Intoxication aiguë et chronique au cadmium

Acute and chronic cadmium poisoning

Pascal ANDUJAR¹⁻³, Lynda BENSEFA-COLAS⁴, Alexis DESCATHA^{5,6}

- 1- INSERM, Unité 955, Créteil, F-94000, France
- 2- Hôpital Intercommunal de Créteil, Service de pneumologie et pathologie professionnelle, Créteil, F-94000, France
- 3- Université Paris 12, Faculté de médecine, Créteil, F-94000, France
- 4- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier Cochin Saint-Vincent-de-Paul, Service de pathologie professionnelle, Paris, F-75014, France
- 5- AP-HP, Unité de pathologie professionnelle, environnementale et d'insertion, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, F-92380, France
- 6- Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines INSERM U687, Villejuif, F-94415, France

Auteur correspondant : Pascal Andujar

Hôpital Intercommunal de Créteil

Service de Pneumologie et de Pathologie Professionnelle

40 avenue de Verdun

F-94000 CRETEIL

Tel : 01.57.02.20.90

Fax : 01.57.02.20.99

Adresse électronique : pascal.andujar@chicreteil.fr

Résumé (203 mots) :

Mots-clés : cadmium – intoxication – pneumopathie - néphropathie – ostéomalacie

Le cadmium est un métal présent à l'état d'impuretés dans divers minerais. Les deux principales sources d'exposition au cadmium de la population générale sont l'alimentation et le tabagisme. Son exploitation industrielle a pris de l'ampleur au début du XX^{ème} siècle. Il est utilisé dans des batteries, accumulateurs ou piles électriques alcalines (80%) et dans des pigments de peintures ou de matières plastiques (10%), dans les procédés par dépôt électrolytique ou par trempage (cadmiage) sur des métaux ou pour réduire les points de fusion (baguettes de soudure...). Le cadmium est une substance toxique cumulative dont la demi-vie dans l'organisme est d'environ 20 à 40 ans. Il est principalement stocké dans le foie et les reins. L'inhalation de fumées d'oxyde de cadmium est à l'origine de fièvres d'inhalation ou de pneumopathies chimiques. L'intoxication chronique au cadmium provoque principalement une tubulopathie rénale et pourrait être à l'origine d'une ostéomalacie et d'une ostéoporose diffuse. Il est classé comme agent cancérigène certain pour l'Homme par le CIRC. L'indice biologique d'exposition le plus pertinent est la cadmiurie.

Selon certains auteurs, aucun agent chélateur ne peut être encore proposé dans les intoxications humaines au cadmium. En France, certaines pathologies dues à une exposition professionnelle au cadmium peuvent être indemnisées.

Title: acute and chronic cadmium poisoning

Summary (176 words):

Key words : cadmium - poisoning - pneumonia - nephropathy - osteomalacia

Cadmium is a metallic impurity in various minerals. The two main cadmium exposure sources in general population are food and tobacco smoking. Its industrial exploitation has grown in the early twentieth century. Cadmium is used in accumulators or alkaline batteries (80%) and in pigments for paints or plastics (10%), in electrolytic process by deposit or by cadmium plating on metals or to reduce melting points (welding rods...). Cadmium is a cumulative toxic substance whose half-time for elimination is about 20 to 40 years and it is mainly stored in the liver and kidneys. Inhalation of cadmium oxide fumes may cause inhalation fevers or chemical pneumonitis. Cadmium chronic poisoning causes mainly renal tubulopathy and could be the cause of osteomalacia and diffuse osteoporosis. Cadmium is classified as certain carcinogen agent for humans by IARC (International Agency for Research on Cancer). The most relevant biological index exposure is the urinary cadmium. According to literature, no chelating agent can be still used in human cadmium poisonings. In France, some diseases caused by occupational exposure to cadmium may be compensated.

1. Introduction

Le cadmium est un métal peu répandu à l'état naturel et présent à l'état d'impuretés dans divers minerais, notamment le zinc, le plomb et le cuivre. Son nom a pour origine *cadmia* en latin et *kadmeia* en grec. Il fut découvert à partir de la calamine en 1817 par le chimiste Allemand Friedrich Stromeyer à Thèbes en Grèce, ville fondée par Kadmos. Les minéraux les plus importants contenant du cadmium sont la greenockite (CdS), très souvent associée à la sphalérite (ZnS), et l'otavite (CdCO_3). Son exploitation industrielle a réellement pris de l'ampleur à partir du début du XX^{ème} siècle. En 2005, la production mondiale annuelle de cadmium s'élevait à environ 18400 tonnes. Avec environ 10 à 15% de la production de cadmium, le recyclage du cadmium prend une part de plus en plus importante [1]. En 2005, les principaux pays producteurs de cadmium étaient dans l'ordre décroissant : la Chine, la Corée du Sud, le Japon, le Canada, le Mexique, le Kazakhstan, les Etats-Unis, la Russie, l'Allemagne et les Pays-Bas ; La France était au 19^{ème} rang des pays producteurs de cadmium avec 100 tonnes [1]. La France a fortement réduit sa consommation annuelle de cadmium passant de 1800 tonnes en 1998 à 241 tonnes en 2002 [1]. Cette diminution de la consommation de cadmium peut s'expliquer par une réglementation européenne plus sévère sur l'emploi du cadmium et de ses composés depuis une dizaine d'années, notamment lorsqu'il est utilisé comme alliage dans les batteries nickel-cadmium (Ni-Cd), comme pigments dans les matières plastiques et les peintures, ou comme stabilisateur de polymères tels que le polychlorure de vinyle, ainsi que lors du cadmiage de surfaces métalliques [2-4]. Les premiers cas d'intoxication aiguë au cadmium ont été décrits dans la littérature en 1858 [5]. En revanche, les premiers cas d'intoxication chronique ont été décrits

beaucoup plus tard en 1942 en France dans l'industrie de fabrication de batteries Ni-Cd [6].

2. Caractéristiques physico-chimiques

Le cadmium est rencontré sous forme métallique ou de sels (oxyde, chlorure, sulfure...). Les sels de cadmium ont une très grande stabilité thermique et chimique.

2.1. Cadmium métallique

Le cadmium (Cd) est un élément chimique appartenant au groupe IIB des métaux de transition dans le tableau périodique des éléments de Mendeleïev avec un numéro atomique 48 et une masse atomique d'environ 112,4 g/mol [7]. La masse volumique est d'environ 8,7 g/cm³, le classant de ce fait dans le groupe anciennement dénommé « métaux lourds » défini par une masse volumique supérieure à 5 g/cm³. Du fait de sa rareté, il fait parti de la famille des éléments traces métalliques. Le cadmium est un métal de couleur blanc et bleuâtre, mou, malléable, ductile et résistant à la corrosion. Son point de fusion est d'environ 321°C et son point d'ébullition d'environ 765°C. Le cadmium a également la propriété d'émettre des vapeurs bien en dessous de son point d'ébullition, et ceci, même à l'état solide, se transformant rapidement dans l'air sous forme d'un oxyde métallique. Il est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques.

