

Intoxication par le CADMIUM

Antoine VILLA

Centre antipoison de Paris

Consultation de pathologie professionnelle

Hôpital Fernand Widal

CADMIUM (Cd)

- ◆ Métal blanc, malléable
- ◆ Densité = 8,65
- ◆ Point de fusion = 321°C
- ◆ Point d'ébullition = 778°C
- ◆ Minerais liés à ceux du Pb et du Zn
- ◆ Principaux dérivés = CdO, Cd Cl₂, CdS, Cd Br₂, Cd SO₄
- ◆ Production Cd : Croissante ++

EXPOSITIONS AU CADMIUM (1)

- ◆ Cadmiage : électrolytique ou par trempage
- ◆ Alliages pour soudure (Cd/Mg)
- ◆ Alliages à l'acier (roulements à billes)
- ◆ Alliages avec Zn, Cu (câbles électriques)
- ◆ Alliage de Wood (Cd/Pb/Zn/Bi) : fond à 71°C
- ◆ Accumulateurs Cd/Ni
- ◆ Cellules photoélectriques

EXPOSITIONS AU CADMIUM (2)

- ◆ Microcomposants (industrie électronique)
- ◆ Stabilisants matières plastiques
- ◆ Pigments
- ◆ Captage des neutrons (industrie nucléaire)
- ◆ Extraction du Cd (à partir résidus minerais Zn, Pb, Cu)
- ◆ Métallurgie du Zn

EXPOSITIONS AU CADMIUM (3)

- ◆ Contaminant habituel :
 - Des boues d'incinérateurs
 - Des boues des usines de traitement de l'eau
 - Des engrais phosphatés
- ◆ Polluant atmosphérique :
 - 0,001 à 0,01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air des villes
 - 0,1 à 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ autour usines production
- ◆ Présent dans fumée cigarettes (2 à 4 $\mu\text{g}/\text{paquet}$)

EXPOSITIONS AU CADMIUM (4)

- ◆ Apport alimentaire : 10 à 35 $\mu\text{g}/\text{j}$
 - C'est la principale source de Cd dans la population générale
- ◆ Concentrations élevées dans :
 - Fruits de mer (poissons apportent en moyenne entre 20 et 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
 - Abats (foie, reins)
 - Céréales

Toxicocinétique

Toxicocinétique

◆ Absorption

- Respiratoire (10 à 50 %)
 - Voie la plus importante en milieu industriel
 - Poussières + fumée + vapeurs
- Digestive (1 à 10 %)
 - Voie la plus importante lors d'exposition environnementale
 - Ingestion accidentelle → intoxication aiguë
 - Contamination mains, lèvres, cigarettes...
- Percutanée
 - Négligeable

Toxicocinétique

◆ **Distribution :**

- Foie et reins : principaux sites de stockage ($\approx 50\%$)
- Dans le sang : 90 - 95 % dans hématies
 - Fixés à Hb et métallothionéine
- Dans les tissus :
 - Cd fixé à métallothionéine

Toxicocinétique

◆ **Distribution :**

■ Concentrations élevées dans :

- Poumons
- Pancréas
- Thyroïde
- Testicules
- glandes salivaires

Toxicocinétique

- ◆ Méthallothionéine :
 - Protéine de faible PM, riche en groupements SH
 - Sa synthèse est ↑ par Cd
 - Fixe Cd
 - Protège tissus contre effets toxiques du Cd
 - Lorsque Cd en excès →effets toxiques apparaissent
 - Assure transport Cd du foie aux autres organes
 - Complexe Cd/ méthallothionéine
 - plus toxique pour reins que Cd seul
- ◆ Charge corporelle Cd :
 - Adultes non exposés = 10 - 50 mg

Toxicocinétique

◆ Excrétion :

- Urinaire ++
- *Biliaire – intestinale*
 - Faible
 - cycle entéro-hépatique
- *Dans phanères*
 - bonne corrélation [Cd] poils / charge corporelle, chez sujets non-exposés
- *Élimination très lente : $t_{1/2} > 10 \text{ ans}$*

