La détermination de la NAG étant habituellement réalisée par la mesure de son activité enzymatique, la présence d'inhibiteurs de l'activité enzymatique pourrait conduire à une sous-estimation des concentrations de ce biomarqueur.

Modalités et précautions particulières concernant les prélèvements biologiques

L'activité enzymatique de la NAG diminue d'au moins 15 % lorsque les urines sont congelées (-20 ou -70°C), ce qui entraîne une sous-évaluation de l'excrétion urinaire de la NAG (Loeb et al.,

1997). Ainsi, les analyses doivent être réalisées le plus rapidement, sur des urines non congelées.

Annexe 2 : données disponibles (population générale) sur la relation entre le cadmium urinaire et le métabolisme osseux

Principales observations	Principales conclusions	Référence
<p>Une exposition faible à modérée au cadmium entraînant une excrétion urinaire de Cd de l'ordre de 1 µg/g créatinine est associée à une réduction de la densité osseuse, un risque accru de fractures chez les femmes et une réduction de la taille chez les hommes.</p> <p>Le cadmium pourrait agir soit en interférant avec le métabolisme calcique (hypercalciurie) soit par toxicité directe sur l'os. Les études animales ont montré que le Cd pouvait stimuler la formation et l'activité des ostéoclastes détruisant la matrice de collagène de l'os.</p>	<p>L'exposition au cadmium d'origine environnementale pourrait jouer un rôle dans l'étiologie de l'ostéoporose aboutissant à des fractures chez les femmes post-ménopausées.</p>	<p>Kazantzis (2004) (revue de littérature)</p>
<p>Étude menée chez 820 femmes âgées de 53 à 64 ans. Cd urinaire médiane = 0,52 µg/L ou 0,67 µg/g créatinine.</p> <p>Après ajustement statistique multivarié, la densité osseuse de même que les concentrations de parathormone sérique et de déoxyypyridinoline urinaire étaient négativement associées à la concentration de cadmium urinaire.</p> <p>Le rôle du cadmium dans l'étiologie de l'ostéoporose est limité.</p>	<p>Compte tenu de la prévalence de l'ostéoporose et des faibles niveaux d'exposition, les effets rapportés dans cette étude, quoique légers, devraient être considérés comme des signes précoces d'effets sur la santé potentiellement plus sérieux.</p>	<p>Åkesson et al. (2006)</p>
<p>Étude chez 214 femmes flamandes d'âge moyen de 49,2 ans avec exposition environnementale au Cd.</p> <p>Un doublement de l'exposition à vie au Cd est associé à une augmentation de 8,4 % de l'excrétion urinaire d'hydroxylsilypyridinoline (p = 0,009), de 6,9 % de l'excrétion urinaire de lysylpyridinoline (p = 0,10), de 0,77 mmol/d de calcium urinaire (p = 0,065) et de -0,009 g/cm² pour la densité osseuse de la partie distale de l'avant-bras (p = 0,055).</p> <p>L'auteur indique que des études de laboratoire appuient l'hypothèse d'un effet ostéotoxique direct du cadmium soulevée par les études épidémiologiques.</p>	<p>En l'absence de dysfonction tubulaire rénale, l'exposition environnementale au Cd augmente la résorption osseuse chez les femmes suggérant un effet ostéotoxique direct s'accompagnant d'une calciurie augmentée et de modifications des hormones calciotropes.</p>	<p>Schutte (2008)</p>
<p>Étude menée à partir des résultats NHANES 1988-1994 et 1999-2004 comprenant respectivement 3 207 et 1 051 femmes américaines de 50 ans et plus.</p> <p>Le diagnostic d'ostéoporose vient de la mesure de la densité osseuse de la hanche.</p> <p>L'association avec le Cd urinaire est établie par analyse de régression logistique multiple.</p> <p>Par comparaison avec les femmes ayant une concentration urinaire de Cd de moins de 0,50 µg/g créatinine, celles qui ont une excrétion comprises entre 0,5 et 1,0 µg/g créatinine ont un risque plus élevé de 43% de souffrir d'ostéoporose (RC 1,43, IC 95 % 1,02 – 2,0, p = 0,04).</p> <p>Les résultats de cette étude ne soutiennent pas les conclusions sur l'existence d'un mécanisme d'action indépendant de la toxicité rénale auxquelles d'autres auteurs arrivent.</p>	<p>Les femmes auraient un risque d'ostéoporose à des concentrations de Cd urinaire inférieures au seuil de 3 µg/g créatinine fixé par OSHA.</p> <p>L'absence d'effet du tabagisme suggère que c'est le Cd alimentaire, plutôt que le cadmium associé au tabagisme qui serait à l'origine du risque d'ostéoporose chez les femmes de plus de 50 ans.</p>	<p>Gallagher et al. (2008)</p>