2.2. Sels de cadmium

Il existe deux formes d'oxyde de cadmium (CdO), l'une sous forme de poudre amorphe incolore et l'autre sous forme de cristaux rouges/bruns. Les oxydes de cadmium sont insolubles dans l'eau, la soude ou la potasse, mais sont, en revanche, solubles dans les acides. Le chlorure de cadmium (CdCl_2), le nitrate de cadmium ($\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$) et le sulfate de cadmium (CdSO_4) se présentent sous forme de cristaux incolores, solubles dans l'eau et les acides. Le sulfure de cadmium (CdS) existe sous forme de cristaux jaune-citron ou rouges selon le mode de préparation. Il est insoluble dans l'eau. En revanche, il libère du sulfure d'hydrogène au contact d'acides concentrés.

3. Sources d'exposition et utilisations

Comme il est mentionné plus haut, le cadmium est principalement un sous-produit de l'industrie métallurgique du zinc, sous forme de sulfure de cadmium en association avec du sulfure de zinc, mais également du plomb, du cuivre ou des phosphates, aussi bien lors de l'extraction, que de la fonte ou du raffinage de ces minerais [8].

Environ 80% du cadmium est utilisé, sous forme de cadmium métallique, comme électrode négative, notamment des batteries d'accumulateurs rechargeables Ni-Cd ou de piles électriques alcalines. Environ 10% du cadmium est utilisé, comme pigments de couleur rouge foncée et jaune de peintures, de verres, d'émaux ou de matières plastiques. Ces pigments à base de cadmium sont extrêmement résistants à hautes températures. Le cadmium est également déposé par des procédés électrolytiques ou par trempage (cadmiage) sur des métaux afin de leur conférer un revêtement anticorrosion. Le cadmium peut être utilisé pour réduire les points de fusion de certains alliages, notamment dans des baguettes de soudure ou de

brasure, dans la fabrication de roulements à billes, de câbles électriques, de cellules photoélectriques et de semi-conducteurs. Il est également présent comme stabilisateur dans certains polymères, comme le polychlorure de vinyle, afin de leur conférer une plus grande résistance à la chaleur et aux rayonnements ultraviolets. Il est présent à l'état d'impuretés dans certains engrais phosphatés, dans certains métaux ferreux ou non ferreux, lors de la combustion de matières organiques d'origine fossile (pétrole, gaz, charbon...) et dans les boues des usines de traitement des eaux usées et d'incinération.

Les deux principales sources d'exposition au cadmium de la population générale sont l'alimentation et le tabagisme. Le cadmium est présent de façon importante dans certains aliments, comme les fruits de mer, les abats, certaines céréales (riz, blé...), les champignons et les légumes et, dans une moindre mesure, dans le poisson, les fruits et la viande [9-11]. Les apports moyens journaliers sont d'environ 10 à 35 µg chez l'adulte non fumeur [9-12]. Le tabagisme constitue un apport important de cadmium (environ 1 µg par cigarette) [13]. L'apport de cadmium dans l'eau de boisson est en général inférieur à 0,1 µg/l [11].

En milieu professionnel, les situations d'exposition sont constituées surtout par l'exposition à des vapeurs ou des fumées contenant du cadmium, notamment lors de travaux de soudure et de la fabrication de pigments, d'accumulateurs ou le découpage d'alliages au cadmium.

4. Métabolisme

4.1. Voies de pénétration

Les fumées et les vapeurs de cadmium sont principalement absorbées par voie respiratoire. De façon générale, le site de déposition et la sévérité de l'atteinte pulmonaire dépendent principalement des caractéristiques physico-chimiques des particules de cadmium (spéciation, granulométrie, degré d'hydrosolubilité...), de sa concentration atmosphérique et de la dose inhalée [14-16]. Les particules fines de grande taille (diamètre aérodynamique $> 5 \mu\text{m}$) se déposent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures et celles de plus petite taille ($< 5 \mu\text{m}$) dans le poumon profond, dans les bronchioles et les alvéoles. En revanche, les nanoparticules inhalées ($< 100 \text{ nm}$) ont des mouvements de diffusion dus aux mouvements thermiques des molécules inhalées et exhalées au contact de celles-ci. Cette propriété affecte le comportement de déposition classiquement observé avec un aérosol de particules de taille micrométrique, conduisant ainsi à une déposition massique moins importante au niveau alvéolaire et plus importante au niveau du nasopharynx et de l'arbre trachéobronchique [17]. L'absorption par voie respiratoire est variable (10 à 30% pour les poussières d'oxyde de cadmium et 25 à 50% pour les fumées d'oxyde de cadmium).

L'absorption par voie digestive est faible (environ 5%) et est facilitée par la carence martiale [18] et par des régimes carencés en fer, en calcium et en zinc [9, 10, 19-21] et diminuée par des régimes riches en fibres [18]. Il est important de noter que le cadmium fixé à des protéines est mal absorbé. L'âge semble être également un facteur important. En effet, un âge inférieur à 40 ans est associé significativement à une augmentation de l'absorption digestive de cadmium [22].

L'absorption par voie cutanée est, quant à elle, négligeable [23].

4.2. Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Après la phase d'absorption, le cadmium présent dans le compartiment sanguin est principalement (environ 95%) intra-érythrocytaire lié à l'hémoglobine [24,25]. Le cadmium plasmatique est, quant à lui, lié à des protéines de haut poids moléculaire, essentiellement l'albumine [26]. La demi-vie sanguine du cadmium, correspondant à la durée d'élimination de la moitié de la quantité de cadmium présent dans le sang, est d'environ 100 jours [27]. Le cadmium est rapidement distribué au foie où il induit la synthèse d'une protéine de transport de faible poids moléculaire, riche en groupement sulfhydryles (SH) : la métallothionéine (MT) avec laquelle il a une grande affinité. La synthèse protéique de MT est également stimulée par d'autres métaux comme le zinc, le mercure ou le bismuth [28]. La formation de complexes Cd-MT neutralise les effets toxiques du cadmium. Le complexe Cd-MT est ensuite redistribué dans tous les organes, notamment dans les reins [26]. Le complexe Cd-MT est alors excrété après la filtration glomérulaire, contrairement au complexe Cd-albumine qui ne passe pas la barrière glomérulaire du fait de son haut poids moléculaire. La quasi-totalité du complexe Cd-MT est ensuite réabsorbé par pinocytose dans les cellules tubulaires contournées proximales. Dans les cellules tubulaires, la MT est alors détruite par des enzymes lysosomales, libérant ainsi des ions Cd^{2+} dans le cytoplasme. Le Cd^{2+} cytoplasmique est alors à nouveau lié à une nouvelle MT synthétisée dans le cytoplasme. Lorsque les capacités de production de MT sont dépassées, le cadmium exerce alors des effets toxiques tubulaires rénaux, expliquant pourquoi la concentration rénale de cadmium est toujours plus importante dans le cortex rénal que dans la médullaire rénale.