Toxicité aiguë

Toxicité aiguë

◆ Ingestion (rare):

- Douleurs abdominales intenses
- Vomissements (parfois sanglants)
- Diarrhée
- Atteinte tubulaire rénale
- Cytolyse hépatique modérée
- Parotidite - Oedème facio-tronculaire
- Décès possible

Toxicité aiguë

◆ Inhalation

- Parfois après une phase de latence
- Syndrome pseudo grippal:
 - Irritation des voies aériennes supérieures (toux sèche, dyspnée)
 - Fièvre, frissons
 - Myalgies, céphalées
 - Hyperleucoctyose

◆ *Attention à la confusion avec FIEVRE DES FONDEURS*

Toxicité aiguë

- ◆ **Évolution de la pneumopathie cadmique**
 - Broncho-alvéolite hémorragique
 - Décès (15 - 20 %) : 1 - 3 jours après expo
 - Sinon: atteintes rénales et hépatiques modérées
 - Un cas publié de fibrose pulmonaire séquellaire
 - VLE du cadmium: $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 - CL (Hum) $\approx 5 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 8 \text{ h}$

Toxicité aiguë

- ◆ **Injection** : chez l'animal
 - Nécrose testiculaire
 - Effets foetotoxiques et tératogènes

Toxicité aiguë

◆ **Traitement :**

- Symptomatique (Pas de traitement spécifique)
- Cd radio-opaque
- La plupart des chélateurs aggravent la néphrotoxicité
- Effet protecteur chez le rat :
 - DMSA
 - NAC

Toxicité chronique

Toxicité chronique

- ◆ Toxique cumulatif :
 - Peut-être présent dans différents tissus, dont il va perturber le métabolisme
- ◆ Dent jaune cadmique :
 - Coloration de l'émail
 - Débute en bague au collet
 - S'étend vers le bord libre mais respecte le bord libre
 - Pas d'anomalie gingivale
 - Signe d'imprégnation précoce

Toxicité chronique

- ◆ **Troubles respiratoires :**
 - Cd irritant pour les voies respiratoires
 - fumée de Cd
 - poussières d'oxyde de Cd
 - Rhinite – hyposmie
 - BPCO et emphysème: aggravation possible après arrêt exposition

Toxicité chronique

- ◆ Atteinte rénale = néphropathie cadmique
- ◆ Classiquement : tubulopathie proximale
 - Protéinurie de bas PM
 - Enzymurie
 - Aminoacidurie
 - Hypercalciurie, hyperphosphaturie
 - peut être à l'origine de lithiases
 - Tardivement extension au tubule distal
 - ↓ capacités concentration et acidification

Toxicité chronique

◆ Atteinte rénale :

- Aminoacidurie
 - thréonine, sérine ++
- Hypercalciurie – hyperphosphaturie
- ↓ capacité concentration et acidification

◆ PBR : atteinte cellules tubulaires

- gonflements mitochondries
- prolifération réticulum endoplasmique
- ↑ n lysosomes
- inclusions intranucléaires

Toxicité chronique

- ◆ Atteinte rénale :
 - Atteinte glomérulaire associée
 - ↑ élimination urinaires de protéines de PM élevés
 - ◆ Albumine, IgG, transferrine ...
 - Ni hématurie, ni leucocyturie

Toxicité chronique

- ◆ Atteinte rénale :
 - Néphropathie :
 - si [Cd] cortex rénal ≥ 250 ppm
 - si [Cd] urines ≥ 10 $\mu\text{g/g}$ créatinine
 - \Rightarrow bonne corrélations entre SC et []
 - élévation créatininémie – azotémie = tardive
 - Lithiases urinaires – néphrocalcinose :
 - fréquentes (20 – 30 %)
 - hypercalciurie – hyperphosphaturie