Principales observations	Principales conclusions	Référence
<p>Il s'agit d'une revue de l'ostéotoxicité du Cd dans des études expérimentales animales.</p> <p>Les études expérimentales animales démontrent que l'exposition alimentaire à long terme au Cd, à des niveaux comparables à l'exposition environnementale humaine, augmente la fragilité du squelette et décroît la densité minérale osseuse.</p> <p>Extrapolant les résultats de leur revue de littérature à l'humain, les auteurs soulèvent la possibilité que l'exposition au cadmium de source tabagique augmente la perte osseuse chez des fumeuses post-ménopausées.</p> <p>Pour l'auteur, les résultats des études animales prouvent de façon non équivoque que le Cd peut avoir une action toxique directe sur l'os.</p>	<p>Les études animales permettent de mieux comprendre les effets toxiques potentiels directs du Cd sur l'os.</p>	<p>Bhattacharyya (2009)</p>
<p>La nourriture est la source de Cd la plus importante chez les non-fumeurs.</p> <p>Les appréciations de la relation dose-réponse recourant à une variété de marqueurs précoces de dommage rénal ont indiqué que les effets rénaux se produisent à partir de valeurs de Cd urinaire comprises entre 0,5 et 3 µg/g créatinine.</p> <p>Ce sont les mêmes valeurs de cadmium urinaire qui sont associées à des effets osseux. Il n'existe donc à toute fins utiles pas de marge de sécurité entre les concentrations de Cd urinaire associés à des effets toxiques et l'exposition environnementale de la population générale.</p>	<p>Des mesures devraient être mises en place pour réduire l'exposition au Cd au minimum et l'exposition journalière admissible devrait être revue à la lumière de la littérature scientifique récente.</p>	<p>Järup et Åkesson (2009) (revue de littérature)</p>
<p>Étude menée chez 794 femmes suédoises de 53 à 64 ans de la population générale.</p> <p>En utilisant une BMR (benchmark response) associée à une augmentation de risque d'ostéoporose de 5 %, la BMD est des 2,9 µg/g créatinine et la BMDL₉₅ de 1,6 µg/g créatinine.</p> <p>Le statut tabagique n'avait pas d'influence sur la densité minérale osseuse dans cette étude.</p>	<p>Pour les auteurs, cette étude s'ajoute à un corpus de littérature scientifique appuyant une valeur de cadmium urinaire associée à une augmentation du risque d'ostéoporose de l'ordre de 1 µg/g créatinine.</p> <p>Cela justifie selon eux un abaissement des valeurs d'exposition hebdomadaire admissible.</p>	<p>Suwazono et al. (2010)</p>
<p>Étude de la population générale américaine à partir des résultats de NHANES III.</p> <p>Un total de 10 978 sujets âgés de 30 à 90 ans ont fait partie de l'analyse de régression logistique multinomiale.</p> <p>L'Étude a regardé le lien entre la concentration de cadmium urinaire et la prévalence d'ostéoporose et d'ostéopénie telles que définies par l'OMS.</p> <p>Pour l'ostéopénie, les RC (IC 95 %) sont de 1,49 (1,24 – 1,80) et de 2,05 (1,52 – 2,78) pour des concentrations de cadmium urinaire de 1,00 – 1,99 et ≥ 2 µg/g créatinine respectivement.</p> <p>Les valeurs correspondantes de RC pour l'ostéomalacie sont de 1,78 (1,26 – 2,52) et 3,80 (2,36 – 6,14).</p> <p>L'association entre le Cd urinaire et l'ostéoporose était plus forte chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.</p>	<p>L'exposition environnementale au cadmium représente un facteur de d'ostéopénie et d'ostéomalacie dans la population américaine générale.</p> <p>Une étude prospective serait seule en mesure d'établir un lien causal entre cadmium et ostéoporose.</p>	<p>Wu et al. (2010)</p>

Principales observations	Principales conclusions	Référence
<p>Étude menée dans une région polluée de la Pologne chez 170 femmes (âge moyen 39,7 ans, 18 – 70 ans) et 100 hommes (âge moyen 31,9 ans, 18 – 76 ans).</p> <p>Les résultats de l'analyse multivariée ne révèle pas d'association entre l'exposition au cadmium et une réduction de la densité osseuse.</p> <p>Une augmentation de l'excrétion de protéines de faible taille, associée à une toxicité rénale tubulaire, était observée à une concentration de cadmium urinaire inférieure à celle qui pourrait être associée à une perte possible de masse osseuse.</p> <p>Curieusement, une réduction statistiquement significative de la densité minérale osseuse n'a été observée que chez les hommes pour des concentrations de cadmium urinaire $\geq 2 \mu\text{g/g}$ créatinine.</p>	<p>Les résultats de cette étude ne révèlent pas d'effet de l'exposition environnementale au cadmium sur la densité osseuse.</p>	<p>Trzcinka-Ochocka et al. (2010)</p>

Annexe 3 : modèle toxicocinétique du cadmium (d'après Kjellström et Nordberg, 1979)

Description du modèle :

Le modèle permet de simuler l'absorption, l'accumulation et l'élimination du cadmium à travers 8 compartiments qui représentent les poumons, le tractus gastro-intestinal, le sang (lui-même divisé en 3 compartiments, le plasma, les érythrocytes et la méthallothionéine), le foie, les reins et « autre tissu ».