Le cadmium est une substance toxique cumulative. En effet, la demi-vie biologique du cadmium,, correspondant à la durée d'élimination de la moitié de la quantité de

cadmium présent dans l'organisme, est particulièrement longue, puisqu'elle est d'environ 20 à 40 ans [29]. Environ la moitié du cadmium de l'organisme est localisé dans le foie et les reins. L'excrétion du cadmium est faible et très lente, elle est essentiellement urinaire. L'apparition d'une atteinte néphrologique altère les capacités d'élimination rénale du cadmium. Une très faible partie du cadmium est excrétée par voie biliaire (après conjugaison avec du glutathion), salivaire, fécale et sudorale.

5. Intoxication aiguë au cadmium

Les manifestations cliniques des intoxications au cadmium et leur traitement dépendent de la voie d'exposition, de l'organe cible, mais surtout du type d'exposition (aiguë versus chronique). On distingue les expositions aiguës, généralement uniques (mais si elles peuvent être récurrentes comme dans le cas de la fièvre des métaux) et d'intensité en général élevée (accidentelle ou volontaire), des expositions chroniques, répétées dans le temps et d'intensité plus faible ne conduisent pas à des symptômes immédiats.

5.1. Intoxication aiguë au cadmium

Il existe deux principaux types d'intoxication en fonction de la voie d'exposition.

5.1.1. Intoxication aiguë au cadmium par voie digestive

L'ingestion de cadmium ou de ses composés inorganiques peut survenir notamment lors de la prise d'aliments ou de boissons contaminés par du cadmium [30,31]. Elle provoque rapidement à partir de 3 mg ingérés des vomissements souvent sanglants associés à des douleurs abdominales intenses, des diarrhées et des myalgies [10]. Les pertes digestives dues aux vomissements et/ou aux diarrhées engendrent des troubles hydroélectrolytiques et une hypovolémie. Les troubles hémodynamiques sont responsables d'une insuffisance rénale aiguë, associés à la toxicité rénale directe du cadmium. Parfois, il existe une cytolyse hépatique et certains auteurs ont décrit l'apparition d'œdèmes facio-tronculaires. Lors d'intoxications massives, le patient décède en quelques heures dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire, d'acidose métabolique majeure et d'une coagulopathie de consommation. La dose orale minimale létale en une seule prise est estimée entre 350 à 500 mg dans l'échelle de gravité de Hise et Fulkerson depuis 1973 [32]. Cette échelle est ancienne et n'a pas été réévaluée depuis. Deux cas de décès ont été rapportés dans la littérature à partir de 1500 mg [33,34].

Le traitement d'intoxication aiguë au cadmium inorganique par ingestion est tout d'abord symptomatique. L'évacuation gastrique est justifiée tant que la radiographie de l'abdomen sans préparation montre des opacités, le cadmium étant radio-opaque. Il a été montré dans la littérature que de nombreux agents chélateurs semblent augmenter l'excrétion rénale de cadmium et diminuer la toxicité du cadmium. Cependant, certains de ces agents chélateurs, comme l'acide éthylène-diamine-tétraacétique (EDTA) calcique disodique, le calcium trisodiumdiéthylène triaminepentaacétate (Ca-DTPA), le 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS) et le diéthylthiocarbamate (DDTC), aggravent les effets toxiques du cadmium.

Cependant, certains auteurs proposent une chélation per os par de l'acide 2,3-dimercaptosuccinique DMSA à la dose de 30 mg/kg/jour en trois prises sans dépasser la dose de 1,8 gramme par jour [35-37]. En effet, l'administration rapide per os de DMSA après une ingestion aiguë de cadmium réduirait efficacement l'absorption intestinale et la toxicité du cadmium [35-37]. A ce jour, les données de la littérature ne permettent pas encore d'évaluer son efficacité clinique. Selon certains auteurs, aucun agent chélateur ne peut être encore proposé dans les intoxications humaines au cadmium [38].

5.1.2. Intoxication aiguë au cadmium par voie respiratoire

L'inhalation de fumées d'oxyde de cadmium peut être à l'origine d'une fièvre d'inhalation et d'une pneumopathie chimique.

5.1.2.1. Fièvre des métaux

La fièvre des métaux est une entité faisant partie intégrante des fièvres d'inhalation. Cette pathologie est également connue sous les noms de « fièvre du lundi » et « fièvre des fondeurs ou des soudeurs », ces deux professions étant les plus exposées aux fumées d'oxydes métalliques [39-41]. Elle peut survenir lors de l'inhalation de fumées d'oxydes métalliques, notamment de fumées d'oxyde de zinc, qui reste la mieux documentée. Selon certains auteurs, l'exposition aux fumées d'oxyde de cadmium peut donner d'authentiques fièvres des métaux. Elle ne doit pas être confondue avec une pneumopathie chimique induite par le cadmium.

La fréquence des fièvres des métaux semble être sous-estimée en raison de son

caractère non spécifique et bénin. Cependant, la fièvre des métaux peut être également observée lors de travaux de bricolage. Elle peut survenir après exposition aux fumées d'oxyde de cadmium fraîchement émises, lors d'opérations de chauffage de cadmium pour fabriquer des alliages avec d'autres métaux, de pulvérisations de cadmium sur des surfaces, mais également lors de l'inhalation d'un aérosol de particules d'oxyde de cadmium.

Les symptômes initiaux apparaissent 4 à 8 heures après une exposition (le plus souvent le soir succédant l'exposition) et comprennent un syndrome pseudo-grippal associant une fièvre transitoire habituellement entre 39 et 40°C (pic maximum entre 9 à 12 heures après le début de l'exposition et amendement en moins de 24 à 48 heures), une sensation de malaise général avec parfois, des frissons, des céphalées, des myalgies, des nausées, voire des vomissements. Une sensation de goût métallique dans la bouche peut être ressentie. Les symptômes respiratoires sont habituellement modérés comprenant principalement des signes d'irritation des voies aériennes supérieures (toux...) avec parfois des symptômes plus sévères avec une dyspnée. L'examen physique est habituellement normal. Cependant, l'auscultation pulmonaire peut attirer l'attention, car parfois des râles crépitants sont perçus dans les cas les plus graves. Il existe habituellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles précoce et transitoire. Le liquide de lavage broncho-alvéolaire montre, le plus souvent dans les 24 premières heures après l'exposition, une augmentation importante des polynucléaires neutrophiles (10 à 50%). La radiographie thoracique est habituellement normale. Dans certains cas, des infiltrats pulmonaires peuvent être visualisés. Les explorations fonctionnelles respiratoires sont le plus souvent normales. Dans les cas les plus sévères, une diminution précoce de la capacité vitale, du VEMS et du coefficient de diffusion du CO peut être