Toxicité chronique

- ◆ Atteinte rénale :
 - Bonnes corrélations avec concentrations rénales et urinaire de Cd
 - Apparition quand :
 - Cd R = 50 mg/kg
 - Cd U = 2,5 µg/g créatinine
 - Risque 10 % quand :
 - Cd R = 125 mg/kg
 - Cd U = 4 µg/g créatinine
 - Risque 30-35 % quand :
 - Cd R = 200 mg/kg
 - Cd U = 10 µg/g créatinine

Toxicité chronique

- ◆ **Lésions osseuses :**
- ◆ **Ostéomalacie**
 - Apparition tardive (conséquence de la fuite phosphocalcique)
 - Douleur violentes bassin – membres inférieurs (Itaï-Itaï)
 - Due à :
 - fuite phosphocalcique
 - Inhibition métabolisme rénal vit D (25 – OH → 1,25 OH)
 - Compétition Cd/Ca : tube digestif et os
 - Radiologiquement : = Stries de Looser-Milkman
 - Stries osseuses pseudo-fracturaires
 - ◆ sans déplacement
 - ◆ transversales
 - ◆ bassin, fémurs
- ◆ **Ostéoporose diffuse**



Toxicité chronique

◆ Autres effets

- Anémie (modérée)
- Asthénie – amaigrissement
- Hyperglobulinémie (α , β , γ)
- HTA :
 - Effet démontré chez le rat
 - Liaison Cd/HTA pas démontrée chez l'homme

◆ *PAS DE TRAITEMENT SPECIFIQUE*

Toxicité chronique

- ◆ Cancer :
 - Expérimentalement
 - cancers bronchopulmonaires chez le rat et la souris (inhalation)
 - cancers de la prostate chez le rat
 - Etudes épidémiologiques
 - cancers bronchopulmonaires
 - mais polyexposition et tabagisme
 - CIRC : groupe 1
 - UE : catégorie 2

Effets sur la reproduction

◆ **Expérimentalement :**

- **Chez le rat :**
 - atteintes testiculaires
 - et ↓ fertilité
- **A fortes doses :**
 - foetotoxique
 - et tératogène

Toxicité chronique

◆ **Traitement :**

- Symptomatique
- Pas de chélateur efficace (y compris DMSA)
- NAC efficace sur lésions tubulaires chez la souris

Toxicité chronique

- ◆ **Toxicité neurologique :**
 - Troubles mentaux organiques ?
 - Neuropathies périphériques ?

Métrologie

Cadmium sanguin

Modalités de prélèvements

Utiliser des récipients et des réactifs adéquats exempts de cadmium

Jour dans la semaine : indifférent

Moment dans la journée : indifférent

Dosages à faire réaliser par des laboratoires participant régulièrement à des contrôles de qualités

Cadmium sanguin

Valeurs dans la population générale	Cadmium sanguin < 1,5 µg/L chez le non-fumeur Cadmium sanguin < 5 µg/L chez le fumeur
Valeur-guide utilisable en France	Cadmium sanguin = 5 µg/L
Indice biologique d'exposition proposé par les hygiénistes américains (ACGIH)	Cadmium sanguin = 5 µg/L
Valeur de référence en RFA (BAT)	Cadmium sanguin = 15 µg/L

Cadmium urinaire

Modalités de prélèvements

Utiliser des récipients et des réactifs adéquats exempts de cadmium

Jour dans la semaine : indifférent (ou lundi matin)

Moment dans la journée : indifférent

Dosages à faire réaliser par des laboratoires participant régulièrement à des contrôles de qualité

Cadmium urinaire

Valeur population générale	Cadmium urinaire < 2µg/g de créatinine
Valeur-guide utilisable en France	Cadmium urinaire = 5µg/g de créatinine
Indice biologique d'exposition proposé par les hygiénistes américains (ACGIH)	Cadmium urinaire = 5 µg/g de créatinine
Valeur de référence en RFA (BAT)	Cadmium urinaire = 15 µg/L