Pour la voie respiratoire, le modèle peut prendre en compte la taille des particules pour le dépôt de cadmium au niveau du tractus respiratoire (nasopharynx, région trachéo-bronchique et alvéole pulmonaire).

Les particules ayant un diamètre médian aérodynamique (MMAD) de 5 µm (par exemple des poussières) se distribuent essentiellement au niveau du nasopharynx (75 %), des alvéoles pulmonaire (20 %) et de la région trachéo-bronchique (5 %).

Les particules ayant un diamètre médian aérodynamique (MMAD) de 0,05 µm (par exemple de la fumée de cigarette) se distribuent essentiellement au niveau des alvéoles pulmonaire (50 %) et de la région trachéo-bronchique (10 %). Le reste est exhalé.

Pour toutes les particules qui se déposent au niveau du nasopharynx et de la région trachéo-bronchique, une clairance mucociliaire conduit les particules au niveau du tractus gastro-intestinale.

Pour la voie orale, le cadmium entre dans le tractus gastro-intestinal soit via l'alimentation ou l'ingestion d'eau, soit par le mécanisme précédemment décrit. Le cadmium peut ensuite se lier aux protéines plasmatiques (par exemple l'albumine), les érythrocytes et les métallothionéine. A partir de ce compartiment sanguin, le cadmium va se distribuer au niveau hépatique, rénal et autres tissus. L'élimination se fera via les fèces et les urines.

Les paramètres sont présentés dans le Tableau 9.

Coefficient	Initially assumed ranges ^a	Values fitting empirical data (corresponding biological half-time)
C_1	0.1–0.2 (cigarette smoke) 0.4–0.9 (factory dust)	0.1 0.7
C_2	0.4–0.6 (cigarette smoke) 0.1–0.3 (factory dust)	0.4 0.13
C_3	0.01–1, day ⁻¹	0.05
C_4	$0.1 \times C_3 = 0.001–0.1$, day ⁻¹	0.005
C_5	0.03–0.1	0.048
C_6	0.05, day ⁻¹	0.05
C_7	0.2–0.4	0.25
C_8	0.5–5, µg	1
C_9	0.4–0.8	0.44
C_{10}	0.00004–0.0002, day ⁻¹	0.00014 (13 yr)
C_{11}	0.05–0.5	0.27
C_{12}	0.1–0.4	0.25
C_{13}	0–0.0001, day ⁻¹	0.00003 (7.5 yr)
C_{14}	0.0001–0.0003, day ⁻¹	0.00016
C_{15}	0–0.0001, day ⁻¹	0.00005
C_{16}	0.004–0.015, day ⁻¹	0.012 (54 day)
C_{17}^b	0.8–0.98	0.95
C_{18}	0–0.0001, day ⁻¹	0.00001 (12 yr)
C_{19}^c	0.00002–0.0002, day ⁻¹	0.00014
C_X	0.01–0.05	0.04
C_{20}	0.05–0.5	0.1
C_{21}	0–0.000002, day ⁻¹	0.0000011

^a If no unit is given, it means that the coefficient is a unitless proportion.

^b C_{17} decreases from age 30 to age 80 by 33%.

^c C_{19} increases from age 30 with C_{21} each year.

Tableau 9 : paramètres physicochimiques et physiologiques utilisés pour le modèle d'après Nordberg et Kjellstrom (1979)

Annexe 4 - Consultation publique

Ce rapport a fait l'objet d'une consultation publique sur le site internet de l'Anses du 10/12/2013 au 10/02/2014.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- ICdA (association internationale du cadmium)
- NIOSH (National institute for occupational safety and health ; USA)

Annexe 5 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
Avril 2013	01	Version pour consultation publique
Mai 2014	02	Modifications suite à la consultation : précisions apportées dans le préambule, clarification de la non-spécificité de la β 2M et de la RBP ainsi que de leur utilisation dans le cadre de la surveillance biologique au cadmium. Précision sur l'utilité des 2 biomarqueurs d'exposition retenus Précision sur la construction de la VLB pour le cadmium dans le sang



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)