observée, ainsi qu'une hypoxémie transitoire modérée. Le meilleur paramètre est la prise journalière de la température quand une fièvre des métaux est suspectée. Le suivi de la numération des leucocytes sanguins peut apparaître utile. La guérison est spontanée et sans séquelles, en l'absence de tout traitement. Il a été rapporté dans la fièvre des métaux un phénomène de tolérance chez les sujets exposés de façon chronique. En effet, la fréquence et la sévérité des accès fébriles s'estompent progressivement avec le temps. Cependant, une interruption de l'exposition (arrêt de travail, congés ou week-end) peut faire disparaître ce phénomène de tolérance.

Le diagnostic positif de la fièvre des métaux repose donc essentiellement sur un interrogatoire minutieux du patient, avec la mise en évidence d'une exposition aux fumées de cadmium dans les 24 dernières heures et l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal. La méconnaissance de l'existence même des fièvres des métaux et de leurs circonstances d'apparition ne permet pas à de nombreux cliniciens de poser un tel diagnostic. Cette méconnaissance conduit la plupart de ces cliniciens à porter le diagnostic d'une infection virale, les menant parfois, dans les formes sévères, à pratiquer des examens invasifs, tels qu'une ponction lombaire dans le cadre d'un bilan d'une fièvre sans étiologie déterminée, avant éventuellement d'envisager une cause professionnelle. De plus, les diagnostics d'asthme ou de pneumopathie d'hypersensibilité sont parfois suspectés, alors même que les symptomatologies respiratoires et cliniques caractéristiques de ces pathologies sont absentes.

Le traitement des fièvres des métaux est symptomatique, comportant essentiellement des antipyrétiques. La physiopathologie des fièvres des métaux n'ayant pas une origine allergique, il n'y a alors pas lieu de conseiller au patient une éviction totale et définitive à l'agent étiologique.

5.1.2.2. Pneumopathie chimique aiguë

Parmi les pathologies pulmonaires aiguës induites par des métaux, les pathologies pulmonaires aiguës liées à une exposition au cadmium sont certainement les mieux documentées dans la littérature.

L'inhalation de fumées de cadmium peut conduire, après quelques heures de latence, à une pneumopathie chimique aiguë dénommée dans ce cas pneumopathie cadmique avec des signes d'irritation des voies respiratoires comprenant une toux sèche, une dyspnée et des douleurs rétrosternales s'accompagnant d'une fièvre, de céphalées, de myalgies et d'une hyperleucocytose [42-46]. Ce syndrome pseudo-grippal ne doit pas être confondu avec une fièvre des fondeurs aux fumées d'oxydes métalliques. En effet, la pneumopathie cadmique s'aggrave rapidement et peut aboutir à une broncho-alvéolite hémorragique conduisant au décès du patient dans 10 à 25% des cas. Une atteinte hépatique et rénale modérées sont rarement associées [47]. Chez les survivants, la guérison survient classiquement sans séquelles, même si un cas de fibrose pulmonaire a été rapporté [48].

Il est très important de ne pas méconnaître la gravité de tels accidents chimiques. En effet, les victimes peuvent se sentir parfaitement bien et désirer rentrer à leur domicile ou se rendre par leurs propres moyens chez le médecin ou aux urgences. Quelques heures après l'inhalation, apparaissent une dyspnée progressive, une respiration superficielle, une cyanose, des expectorations mousseuses rosées et parfois une insuffisance respiratoire aiguë. Ainsi, le tableau clinique de syndrome de détresse respiratoire aigu peut survenir de façon progressive entre 4 et 72 heures, et ceci même après une période d'amélioration clinique. Du fait de la perturbation des

mécanismes de protection des voies respiratoires suite à une exposition chimique aiguë (destruction de l'épithélium respiratoire, perturbation de la clairance mucociliaire, encombrement bronchique dû aux débris cellulaires et à l'inflammation), une complication infectieuse pulmonaire peut survenir dans les jours suivant l'accident chimique. Il n'a jamais été rapporté dans la littérature de concentration tissulaire de cadmium détectable dans le parenchyme pulmonaire de sujets ayant une pneumopathie cadmique [49].

Le traitement médical de la pneumopathie cadmique est symptomatique. Toutefois, en cas d'intoxication systémique associée, une chélation par du DMSA pourrait être proposée selon certains auteurs [38].

5.2. Intoxication chronique au cadmium

5.2.1. Atteinte rénale lors d'une intoxication chronique

Le rein est l'organe-cible de l'intoxication chronique au cadmium. Classiquement, il s'agit d'une néphropathie tubulaire proximale caractérisée par une fuite de protéines de faible poids moléculaire (Retinol-Binding Protein (RBP), α 1-microglobuline, β 2-microglobuline...) non réabsorbées par les cellules tubulaires proximales. L'atteinte tubulaire proximale est notamment associée à une enzymurie (N-acétylglucosaminidasurie...), une aminoacidurie, une glycosurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie... La fuite phosphocalcique urinaire favorise la survenue de lithiase urinaire. A un stade plus avancé, une tubulopathie distale se surajoute, avec des troubles de la concentration et de l'acidification des urines. Une néphropathie glomérulaire caractérisée par une fuite de protéines de haut poids

moléculaire (albumine...) peut être associée à une atteinte tubulaire pré-existante. La protéinurie tubulaire se poursuit souvent après l'arrêt de l'exposition au cadmium [50]. Une insuffisance rénale progressive tardive peut s'installer. Il existe une corrélation entre l'altération de la fonction rénale et la concentration de cadmium dans le parenchyme rénal ou dans les urines [9,10], mais également avec la concentration de cadmium atmosphérique en milieu de travail à partir de 700 à 1200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [9,10].

Selon les études, les premiers signes d'une altération de la fonction rénale peuvent survenir à partir d'une cadmiurie supérieure à 2 ou 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine [9,10].

5.2.2. Atteinte osseuse lors d'une intoxication chronique

L'intoxication chronique au cadmium peut être à l'origine d'une ostéomalacie et parfois d'une ostéoporose diffuse [9,10]. La toxicité osseuse du cadmium serait le fait, d'une part, de la fuite rénale phospho-calcique et, d'autre part, de la perturbation par le cadmium du métabolisme de la 1,25 OH-vitamine D_3 aboutissant à une diminution de l'absorption digestive du calcium, de la calcitonine aboutissant à une diminution de résorption osseuse et de la PTH aboutissant à une augmentation de résorption osseuse.