Biométrie

- ◆ Protéinurie PM élevé :
 - microalbuminurie
- ◆ Protéinurie bas PM
 - $\alpha 1$ microglobulinurie ou RBP
- ◆ **Cd U**
 - $N < 2 \mu\text{g/g}$ créatinine
 - Valeur guide : $5 \mu\text{g/g}$ créatinine
- ◆ **Cd sang total**
 - expo des 3-4 derniers mois
 - influencé ++ par tabagisme
 - $N < 1,5 \mu\text{g/L}$ (non fumeurs)
 - $< 5 \mu\text{g/L}$ (fumeurs)

Cadmium

- ◆ VME = $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- ◆ Eau de boisson
 - France : $5 \mu\text{g}/\text{L}$
 - OMS : $3 \mu\text{g}/\text{L}$

Indemnisation

- ◆ 61e TRG
- ◆ 42e TRA

61

REGIME GENERAL

Maladies professionnelles provoquées par le cadmium et ses composés

Date de création : 2 mars 1973
(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
Bronho-pneumopathie aiguë	5 jours	Extraction, préparation, emploi du cadmium, de ses alliages et de ses composés, notamment :
Troubles gastro-intestinaux aigus, avec nausées, vomissements ou diarrhées.	3 jours	Préparation du cadmium par « voie sèche » ou électrométallurgie du zinc ;
Néphropathie avec protéinurie	2 ans	Découpage au chalumeau ou soudure de pièces cadmiées ; Soudure avec alliage de cadmium ;
Ostéomalacie avec ou sans fractures spontanées, accompagnée ou non de manifestations douloureuses, radiologiquement confirmée	12 ans	Fabrication d'accumulateurs au nickel-cadmium ; Fabrication de pigments cadmifères, pour peintures, émaux, matières plastiques.

Prévention médicale

- ◆ A l'embauche :
 - Examen clinique
 - Écarter individus avec antécédents rénaux ou respiratoires chroniques
 - EFR
 - Biologie :
 - Créatininémie
 - $\alpha 1$ microglobulinurie
 - Albuminurie
 - CdU
 - Demander aux femmes de signaler précocement leurs grossesses

Prévention médicale

- ◆ **Visites périodiques**
 - Rythmicité fixée par médecin du travail
 - Rechercher incidents, accidents
 - Rechercher stérilité conjugale
 - Examen clinique
 - EFR à intervalles réguliers (2 – 5 ans)
 - Biométrie

Biométrie

- ◆ Cd sang total :
 - $N < 5 \mu\text{g/L}$
 - reflète exposition 3 – 4 derniers mois, si elle est modérée
 - si exposition faible ($< 10 \mu\text{g/m}^3$) :
 - interférence ++ tabagisme

Biométrie

◆ Cd urines

- $N < 2 \mu\text{g/g}$ créatinine
- Reflète dose interne si exposition modérée :
 - ↑ prostanoïdes u. dès $2 \mu\text{g/g}$ créatinine
 - ↑ enzymurie, Pt PM élevé dès $4 \mu\text{g/g}$ créatinine
 - tubulopathie : $10 \mu\text{g/g}$ créatinine
- Valeur limite proposée : $5 \mu\text{g/g}$ créatinine
- Au-delà de $10 - 15 \mu\text{g/g}$ créatinine : excrétion plutôt influencée par exposition actuelle

Prévention technique

- ◆ Informer les travailleurs :
 - du risque
 - des moyens de s'en protéger
 - de la conduite à tenir en cas d'accident
- ◆ Protections collectives
- ◆ Métrologie d'ambiance
 - VLE-VME = $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- ◆ Protections individuelles

FORMATION – INFORMATION DES TRAVAILLEURS

- ◆ *Formation pratique*
 - Organisée par employeur
 - Avec CHSCT et médecin du travail
 - Information sur le risque (dont grossesse et allaitement)
 - Renouvelée périodiquement
- ◆ *NOTICE REMISE A CHAQUE TRAVAILLEUR*
 - Information sur le danger du Pb et Cd
 - Information sur le danger du poste de travail
 - Intérêt des protections collectives, individuelles
 - Bonnes pratiques / Hygiène du travail
 - Nécessité de la surveillance médicale