Dans les années soixante, une maladie osseuse endémique dénommée, maladie « Itai-Itai » (« j'ai mal, j'ai mal ! » en japonais) a été rapportée chez des femmes ménopausées non exposées professionnellement au cadmium vivant près du fleuve Jintsu au Japon [51]. Le riz et l'eau de boisson étaient contaminés par du cadmium provenant d'une mine de cadmium située en amont. L'apport quotidien en cadmium

des riverains de la rivière Jinzu était dans les années soixante de 600 µg. Celui-ci a diminué tout au long des années soixante-dix atteignant moins de 100 µg, avec une décroissance estimée entre 0,3 à 0,6 µg/jour [52]. Leur cadmiurie moyenne était de 30 µg/g de créatinine. La maladie « Itai-Itai » associe une ostéomalacie douloureuse avec une déminéralisation osseuse prédominant au niveau du bassin et du col du fémur avec des fissurations osseuses, « stries de Looser-Milkman », et des fractures spontanées.

Une étude de cohorte belge chez 294 femmes âgées d'environ 49 ans en moyenne a montré récemment qu'en absence de dysfonction tubulaire rénale, la résorption osseuse est fonction de l'exposition environnementale au cadmium, avec une augmentation de la calciurie et une modification de la sécrétion de certaines hormones calciotropes. Les auteurs suggèrent un effet ostéotoxique direct du cadmium [53].

5.2.3. Atteinte respiratoire lors d'une intoxication chronique

L'inhalation d'aérosols particuliers de cadmium peut être à l'origine d'une irritation importante des voies respiratoires. Il a été décrit dans la littérature des cas de rhinite chronique, d'hyposmie voire d'anosmie [54]. Des cas de bronchopneumopathie chronique obstructive et d'emphysème pulmonaire ont été également rapportés [55]. Cette équipe a estimé qu'une légère diminution du coefficient de transfert du CO pourrait être observée chez un travailleur exposé pendant une vie professionnelle entière aux fumées d'oxyde de cadmium à une concentration atmosphérique supérieure à 50 µg/m³ [55]. De même, une altération de la fonction respiratoire est

suggérée ; celle-ci pourrait évoluer pour son propre compte après arrêt de l'exposition [55].

5.2.4. Atteinte dentaire lors d'une intoxication chronique

La dent jaune cadmique est un signe d'imprégnation chronique au cadmium caractéristique. Il s'agit d'une pigmentation jaune de l'émail débutant au niveau du collet de la dent s'étendant vers le bord libre [56].

5.2.5. Autres atteintes possibles lors d'une intoxication chronique

5.2.5.1. Association entre hypertension artérielle et exposition au cadmium

Certains auteurs rapportent un effet hypertenseur du cadmium. Cette association est controversée dans la littérature. Un effet du cadmium est évoqué dans la littérature un lien entre hypertension artérielle chez l'animal et exposition au cadmium [57,58]. Cependant, cette association est très controversée chez l'Homme, comme le montre la discordance des nombreuses études épidémiologiques publiées dans la littérature. La plupart de ces études épidémiologiques ont des limites méthodologiques, avec de faibles effectifs, l'absence d'ajustement sur des facteurs confondants ou l'absence de standardisation des mesures de la pression artérielle par exemple. Récemment, une étude hispano-américaine basée sur la cohorte NHANES 1999–2004 (National Health and Nutrition Examination Survey) portant sur 10991 sujets ayant bénéficié d'un dosage du cadmium sanguin et d'une cadmiurie pour un tiers d'entre eux après randomisation, a montré récemment qu'une augmentation de la concentration du cadmium sanguin sont associés significativement à une augmentation modeste de la

pression artérielle chez des sujets non fumeurs et ex-fumeurs. En revanche, aucune association n'a été observée entre la cadmiurie et la pression artérielle, et entre le cadmium sanguin ou la cadmiurie et la prévalence de l'hypertension artérielle [59].

Certains auteurs ont montré dans des études expérimentales à partir de modèles animaux, qu'une exposition au cadmium pourrait augmenter l'athérosclérose [60]. Cependant, ces données n'ont pas été confirmées chez l'Homme. De plus, une étude de cohorte belge récente chez 476 sujets ayant une exposition environnementale au cadmium faible et chez 480 sujets ayant une exposition environnementale forte n'a pas retrouvé d'excès de risque de décès par maladie cardiovasculaire entre ces deux groupes de sujets [61].

5.2.5.2. Reprotoxicité

Des études expérimentales chez l'animal ont montré que le cadmium produit des atteintes testiculaires et diminue la fertilité chez les mâles. A fortes doses, le cadmium produit des effets foetotoxiques et tératogènes chez plusieurs espèces de rongeurs. De tels effets n'ont pas été observés chez l'Homme [9,10]. En effet, peu d'études sont disponibles chez l'homme. Les expertises des différentes instances nationales et internationales d'évaluation des risques se basent essentiellement sur des données d'études expérimentales chez l'animal. Globalement, selon les experts, il n'y a pas d'études épidémiologiques montrant clairement une association entre l'exposition au cadmium et les effets sur la fertilité ou sur les organes sexuels. Cependant, depuis ce rapport, une étude très récente non randomisée, chez 341 sujets masculins de couples non fertiles a montré une association entre l'augmentation de la concentration de cadmium dans le liquide séminal et l'infertilité

masculine dans les groupes de sujets fumeurs ou non fumeurs. Les auteurs suggèrent que le cadmium pourrait avoir un rôle dans la réduction de la qualité du sperme [62].

5.2.5.3. Effets cancérogènes

Le cadmium est un agent chimique classé dans le groupe 1, c'est-à-dire comme cancérogène certain pour l'Homme par le CIRC en 1993 [63]. L'expertise de la revue de la littérature du CIRC a conclu à un pouvoir cancérogène certain du cadmium chez l'animal. Chez l'Homme, les résultats de sept cohortes indépendantes ont été évalués à cette époque, concernant des industries de fabrication de piles nickel-cadmium au Royaume-Uni et en Suède, l'industrie métallurgique (notamment les alliages cuivre-cadmium) au Royaume-Uni et en Suède, l'industrie de récupération du cadmium aux Etats-Unis, diverses usines de fabrication de produits contenant du cadmium au Royaume-Uni et des fonderies en Chine. Un excès de cancers broncho-pulmonaires était observé dans la cohorte de fabrication de piles nickel-cadmium, dans la cohorte des usines de fabrication de produits contenant du cadmium au Royaume-Uni et dans la cohorte de l'industrie de récupération du cadmium aux Etats-Unis. Depuis cette époque, des réévaluations des excès de cancers broncho-pulmonaires ont été effectuées sur certaines de ces cohortes, avec un suivi plus long, aboutissant à des risques relatifs de cancers broncho-pulmonaires inférieurs aux estimations initiales, mais dans un contexte de niveaux d'exposition nettement diminués [64,65]. Dans la réévaluation de l'excès de cancers broncho-pulmonaires comportant une relation dose-effet, observé dans la cohorte de l'industrie de

récupération du cadmium aux Etats-Unis, il a été conclu que l'excès concernait uniquement le groupe exposé conjointement à des dérivés du cadmium et de l'arsenic [66].

Deux autres sites ont été évoqués dans la littérature : le cancer du rein, d'une part, et le cancer du pancréas, d'autre part, avec pour ce dernier une méta-analyse à partir de trois études de cohortes retrouvant un SMR proche de la significativité à 166 [IC95% : 98-280] [67,68].

5.2.6. Traitement de l'intoxication chronique au cadmium

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'intoxication chronique au cadmium [38]. Comme il est mentionné dans le chapitre du traitement des intoxications aiguës au cadmium, certains agents chélateurs sont dangereux. Le DMSA n'aurait pas d'effet en cas d'intoxication chronique. Cependant, expérimentalement chez le petit animal, l'administration de N-acétylcystéine a pu guérir des lésions tubulaires [38].

6. Biométrie

Avant tout, il est important de respecter scrupuleusement certaines précautions lors du recueil et du transport des prélèvements sanguins et urinaires (choix des aiguilles, bouchons, tubes et antiseptiques à utiliser pour éviter tout risque de contamination métallique) en prenant contact directement avec le laboratoire participant à des contrôles qualité externe pour le dosage de cadmium sanguin et urinaire pour éviter certains écueils. Les recueils doivent s'effectuer avant la prise du poste de travail le matin après une douche et en dehors du lieu de travail. Il faudra également éviter de

consommer des fruits de mer et des abats dans les 3 jours précédents [69].

L'indice biologique d'exposition le plus pertinent permettant une surveillance bioméтроlogique des sujets exposés au cadmium est la cadmiurie [69]. Elle est le reflet de l'exposition chronique et de la charge corporelle en cadmium [70], tant que les capacités de stockage du cadmium et la fonction rénale ne sont pas altérées. Toute atteinte tubulaire rénale a pour conséquence d'augmenter l'excrétion urinaire de cadmium. Elle ne doit pas dépasser 0,5 µg/g de créatinine chez les sujets non exposés et 5 µg/g de créatinine chez les travailleurs exposés [70]. Une charge corporelle de 160 à 170 mg de cadmium dans les reins et le foie correspond à une cadmiurie de 10 µg/g de créatinine [71]. En cas de dépassement du seuil de 2 µg/g de créatinine, il est recommandé de rechercher dans les urines au moins deux protéines, l'une de haut poids moléculaire, la microalbumine pour dépister une atteinte glomérulaire (valeur normale de la microalbuminurie < 15 mg/g de créatinine), et l'autre de bas poids moléculaire, comme la RBP urinaire ou l' α_1 -microglobulinurie pour dépister une atteinte tubulaire (valeurs normales pour la RBP urinaire et l' α_1 -microglobulinurie < 300 µg/g de créatinine). Le dosage urinaire de l' α_1 -microglobuline doit être préféré à celui de la β_2 -microglobuline, cette dernière étant moins stable à pH acide dans les urines [69].

Le dosage du cadmium sanguin total est le reflet d'une exposition récente, mais aussi de la charge corporelle en cadmium après l'arrêt de l'exposition [69]. Le dosage du cadmium sanguin total est stable après plusieurs mois d'exposition. Son interprétation est difficile, car il est influencé par le tabagisme et par la prise alimentaire. Il est recommandé de doser le cadmium sanguin total en cas de dépassement de la cadmiurie de 2 µg/g de créatinine [70]. La concentration de cadmium sanguin total doit être inférieure à 1 µg/l chez le sujet non fumeur et de 2

µg/l chez le sujet fumeur en population générale et inférieure à 5 µg/l chez les travailleurs exposés [70].

Le dosage de la métallothionéine urinaire reflète bien la charge corporelle en cadmium. Il est corrélé à la concentration du cadmium sanguin total et est indépendant de la fonction rénale. Le dosage de la MT urinaire est sensible et spécifique, mais n'est pas disponible en pratique courante [69].

7. Prévention

Des mesures de prévention technique doivent être absolument entreprises en milieu professionnel pour réduire au maximum les niveaux d'exposition aux fumées de cadmium. Une aspiration à la source des poussières et des fumées doit être privilégiée et, à défaut, le travailleur exposé doit porter un masque à adduction d'air sous pression, en proscrivant la barbe pour éviter les fuites. Il est important d'informer et de former les travailleurs exposés au cadmium. Ils doivent respecter certaines règles élémentaires d'hygiène sur leur lieu de travail, comme : ne pas fumer, ne pas manger, disposer de deux vestiaires, l'un en zone contaminée et l'autre en zone propre, séparés par une salle de douche pour se changer et se doucher le matin, le midi pour le déjeuner et le soir, proscrire l'onychophagie et se brosser les ongles.

8. Valeurs limites

En France, la valeur limite de la concentration de cadmium dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 5 µg/l [72], alors que l'Organisation Mondiale de la

Santé (OMS) propose une concentration de cadmium inférieure à 3 µg/l [11]. L'OMS et la Food and Agriculture Organization (FAO) ont fixé la dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) à 7 µg/kg/semaine (soit 1 µg/kg/jour) [73].

En milieu professionnel, la valeur limite d'exposition au cadmium en France est de 50 µg/m³ dans l'atmosphère de travail et la valeur moyenne d'exposition de l'oxyde de cadmium est de 50 µg/m³ dans l'atmosphère de travail [74].

9. Systèmes de réparation des pathologies professionnelles liées à une exposition au cadmium

Le régime général de la Sécurité sociale et le régime agricole disposent chacun d'un tableau de maladies professionnelles pour les travailleurs cotisant à l'un de ces deux régimes, respectivement tableaux de maladies professionnelles 61 et 42, pour indemniser les pathologies dues à une exposition professionnelle au cadmium (tableaux 1 et 2) [75]. Très récemment, le cancer broncho-pulmonaire primitif a fait l'objet d'un nouveau tableau de maladies professionnelles numéroté 61bis (tableau 3) [76].

Tableau 1 : Tableau de maladies professionnelles n° 61 du régime général de la Sécurité sociale.

61 Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés		
Date de création : décret du 23 février 1973		Dernière mise à jour : -
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Broncho-pneumopathie aiguë.	5 jours	Extraction, préparation, emploi du cadmium, de ses alliages et de ses composés, notamment : - Préparation du cadmium par « voie sèche » ou électroméallurgie du zinc ; - Découpage au chalumeau ou soudure de pièces cadmiées ; - Soudure avec alliage de cadmium ; - Fabrication d'accumulateurs au nickel-cadmium ; - Fabrication de pigments cadmifères, pour peintures, émaux, matières plastiques.
Troubles gastro-intestinaux aigus, avec nausées, vomissements ou diarrhées.	3 jours	
Néphropathie avec protéinurie.	2 ans	
Ostéomalacie avec ou sans fractures spontanées, accompagnée ou non de manifestations douloureuses, radiologiquement confirmée.	12 ans	

Tableau 2 : Tableau de maladies professionnelles n° 42 du régime agricole

42 Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés		
Date de création : décret du 15 janvier 1976		Dernière mise à jour : -
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Broncho-pneumopathie aiguë.	5 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Découpage au chalumeau ou soudure de pièces cadmiées ; - Soudure avec alliage de cadmium ;
Troubles gastro-intestinaux aigus, avec nausées, vomissements ou diarrhées.	3 jours	
Néphropathie avec protéinurie.	2 ans	
Ostéomalacie avec ou sans fractures spontanées, accompagnée ou non de manifestations douloureuses, radiologiquement confirmée.	12 ans	

Tableau 3 : Tableau de maladies professionnelles n° 61bis du régime général de la Sécurité sociale.

61bis Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés		
Date de création : décret du 13 décembre 2007		Dernière mise à jour : -
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer broncho-pulmonaire	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans et d'un temps écoulé depuis le début de l'exposition de 20 ans)	<ul style="list-style-type: none"> - Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques au nickel-cadmium ; - Récupération de matières métalliques recyclables contenant du cadmium.

Références bibliographiques

- 1 Site français sur l'industrie minérale plate-forme d'informations sectorielles (accès 6 juin 2008). <http://www.mineralinfo.org/>
- 2 Directive 91/157/CEE du Conseil du 18 mars 1991 relative aux piles et accumulateurs contenant certaines matières dangereuses, amendée par la directive 98/101.
- 3 Directive 91/338/CEE du Conseil du 18 juin 1991 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses.
- 4 Directive 2002/95/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques.
- 5 Sovet. Empoisonnement par une poudre à récurer l'argenterie. Presse Med Belge 1858 ; 10 :69-71.
- 6 Nicaud P, Lafitte A, Gros A. symptoms of chronic cadmium intoxication. Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc 1942 ;4 :192-202.
- 7 Nriagu JO. Production, Uses, and Properties of Cadmium. In : Nriagu JO. Environment, Part 1: Ecological Cycling. Toronto : John Wiley and Sons, 1980. p. 35-70.
- 8 International cadmium Association. (accès 6 juin 2008). <http://cadmium.org/>
- 9 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA; 1999 (accès 6 juin 2008). <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html>
- 10 European Union Risk Assessment Report (accès 6 juin 2008). http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/cdmetalreport303.pdf
- 11 World Health organization. Guidelines for drinking-water quality. Third Ed. Geneva, 2004.
- 12 Satarug S, Haswell-Elkins MR, Moore MR. Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. Br J Nutr 2000;84:791-802.
- 13 Nandi M, Slone D, Jick H, Shapiro S, Lewis GP. Cadmium content of cigarettes. Lancet 1969;2:1329-30.
- 14 Schwartz DA. Acute inhalational injury. Occup Med 1987 ; 2 : 297-318.
- 15 Schwartz DA, Blaski CA. Toxic inhalations. In : Fishman AP. Ed. Pulmonary Diseases and Disorders, vol 1, pp. 925-40. New-York: Mc Graw-Hill. 2000.
- 16 do Pico GA. Toxic gas inhalation. Curr Opin Pulm Med 1995 ; 1 : 102-8.
- 17 Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect 2005 ; 113 : 823-39.
- 18 Andersen O, Nielsen JB, Nordberg GF. Nutritional interactions in intestinal cadmium uptake--possibilities for risk reduction. Biometals 2004;17:543-7.
- 19 Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A. Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. Environ Health Perspect 2002;110:1185-90.
- 20 Reeves PG, Chaney RL. Marginal nutritional status of zinc, iron, and calcium increases cadmium retention in the duodenum and other organs of rats fed rice-based diets. Environ Res 2004;96:311-22.

- 21 Reeves PG, Chaney RL. Nutritional status affects the absorption and whole-body and organ retention of cadmium in rats fed rice-based diets. *Environ Sci Technol* 2002;36:2684-92.
- 22 Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196:114-23.
- 23 Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, DiZio S, Wade M. In vitro percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:1-5.
- 24 Carlson LA, Friberg L. The distribution of cadmium in blood after repeated exposure. *Scand J Clin Lab Invest* 1957;9:67-70.
- 25 Nordberg GF, Piscator M, Nordberg M. On the distribution of cadmium in blood. *Acta Pharmacol Toxicol* 1971;30:289-95.
- 26 Nordberg GF, Nordberg M. Different binding forms of cadmium--implications for distribution and toxicity. *J UOEH* 1987;9 Suppl:153-64.
- 27 Järup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellström T. Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:327-31.
- 28 Rodilla V, Miles AT, Jenner W, Hawksworth GM. Exposure of cultured human proximal tubular cells to cadmium, mercury, zinc and bismuth: toxicity and metallothionein induction. *Chem Biol Interact* 1998;115:71-83.
- 29 Nordberg G, Kjellström T and Nordberg M. Kinetics and Metabolism, cadmium and health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal. In Vol I : Exposure, Dose and Metabolism. Edited by L Friberg, CG Elinder, T Kjellström, and GF Nordberg, 1985, Boca Raton CRC Press. 103-78.
- 30 Bernard A and Lauwerys R. Chapter 5 : Effects of Cadmium Exposure in Humans. In : Handbook of Experimental Pharmacology, vol 80. Edited by EC Foulkes. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 1986.
- 31 Nordberg G, Slorach S, Stenström T. [Cadmium poisoning caused by a cooled-soft-drink machine]. *Lakartidningen* 1973;70:601-4.
- 32 Hise EC, Fulkerson W. Chapter VI Environmental impact of cadmium flow in cadmium : the dissipated element. Fulkerson W et Goeller HE. Ed., Oak Ridge National Library, 1973.
- 33 Buckler HM, Smith WD, Rees WD. Self poisoning with oral cadmium chloride. *Br Med J* 1986;292:1559-60.
- 34 Wisniewska-Knypl JM, Jablonska J, Myslak Z. Binding of cadmium on metallothionein in man: An analysis of a fatal poisoning by cadmium iodide. *Arch Toxicol* 1971;28:46-55.
- 35 Andersen O. Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chem Rev* 1999;99:2683-710.
- 36 Fournier L, Thomas G, Garnier R, et al. 2,3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:499-504.

- 37 Miller AL. Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Altern Med Rev* 1998;3:199-207.
- 38 Blanus M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem* 2005;12:2771-94.
- 39 Gordon T, Fine JM. Metal fume fever. *Occup Med* 1993 ; 8 : 504-17.
- 40 Blanc PD, Boushey HA. The lung in metal fume fever. *Semin Respir Med* 1993 ; 14 : 212-25.
- 41 El-Zein M, Malo JL, Infante-Rivard C, Gautrin D. Prevalence and association of welding related systemic and respiratory symptoms in welders. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 655-61.
- 42 Barnhart S, Rosenstock L. Cadmium chemical pneumonitis. *Chest* 1984 ; 86 : 789-91.
- 43 Taylor A, Jackson MA, Patil D, Burston J, Lee HA. Poisoning with cadmium fumes after smelting lead. *Br Med J* 1984 ; 288 : 1270-1.
- 44 Yates DH, Goldman KP. Acute cadmium poisoning in a foreman plater welder. *Br J Ind Med* 1990; 47:429-31.
- 45 Seidal K, Jørgensen N, Elinder CG, Sjögren B, Vahter M. Fatal cadmium-induced pneumonitis. *Scand J Work Environ Health* 1993 ; 19 : 429-31.
- 46 Fernández MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med (Lond)* 1996 ; 46 : 372-4.
- 47 Heully F, Lamy P, Pernot C, Couillault S. intoxications aiguës par vapeurs de cadmium. *Arch Mal Prof* 1963;24:547-9.
- 48 Townshend RH. Acute cadmium pneumonitis: a 17-year follow-up. *Br J Ind Med* 1982;39:411-2.
- 49 Fuortes L, Leo A, Ellerbeck PG, Friell LA. Acute respiratory fatality associated with exposure to sheet metal and cadmium fumes. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991 ; 29 : 279-83.
- 50 Järup L, Persson B, Edling C, Elinder CG. Renal function impairment in workers previously exposed to cadmium. *Nephron* 1993;64:75-81.
- 51 Kjellström T. Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. *IARC Sci Publ* 1992;118:301-10.
- 52 Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J. Dietary cadmium intake in polluted and no-polluted areas in Japan in the past and in the present. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:277-34.
- 53 Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, Van Hecke E, Roels HA, Staessen JA. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect* 2008;116:777-83.
- 54 Rose CS, Heywood PG, Costanzo RM. Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *J Occup Med* 1992;34:600-5.
- 55 Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, Venables KM, Darbyshire J, Pickering CA et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1(8587):663-7.
- 56 Friberg L. Chronic cadmium poisoning. *AMA Arch Ind Health* 1959;20:401-7.
- 57 Satarug S, Nishijo M, Lasker JM, Edwards RJ, Moore MR. Kidney dysfunction and hypertension: role for cadmium, p450 and heme oxygenases? *Tohoku J Exp Med* 2006;208:179–202.

- 58 Schroeder HA, Vinton WH. Hypertension induced in rats by small doses of cadmium. *Am J Physiol* 1962;202:515–8.
- 59 Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect* 2008;116:51-6.
- 60 Revis NW, Zinsmeister AR, Bull R. Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78: 6494–8.
- 61 Nawrot TS, Van Hecke E, Thijs L, Richart T, Kuznetsova T, Jin Y, Vangronsveld J, Roels HA, Staessen JA. Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. *Environ Health Perspect* 2008;116:1620-8.
- 62 Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML, Huang HY, Wang HS, Soong YK, Lin JL. Cadmium level in seminal plasma may affect the pregnancy rate for patients undergoing infertility evaluation and treatment. *Reprod Toxicol* 2008;25:481-4.
- 63 IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Lyon, France, 1993 ; 58 : 444 pages.
- 64 Sorahan T, Lister A, Gilthorpe MS, Harrington JM. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant disease of the respiratory system, 1946-92. *Occup Environ Med* 1995 ; 52 : 804-12.
- 65 Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer : a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003 ; 6 : 227-55.
- 66 Sorahan T, Lancashire RJ. Lung cancer mortality in an cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States : an analysis with detailed job histories. *Occup Environ Med* 1997;54 : 194-201.
- 67 Il'yasova D, Schwartz GG. Cadmium and renal cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:179-86.
- 68 Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:139-45.
- 69 Pillière F, Conso F. BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. ED 791. INRS 2007, pages 81-2.
- 70 Schneider O, Brondeau MT. Indices biologiques d'exposition. Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail. ND 2245. INRS 2006, page 18.
- 71 Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard A, Chettle DR, Harvey TC et al. In vivo measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal: its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environ Res* 1981;26:217-40.
- 72 Décret n° 2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.
- 73 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food contaminants: Sixty-fourth report 2005, Roma, Italy, page 305.
- 74 Courtois B. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. ED 984. INRS 2007, page 11.
- 76 INRS. Les maladies professionnelles. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale. ED 835. INRS 2007, pages 256 et 305.

77 Décret n° 2007-1754 du 13 décembre 2007 révisant et complétant les tableaux de maladies professionnelles annexés au livre IV du code de la sécurité sociale. JORF n°0291 du 15 décembre 2007 page 20244.

Encadré pour le clinicien.

Cet encadré reprend les éléments diagnostics principaux à connaître par le clinicien, sans reprendre l'ensemble des éléments de l'article.

Devant quels signes cliniques y penser ?

Intoxication aiguë au cadmium par ingestion : troubles digestifs, myalgie, état de choc, insuffisance rénale aiguë, cytolyse, tableau de défaillance multiviscérale

Intoxication aiguë au cadmium par voie respiratoire : fièvre d'inhalation, pneumopathie chimique aiguë

Intoxication chronique au cadmium : néphropathie tubulaire proximale, ostéomalacie (voire ostéoporose diffuse), irritation non spécifique des voies respiratoires, dent jaune cadmique, possible cancer notamment broncho-pulmonaire

Que rechercher ?

Exposition professionnelle : (interrogatoire professionnel, liens des symptômes avec le travail, présence d'autres cas) : industrie métallurgique du zinc, batterie d'accumulateurs rechargeables ou de piles électriques alcalines, procédé électrolytique anticorrosif, travaux de soudure, pigments à base de cadmium, stabilisateur de certains polymères de matières plastiques.

Exposition environnementale : tabac et certains aliments.

Comment le confirmer ?

Intoxication aiguë au cadmium par ingestion : abdomen sans préparation (cadmium est radio-opaque), cadmium plasmatique, bilan en fonction du retentissement.

Intoxication aiguë par voie respiratoire : hémogramme, lavage broncho-alvéolaire, épreuve fonctionnelle respiratoire, imagerie thoracique.

Intoxication chronique au cadmium : cadmium urinaire (éventuellement sanguin, métallothionénine urinaire), bilan en fonction du retentissement.